

頭痛（13例、15%）、低血圧（9例、11%）、嘔気（35例、42%）、嘔吐（22例、26%）であった。

2回目投与時に10%以上に発現したものは、悪寒（25例、38%）、発熱（20例、30%）、嘔気（10例、15%）、嘔吐（7例、11%）であった。

Grade 3以上の点滴関連毒性は、84例中、31例（37%）に出現した。

有害事象	例数	有害事象	例数
悪寒	11例 13%	血小板減少症	9例 11%
発熱	2例 2%	ビリルビン血症	1例 1%
頭痛	1例 1%	高血糖	1例 1%
好中球減少性発熱	1例 1%	低リン酸血症	1例 1%
低血圧	3例 4%	呼吸困難	2例 2%
頭蓋内出血	1例 1%	鼻出血	1例 1%
肝機能検査値異常	1例 1%	低酸素症	3例 4%
口腔内潰瘍形成	1例 1%	発疹	1例 1%
白血球減少症	2例 2%	処置に伴う局所反応	1例 1%
汎血球減少症	1例 1%		

パート1で、粘膜炎又は口内炎に関連する有害事象は、84例中46例（55%）に少なくとも1件の有害事象が認められた。この46例中、23例で本剤との因果関係が否定できないとされた。Grade 3以上の有害事象は3例に認められ、2例で本剤との因果関係が否定できないとされた。

パート1で、出血に関連する有害事象は、84例中63例（75%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、頭蓋内出血が2例、後腹膜出血・血性下痢・吐血・メレナ・斑状出血・紫斑・硬膜下血腫・鼻出血・血尿が各1例であった。血性下痢、メレナ、紫斑以外の有害事象は本剤との因果関係が否定できないとされた。

パート1で、感染に関連する有害事象は、84例中74例（88%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、敗血症20例、肺炎5例、蜂巣炎・ショック・食道炎・口内炎が各2例、胃腸障害・口腔内潰瘍形成・リンパ節症・喉頭炎・副鼻腔炎・尿路感染が各1例であった。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、敗血症5例、ショック1例、口腔内潰瘍形成1例、口内炎1例、喉頭炎1例、肺炎3例であった。

パート1で、肝機能異常に関連する有害事象は、下表のとおり、84例中28例（33%）に認められた。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた症例については照会中である。

器官別大分類 ^a	症例数 (%)	
有害事象	n = 84	
全ての有害事象	28	(33)
全身	6	(7)
腹水	6	(7)
消化器系	23	(27)
肝脾腫	1	(1)
黄疸	3	(4)
肝機能検査値異常	22	(26)
肝圧痛	2	(2)

代謝及び栄養系	13	(15)
ビリルビン血症	13	(15)

肝機能検査値異常の内訳は、AST上昇16例、ALT上昇9例で、このうちGrade 3以上の症例はAST上昇6例、ALT上昇5例であった。なお、ビリルビン血症は肝機能検査値異常として集計されていない、ビリルビン血症は全例Grade 3以上であった。

腹水を伴うGrade 3以上の肝機能検査値異常は4例（201B1-0004、201B3-0011、201B5-0001、201B6-0002）で見られ、内2例（201B1-0004、201B3-0011）では死亡まで存続した。因果関係が否定できないとされたのは201B1-0004、201B3-0011、201B6-0002の3例であった。

肝静脈閉塞症（veno-occlusive disease: VOD）についてはパート2まで含めて集計した結果、84例中5例に認められた。201B3-003、201B3-0007、201B3-0010、は、本剤最終投与後に同種移植を施行し、移植後に本剤と因果関係の否定できないVODにより死亡した。201B3-0012は、同種移植後に本剤の第2コースを投与した症例で、VODにより死亡した（機構注：この症例がVODにより死亡したか否かについては申請者に確認中である）。201B3-0014は本剤投与後に同種移植を施行されたが、同種移植の2日前よりVODを発現し、VODにより死亡した。また、担当医によりVODと診断されないものの、ビリルビン上昇と腹水所見がありVODと考えられた症例が1例（201B3-0011）あり、死亡までVODが継続した（機構注：この症例がVODにより死亡したか否かについては申請者に確認中である）。

播種性血管内凝固は、3例にみとめられ、内1例では本剤との因果関係が否定できなかった（播種性血管内凝固が本剤投与後に悪化した）。

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。

治験の中止は以下のとおりであった。84例中22例（26%）がパート1の試験スケジュールを途中で中止した。中止理由は、原疾患の悪化（効果不十分）（8例）、その他の医学的理由（13例）、有害事象によるもの（2例）であった。有害事象のため、試験を中止した2症例は、体液貯留（201B6-0002）及び強直/間代性発作（201B7-0001）による中止であった。何れも、本剤との因果関係は否定できないとされた。

本剤最終投与日から28日以内に死亡した症例は11例であった。この内、本剤との因果関係が否定されなかった症例番号については照会中である。

最終投与 28 日以内に死亡した症例

被験者識別コード	年齢(歳)	性別	投与回数	最終投与からの日数 ^a	死因
201A8-0002	61	男性	1	15	原疾患の悪化
201A9-0001	44	男性	2	11	原疾患の悪化による二次性の好中球減少性発熱
201A9-0004	45	男性	2	12	原疾患の悪化による二次性の敗血症
201A9-0008	49	男性	1	1	頭蓋内出血
201B0-0001	36	男性	1	19	多組織障害

201B1-0004	24	女性	2	19	多臓器不全（機構注：後腹膜出血後）
201B2-0002	24	男性	1	17	敗血症
201B4-0001	64	女性	1	21	原疾患の悪化
201E4-0001	82	男性	1	15	真菌血症, 菌血症
201E4-0002	53	男性	1	26	原疾患の悪化
201E5-0002	53	男性	2	25	感染

a:本剤の投与日を1日として算出した。

最終投与後29日以降に死亡した症例は20■■年■■月■■日時点で68例であった。（本剤と死亡の因果関係は否定できないとされた症例数については照会中である）。

4) 海外第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト - 4、試験番号 202）

CD33陽性の初回再発のAML患者を対象として、本剤投与後の有効性・安全性及び薬物動態ならびに本剤に対する反応の予測因子を検討する第Ⅱ相試験が19■■年■■月～20■■年■■月に欧州の24施設で行われた。

対象患者の選択基準・除外基準は、本試験では造血幹細胞移植後の患者を登録可能とした点以外は、201試験と同一であった。

用法・用量、前投薬、本剤の2回目・3回目を投与可能とする基準は、201試験と同一である。

本試験時の治験開始時目標症例数は150例と計画された。スクリーニングを受けた症例は119例であったが、95例が試験に組み入れられ、本剤が1回以上投与され、安全性及び有効性の評価対象とされた。本試験に再登録された症例数は5例で、初回の登録時と異なる症例番号として登録された。

患者背景は、年齢の平均値53.2歳（20～79歳）、性別：男性52例、女性43例、であった。初診時FAB分類は93例で判定され、M0：4例、M1:14例、M2:23例、M4:23例、M4E0:6例、M5:17例、M6:2例、M7:1例、不明:3例であった。染色体異常による予後分類では69例で判定され（初診時）、予後良好群7例、予後中間群48例、予後不良群14例、であった（染色体異常と予後判定の方法は照会中）。造血幹細胞移植の既往は、29例で認められた。

有効性及び安全性の評価は、パート1（最終投与後28日間）、パート2（パート1終了後6カ月間）、パート3（安全性はパート2終了後18カ月間、その後被験者死亡まで6カ月ごと）にわけて行われた。

後治療については、寛解後療法が可能とされた。パート1終了時に①CR、②CRp、③骨髓及び末梢血中の芽球が5%以下の症例のいずれかの場合は、30日間の間隔をあけたのち、無治療または自家造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植、ミトキサントロン10mg/ m²を5日間とエトポシド100mg/m²の5日間投与を1コース投与のいずれかを選択可能とされた。評価症例の内訳を以下に示す。

症例の内訳

内訳	登録症例数 n=95
パート1	
初回投与を受けた症例	95
2回目投与を受けた症例	74
3回目投与を受けた症例	3

パート1で死亡した症例	14
パート2	
6カ月間の追跡症例	81
パート2で死亡した症例	40
パート3	
18カ月の追跡症例	41
パート3で死亡した症例	31
18カ月の追跡を終了した症例	10

有効性の評価は、パート1及びパート2での抗腫瘍効果の検討により評価した。なお、CR及びCRpの定義は201試験と同一である。

CRは13例（14%）、CRpは11例（12%）に認められた。年齢別では、以下のとおりであった。

年齢別		抗腫瘍効果		CR	CRp	OR (CR+CRp)
		症例数 (%)	95%信頼区間			
60歳以上 (n=31)	症例数 (%)	6 (19%)		4 (13%)	10 (32%)	
	95%信頼区間	7-37%		4-30%	17-51%	
60歳未満 (n=64)	症例数 (%)	7 (11%)		7 (11%)	14 (22%)	
	95%信頼区間	5-21%		5-21%	13-34%	

全生存期間中央値は5.9カ月であった（20■■年■月■■日時点。201試験と同様に照会中である）。CR及びCRp例の無再発生存期間（CR又はCRpとなった日を起算日）の中央値は4.2カ月（CR例のみでは6.1カ月、CRp例では3.0カ月）。

CR13例中、2例が自家造血幹細胞移植を、3例が化学療法を寛解後療法として施行された。CRp11例中、1例が同種造血幹細胞移植を、2例が自家造血幹細胞移植を、1例が化学療法を寛解後療法として施行された。なお、CR8例、CRp7例で寛解後療法が施行されていない理由は照会中である。

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 1.0に基づき有害事象が評価された。同一症例に同一の事象が複数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。

パート1で認められた有害事象は以下のとおりである。有害事象は94例（99%）に認められた。

発現頻度が高い有害事象（10%以上）は、以下のとおりである。

有害事象	例数	有害事象	例数
腹痛	26例 27%	白血球減少症	60例 63%
無力症	20例 21%	点状出血	12例 13%
悪寒	53例 56%	血小板減少症	55例 58%
発熱	83例 87%	ビリルビン血症	10例 11%
頭痛	35例 37%	クレアチニン増加	12例 13%
疼痛	11例 12%	低カルシウム血症	12例 13%

敗血症	18例	19%	低カリウム血症	22例	23%
高血圧	13例	14%	乳酸脱水素酵素増加	21例	22%
低血圧	17例	18%	咳そう増加	12例	13%
便秘	23例	24%	呼吸困難	25例	26%
下痢	23例	24%	鼻出血	26例	27%
肝機能検査値異常	26例	27%	肺炎	19例	20%
嘔気	61例	64%	肺所見	11例	12%
口内炎	18例	19%	鼻炎	15例	18%
嘔吐	59例	62%	単純ヘルペス	27例	28%
貧血	19例	20%	処置に伴う局所反応	13例	14%

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。

パート1での血液毒性は、以下のとおりであった（表中の血小板数減少の症例数など、数値が正しいものであるかについては現在照会中である。また、本剤との因果関係が否定できないとされた症例数について照会中である。）。

Grade 3 又は 4 の骨髄抑制発現頻度

血液学的検査項目	症例数 (%)		
	治療開始前	初回投与期間	2回目投与期間
全ての検査値	81/95 (85)	95/95 (100)	73/73 (100)
ヘモグロビン減少	5/95 (5)	35/95 (37)	26/73 (36)
リンパ球絶対数減少	38/94 (40)	76/90 (84)	63/69 (91)
好中球絶対数減少	67/94 (71)	87/90 (97)	64/69 (93)
血小板数減少	57/95 (60)	1/10 (10)	70/73 (96)
プロトロンビン時間延長	5/24 (21)	1/3 (33)	3/11 (27)
総好中球絶対数減少	65/94 (69)	87/90 (97)	64/69 (93)
白血球数減少	31/95 (33)	85/95 (89)	69/73 (95)

本剤の投与当日に発現した有害事象は「点滴関連毒性」と定義された。本剤の初回投与では、95例中75例（79%）に、2回目投与では74例中49例（66%）に点滴関連毒性が認められた。

10%以上に発現した有害事象は、初回投与時では、発熱（43%）、悪寒（39%）、嘔吐（27%）、嘔気（27%）、2回目投与時では、発熱（36%）、悪寒（35%）、嘔吐（12%）、であった。

Grade 3以上の点滴関連毒性は、95例中、32例（34%）に出現した。悪寒（4例、4%）、発熱（9例、9%）、頭痛（1例、1%）、敗血症（2例、2%）、高血圧（2例、2%）、低血圧（3例、3%）、便秘（1例、1%）、鼓腸（1例、1%）、嘔気（3例、3%）、嘔吐（1例、1%）、白血球減少症（8例、8%）、血小板減少症（8例、8%）、骨痛（2例、2%）、筋痛（1例、1%）、喘息（1例、1%）、呼吸困難（2例、2%）であった。

パート1での、粘膜炎又は口内炎に関連する有害事象は、95例中22例（23%）に少なくとも1件の有害事象が認められた。この22例中、18例で本剤との因果関係が否定できないとされた。Grade 3以上の有害事象は2例に認められ、1例で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、出血に関連する有害事象は、95例中54例（57％）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、鼻出血5例、脳溢血4例、出血・メレナ・点状出血が各2例、頭蓋内出血・血性下痢・歯肉出血・直腸出血・咯血・血尿・月経過多・不正子宮出血が各1例であった。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、脳溢血3例、出血2例、頭蓋内出血1例、血性下痢1例、歯肉出血1例、メレナ1例、直腸出血1例、点状出血2例、鼻出血2例、月経過多1例であった。

パート1での、感染に関連する有害事象は、95例中69例（73％）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、肺炎13例、敗血症11例、ショック5例、感染・単純ヘルペス各3例、呼吸障害・副鼻腔炎2例、蜂巣炎・口内炎・リンパ節症・肺真菌症・皮膚潰瘍が各1例であった。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、感染2例、敗血症8例、ショック2例、リンパ節症1例、肺炎7例、呼吸障害2例、副鼻腔炎2例、単純ヘルペス1例、皮膚潰瘍1例であった。

パート1での、肝機能異常に関連する有害事象は、95例中38例（40％）に認められた。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた症例について照会中である。

器官別大分類 ^a	症例数 (%)
有害事象	n =95
全ての有害事象	38 (40)
全身	1 (1)
腹水	1 (1)
消化器系	31 (33)
肝腫大	4 (4)
黄疸	2 (2)
肝障害	2 (2)
肝機能検査値異常	26 (27)
代謝及び栄養系	13 (14)
ビリルビン血症	10 (11)
血清 GOT 増加	2 (2)
血清 GPT 増加	3 (3)

肝機能検査値異常を発現した26例のうち、AST上昇は23例、ALT上昇は18例で、grade3以上のものはAST上昇8例、ALT上昇8例であった。ビリルビン血症については、肝機能検査値異常とは別に集計されており、10例中Grade 3以上のものは6例であった。（表中のGOT増加2例、GPT増加3例が、肝機能検査値異常の集計に含まれているのか否かについては照会中である）。

腹水を伴うGrade 3以上の肝機能検査値異常は4例に認められた。

肝静脈閉塞症（veno-occlusive disease: VOD）はパート1及びパート2期間で集計した結果、95例中7例に認められた。本剤との因果関係が否定されなかった症例は下記の5例であった。20274-0010、20277-0011、20293-0003、20294-0002は、造血幹細胞移植後に本剤を投与し、VODを発症した。20277-0013は、本剤投与後に同種移植を施行し、移植後にVODを発症した。20277-0013と20294-0002では、VODにより死亡した。

腫瘍崩壊症候群が3例に認められ、内2例がGrade 3以上であった。この2例はいずれも本剤投与翌日に発症し、本剤との因果関係は否定できないとされた。

播種性血管内凝固は、4例にみとめられ、全例で本剤との因果関係が否定できないとされた。

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。

治験の中止は以下のとおりであった。95 例中 30 例がパート 1 の試験スケジュールを途中で中止した。中止理由は、原疾患の悪化（効果不十分）（8 例）、その他の医学的理由（8 例）、有害事象によるもの（14 例）であった。有害事象のため、試験を中止した 14 症例の詳細は、以下のとおりである。

パート 1 期間中有有害事象のため試験を中止した症例

被験者識別コード	有害事象	発現日 (試験日) ^a	治験薬との関連性 ^b
20268-0006 ^c	抵抗性の敗血症性ショック	20	関連なし
20273-0001 ^c	好中球減少症, 肺炎, 血小板減少症	3	否定できない
20274-0007	脳溢血	4	関連なし
20276-0003	肺炎, メレナ	13	関連なし
20277-0011	静脈閉塞性疾患	12	否定できない
20279-0011	敗血症性ショック	12	否定できない
20282-0003	多臓器不全	29	関連なし
20283-0002 ^c	発熱	13	否定できない
20284-0004 ^c	静脈閉塞性疾患	11	関連なし
20292-0004	急性腎不全, 肝細胞融解	2	否定できない
20292-0005	脳出血, 髄膜出血	5	否定できない
20293-0003 ^c	静脈閉塞性疾患	6	否定できない
20293-0004	脳溢血	31	否定できない
20294-0002	肝静脈閉塞性疾患, 多臓器不全	7	否定できない

a: 事象が複数の場合、発現日は最も早い発現日を示した。

b: 事象が複数の場合、関連性の最も高い事象を記載した。

c: 28 日の追跡期間中に中止した症例

本剤最終投与日から28日以内に死亡した症例は14例であった。この内、本剤との因果関係が否定されなかった症例番号について照会中である。

最終投与28日以内に死亡した症例

被験者識別 コード	年 齢 (歳)	性別	投与回数	死因	最終投与からの 日数 ^a
20270-0003	62	女性	2	肺炎	18
20270-0005	51	男性	2	呼吸不全	16
20274-0007	69	男性	1	脳溢血	4
20276-0001	53	男性	2	呼吸不全	16
20276-0003	33	女性	1	肺炎	23
20277-0007	66	男性	2	原疾患の悪化	16
20278-0002	48	男性	2	脳溢血	8
20279-0008	58	男性	2	原疾患の悪化	17
20279-0010	44	女性	2	脳溢血	21
20279-0011	62	男性	1	敗血症性ショック	13
20282-0003	61	男性	2	多臓器不全	14

20292-0005	47	女性	1	脳溢血	6
20293-0004	39	男性	2	脳溢血	18
20294-0002	20	男性	1	静脈閉塞性疾患	16

a: 治験薬の投与日を1日として算出した。

最終投与後29日以降に死亡した症例は20■■年■■月■■日時点で85例であり、本剤と死亡の因果関係は否定できないとされた症例数について照会中である。

5) 海外第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト - 5、試験番号 203）

60歳以上のCD33陽性の初回再発のAML患者を対象として、本剤投与後の有効性及び安全性並びに薬物動態、本剤に対する反応の予測因子を検討する第Ⅱ相試験が19■■年■■月～20■■年■■月に欧米の36施設で行われた。

対象患者は、①CD33陽性の初回再発のAML患者で、初回CR期間が3カ月以上の症例、②年齢60歳以上、③PSが0～2、であった。

用法・用量、前投薬、本剤の2回目・3回目を投与可能とする基準は、201試験と同一である。

本試験時の治験開始時目標症例数は110例と計画された。スクリーニングを受けた症例は129例であったが、98例が試験に組み入れられ本剤が1回以上投与され、安全性及び有効性の評価対象とされた。本試験に再登録された症例数は7例で、別の登録番号として投与された。

患者背景は、年齢の平均値68.5歳（58～87歳）（58歳の症例の取り扱い方法について申請者に尋ねたところ、プロトコル逸脱症例ではあるが、安全性、有効性、薬物動態の解析対象としたと回答した。機構はこの症例の情報を解析することについては、本症例が年齢下限とほぼ同じと考えられることから了承した。）、性別：男性56例、女性42例、であった。初診時FAB分類は94例で判定され、M0：9例、M1:18例、M2:34例、M3:1例、M4:19例、M4E0：1例、M5：11例、M7:1例、であった。染色体異常による予後分類では70例で判定され（初診時）、予後良好群0例、予後中間群51例、予後不良群19例、であった（染色体異常と予後判定の内容は照会中である）。造血幹細胞移植の既往を有する例は認められなかった。

有効性及び安全性の評価は、パート1（最終投与後28日間）、パート2（パート1終了後6カ月間）、パート3（安全性はパート2終了後18カ月間、その後被験者死亡まで6カ月ごと）にわけて行われた。

後治療については、寛解後療法が可能とされた。パート1終了時に①CR、②CRp、③骨髄及び末梢血中の芽球が5%以下の症例のいずれかの場合は、30日間の間隔をあけたのち、無治療または自家造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植、ミトキサントロン10 mg/m²を5日間とエトポシド100mg/m²の5日間投与を1コース投与のいずれかを選択可能とされた。評価症例の内訳は以下のとおりである。

症例の内訳

内訳	登録症例数 n=98
パート1	

初回投与を受けた症例	98
2回目投与を受けた症例	70
3回目投与を受けた症例	2
パート1で死亡した症例	19
パート2	
6カ月間の追跡症例	79
パート2で死亡した症例	53
パート3	
18カ月の追跡症例	26
パート3で死亡した症例	24
18カ月の追跡を終了した症例	2

有効性の評価は、パート1及びパート2での抗腫瘍効果により行った。CR及びCRpの定義は201試験と同一である。

CRは8例(8%)、CRpは12例(12%)に認められた。CR8例中4例が化学療法、CRp12例中2例が同種造血幹細胞移植、1例が自家造血幹細胞移植、3例が化学療法を、寛解後療法として施行された。CR4例、CRp6例で寛解後療法が施行されていない理由は照会中である。

全生存期間中央値は3.7カ月であった(20■■年■■月■■日時点。201試験と同様に照会中である)。CR及びCRp例の無再発生存期間(CR又はCRpとなった日を起算日)の中央値は5.3カ月(CR例のみでは6.3カ月、CRp例では5.0カ月)。なお、60歳以上のCR6例及びCRp4例の無再発生存期間の中央値は2.3カ月であった。

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 version1.0に基づき有害事象が評価された。同一症例に同一の事象が複数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。

パート1で認められた有害事象は以下のとおりである。有害事象は全例に認められた。発現頻度が高い有害事象(10%以上)は、以下のとおりである。

有害事象	例数	有害事象	例数
腹痛	22例 22%	嘔吐	47例 48%
無力症	32例 33%	貧血	18例 18%
悪寒	63例 64%	斑状出血	10例 10%
発熱	75例 77%	白血球減少症	35例 36%
頭痛	20例 20%	点状出血	17例 17%
感染	10例 10%	血小板減少症	43例 44%
好中球減少性発熱	18例 18%	ビリルビン血症	10例 10%
疼痛	17例 17%	高血糖	11例 11%
敗血症	24例 24%	低カリウム血症	20例 20%
出血	11例 11%	乳酸脱水素酵素増加	13例 13%
高血圧	13例 13%	末梢性浮腫	13例 13%
低血圧	19例 19%	咳そう増加	12例 12%
頻脈	10例 10%	呼吸困難	18例 18%
食欲不振	24例 24%	鼻出血	23例 23%

便秘	16例	16%	咽頭炎	10例	10%
下痢	26例	27%	単純ヘルペス	18例	18%
肝機能検査値異常	18例	18%	発疹	16例	16%
嘔気	58例	59%	処置に伴う局所反応	10例	10%
口内炎	14例	14%			

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。

パート1での、血液毒性は、以下のとおりであった（表中の数値が正しいものであるかについては現在照会中である。また、本剤との因果関係が否定できないとされた症例数について照会中である。）。

Grade 3 又は 4 の血液毒性発現頻度

血液学的検査項目	症例数 (%)		
	治療開始前	初回投与期間	2回目投与期間
全ての検査値	93/98 (95)	98/98 (100)	69/69 (100)
ヘモグロビン減少	20/98 (20)	40/98 (41)	24/69 (35)
リンパ球絶対数減少	49/98 (50)	90/96 (94)	63/66 (95)
好中球絶対数減少	74/96 (77)	96/96 (100)	65/65 (100)
部分トロンボプラスチン時間延長	2/87 (2)	1/23 (4)	0
血小板数減少	71/98 (72)	95/98 (97)	66/69 (96)
プロトロンビン時間延長	1/48 (2)	0	1/18 (6)
総好中球絶対数減少	73/97 (75)	95/96 (99)	65/65 (100)
白血球数減少	35/98 (36)	93/98 (95)	68/69 (99)

本剤の投与当日に発現した有害事象は「点滴関連毒性」と定義された。本剤の初回投与では、98例中81例（83％）に、2回目投与では70例中37例（53％）に点滴関連毒性が認められた。

初回投与時に、10％以上に発現した有害事象は、悪寒（51％）、発熱（41％）、嘔気（26％）、嘔吐（23％）、低血圧（13％）であった。2回目投与時に、10％以上に発現した有害事象は悪寒（37％）、発熱（24％）、嘔吐（10％）であった。

Grade 3以上の点滴関連毒性は、98例中、32例（33％）に出現した。

有害事象	例数	有害事象	例数
悪寒	6例 6%	嘔吐	1例 1%
発熱	6例 6%	白血球減少症	8例 8%
頭痛	1例 1%	血小板減少症	8例 8%
好中球減少性発熱	2例 2%	高血糖	1例 1%
敗血症	1例 1%	錯乱	1例 1%
高血圧	3例 3%	振戦	1例 1%
低血圧	6例 6%	喘息	1例 1%
ショック	1例 1%	低酸素症	1例 1%
食欲不振	1例 1%	肺障害	1例 1%
嘔気	3例 3%	呼吸不全	1例 1%

パート1での、粘膜炎又は口内炎に関連する有害事象は、98例中27例（28％）に少なくとも1件の有害事象が認められた。この27例中、本剤との因果関係が否定できないとされた症例数については照会中である。Grade 3以上の有害事象は4例に認められ、2例で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、出血に関連する有害事象は、パート1期間中に、98例中56例（57％）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、脳溢血・点状出血・鼻出血が各2例、歯肉出血・メレナ・直腸出血・斑状出血・血尿が各1例であった。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、脳溢血2例、歯肉出血1例、直腸出血1例、点状出血2例、鼻出血1例、血尿1例であった。

パート1での、感染に関連する有害事象は、98例中72例（73％）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、敗血症16例、感染・肺炎4例、ショック・口内炎各3例、単純ヘルペス2例、心膜炎・舌炎・口腔内潰瘍形成・口腔モニリア症・リンパ節症・肺真菌症・呼吸障害・排尿障害各1例であった。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、感染2例、敗血症10例、心膜炎1例、ショック1例、口内炎2例、肺炎3例、単純ヘルペス2例、排尿障害1例であった。

パート1では、肝機能異常に関連する有害事象は、98例中25例（26％）に認められた。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた症例数については照会中である。

器官別大分類 ^a 有害事象	症例数 (%) n = 98
全ての有害事象	25 (26)
全身	1 (1)
腹水	1 (1)
消化器系	20 (20)
肝不全	1 (1)
肝腫大	2 (2)
黄疸	1 (1)
肝障害	1 (1)
肝機能検査値異常	18 (18)
代謝及び栄養系	10 (10)
ビリルビン血症	10 (10)

肝機能検査値異常の内訳は、AST高値12例、ALT高値10例で、このうちGrade 3以上のものはAST高値3例、ALT高値2例であった。ビリルビン血症は、肝機能検査値異常として集計されておらず、ビリルビン血症10例中Grade 3以上とされたのは4例であった。そのほか、肝不全、肝障害、肝腫大の各1例が、Grade 3以上であった。

腹水を伴うGrade 3以上の肝機能検査値異常は1例に認められた。

肝静脈閉塞症（veno-occlusive disease: VOD）は、パート1及びパート2の集計の結果、98例中2例に認められた（20369-0001、20373-0005）。本剤との因果関係が否定されなか

った症例は下記の1例であった。20373-0005は、本剤の初回投与8日後にVODを発現し、その9日後に死亡した。死亡原因は不明とされたが、死亡時にVODは存続していた。

腫瘍崩壊症候群が3例に認められた。いずれも本剤投与翌日に発症し、本剤との因果関係は否定できないとされた。

播種性血管内凝固は、1例に認められた。本剤との因果関係は照会中である。

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。

治験の中止は以下のとおりであった。98 例中 36 例がパート 1 の試験スケジュールを途中で中止した。中止理由は、原疾患の悪化（効果不十分）（18 例）、その他の医学的理由（7 例）、その他の非医学的理由（1 例）、有害事象によるもの（10 例）であった。有害事象のため、試験を中止した 10 症例は、以下のとおりである。

パート 1 期間中有有害事象のため試験を中止した症例

被験者識別コード	有害事象	発現日 (試験日)	治験薬との関連性
20354-0002	脳溢血	15	関連あり
20377-0002	敗血症性ショック	44	関連なし
20392-0002	敗血症	27	多分関連なし
20393-0003	呼吸不全	21	関連なし
20394-0002	中毒性ショック症候群	38	関連なし
20395-0002	アムホテリシンに対するアレルギー反応	11	関連なし
20396-0003	アスペルギルス肺炎	13	多分関連なし
20397-0003	敗血症	36	関連なし
20399-0003	敗血症	1	多分関連なし
203A2-0005	敗血症	10	関連なし

本剤最終投与日から28日以内に死亡した症例は19例であった。この内、本剤との因果関係が否定されなかった症例番号については照会中である。

最終投与 28 日以内に死亡した症例

被験者識別コード	年齢 (歳)	性別	投与回数	死因	最終投与からの日数 ^a
20354-0001	69	男性	2	肺炎	28
20354-0002	61	女性	1	脳内出血	14
20357-0004	60	男性	2	原疾患の悪化	27
20362-0001	74	男性	2	原疾患の悪化	19
20363-0001	62	女性	1	原疾患の悪化	17
20365-0001	70	女性	2	血小板減少症による脳内出血	1
20372-0001	84	女性	1	高カリウム血症、徐脈、低血圧、クレアチン血症、腎不全、急性肺水腫	20
20373-0005	73	男性	1	不明	16
20377-0002	73	女性	2	敗血症性ショック	23
20378-0002	80	女性	1	原疾患の悪化	19
20379-0003	87	男性	2	原疾患の悪化	17
20392-0002	69	女性	2	敗血症	18

最終投与後29日以降に死亡した症例は20●●年●●月●●日時点で96例であり、本剤と死亡の因果関係は否定できないとされた症例数について照会中である。

6) 国内第 I / II 相臨床試験 (参考資料ト - 1、試験番号 103)

本試験は参考資料の位置付けではあるが、提出された試験結果を記載する。

CD33陽性のAML患者を対象として、本剤投与後の有効性、安全性を検討する第II相試験が20●●年●●月～20●●年●●月に●●●●●●●●●●、他9施設で行われた。

対象患者は、①CD33陽性AML患者で、初回CR導入時にCRを少なくとも6カ月以上持続後の再発例、②年齢18歳以上70歳以下、③PS0から2、であった。なお、「直近の再発後に化学療法を受けたもの」という除外基準が試験開始時には設定されていた。しかし本試験開始後に、シタラビン大量療法が、国内で再発又は難治性AMLに対する寛解導入療法の適応で承認されたため、本試験への初回再発症例の登録が困難と判断され、20●●年●●月●●日に治験実施計画書の変更が行われ、当該除外基準が削除された。

用法・用量は、本剤 9mg/m²の2時間静脈内投与を、少なくとも14日間間隔で、最高2回まで行うとされた。本剤の2回目を受ける投与基準は、「1回目投与による非血液毒性が回復している、コントロール不能な感染症がない、疾患の悪化の証拠がない、カリケアマイシン又はhp67.6に対する抗体産生がない、1回目投与から少なくとも14日間経過しているが、29日以上経過していない」とされた。コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムの静脈内投与及び塩酸ジフェンヒドラミンの経口投与を本剤投与前に行い、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムは初回のコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム投与後約4及び8時間後に2回追加投与するとされた。

スクリーニングを受けた症例は25例であったが、4例が選択・除外基準に抵触、1例がHBsAg陽性のために除外され、登録症例は20例であった。登録症例は全例が有効性・安全性の評価対象となった。

患者背景は、年齢の平均値53.6歳(28～68歳)、性別：男性14例、女性6例、であった。病期は、第1再発期12例、第2再発期4例、第3再発期2例、第4歳再発期1例、第5再発期1例であった。初診時FAB分類では、M1:2例、M2:6例、M3:2例、M4:2例、M4E0:3例、M5:4例、M6:1例であった。染色体異常による予後分類では、予後良好群3例、予後中間群7例、予後不良群3例、未実施7例であった。PSは、0が15例、1が3例、2が2例であった。

有効性及び安全性の評価は、パート1(最終投与後28日間)、パート2(パート1終了後6カ月間)、パート3(追跡調査。CR又はCRpとなった被験者の18カ月間追跡調査及び再発又は死亡までの6カ月ごとの追跡調査)にわけて行うこととされた。パート2は、パート1の最終評価時にCR、CRpに達した被験者又は骨髄中芽球及び末梢血中芽球がCR基準を満たしているものの、その他の基準が満たされていない患者が対象とされた。

本剤の投与を1回のみ受けた症例は2例、2回受けた例は18例で、このうちパート2に移行したのは本剤の投与を1回受けた1例と、2回受けた12例であった。このうち、パート2の観察を終了したものは7例、終了できなかったものは6例(再発・死亡・その他が各2例)であった。

パート1終了時に①CR、②CRp、③骨髄及び末梢血中の芽球が5%以下の症例のいずれ

かの場合は、15日間の間隔をあけて、寛解後療法が施行可能とされた。有効性の評価はパート1、パート2期間で抗腫瘍効果を判定した。

CR及びCRpの定義は国内第I/II相試験（添付資料ト-2）と同一である。

CRは5例（25.0%（5/20））、CRpは1例（5.0%（1/20））であった。また、CR又はCRp基準を満たさないものの、パート1の期間中に末梢血中又は骨髄中に芽球が認められない症例（芽球が5%以下）（芽球消失例）は、CR及びCRpの6例の他、3例に認められた。

CR例は37歳女性・M3・予後良好群（初診時）・第1再発（症例番号2-014）、57歳男性・M5・予後中間群（初診時・スクリーニング時）・第1再発（症例番号2-018）、46歳男性・M3・予後良好群（初診時・スクリーニング時）・第3再発（症例番号2-017）54歳男性・M4E0・予後良好群/中間群（初診時/スクリーニング時）・第4再発（症例番号2-004）、58歳女性・M4E0・予後中間群/良好群（初診時/スクリーニング時）・第1再発（症例番号2-009）であった。

CRp例は59歳男性・M4・予後中間群（スクリーニング時）・第2再発（症例番号2-015）であった。

CR例及びCRp例の寛解後療法についての詳細は照会中である。

芽球消失例は、59歳男性・M6・予後中間群（スクリーニング時）・第3再発（症例番号2-006）、35歳女性・M2・予後中間群（初診時）・第1再発（症例番号2-002）、50歳女性・M5・予後不良群（初診時）・第1再発（症例番号2-016）であった。

CR又はCRpに至った症例の本剤投与開始日から、CR又はCRp導入までの期間の中央値は62.0日（42～162日）であった。資料が提出された時点で、CR又はCRp症例の寛解持続期間は、2-014で179日間、2-018で154日間、2-017で転院にて不明、2-004で142日、2-009で56日、2-015で161日であった。

		CR	CRp	合計
性別	男	3	1	14
	女	2	0	6
年齢	60歳未満	5	1	15
	60歳以上	0	0	5
病期	第1再発	3	0	12
	第2再発	0	1	4
	第3再発	1	0	2
	第4再発	1	0	1
	第5再発	0	0	1
FAB分類（初診時）	M1	0	0	2
	M2	0	0	6
	M3	2	0	2
	M4	0	1	2
	M4E0	2	0	3
	M5	1	0	4
	M6	0	0	1
FAB分類（スクリーニング時）	M1	0	0	3

	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
大量シタラピン療法の既往	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 ヶ月未満、6～12 ヶ月未満 12 ヶ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、EMA 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、EMA 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 率が臨床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 EMA 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 EMA 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

一般の申請用法・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

i) 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

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 率で比較するべきであることを、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 率で比較する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、有意差は認められないと回答した。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%無再発生存期間で見れば、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。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* の) 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る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にこの 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する。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、そのような症例はい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ている。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する。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する。

これらについては警告欄で注意喚起する必要があるとする。

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
------------	------------	---------

Box Warning 肝毒性 造血幹細胞移植の前又は後に Mylotarg の投与を受ける患者、肝臓の基礎疾患のある患者又は肝機能異常のある患者、他の化学療法と併用して Mylotarg の投与を受けている患者は重篤な VOD 発現のリスクが高いと思われる。	Box Warning 肝毒性 造血幹細胞移植の前又は後に Mylotarg の投与を受ける患者、肝臓の基礎疾患のある患者又は肝機能異常のある患者、他の化学療法と併用して Mylotarg の投与を受けている患者は VOD (重篤な VOD を含む) 発現のリスクが高い。	第 II 相臨床試験の結果及び市販後の発現状況を勘案し、より適切な表現に変更された。
使用上の注意 一般的注意 薬剤相互作用：Mylotarg を用いた正式な薬物相互作用試験は実施されていない。	使用上の注意 一般的注意 薬剤相互作用：Mylotarg を用いた正式な薬物相互作用試験は実施されていない。 <u>チトクロム P450 酵素による影響を受ける薬剤との相互作用が生じる可能性は除外できないと思われる。</u>	本剤はチトクロム P450 酵素により代謝されることが考えられ、チトクロム P450 酵素による影響を受ける薬剤と併用した場合、相互作用が生じる可能性は否定できていなかった。今回の FDA との協議により、記載することとなった。
用量および用法 ・・・完全に回復する必要はない。	用量および用法 ・・・完全に回復する必要はない。 <u>Mylotarg を注入する前にメチルプレドニゾロンを投与すると infusion reaction が軽減する可能性がある。</u>	本剤投与前に、コルチコステロイドを投与すると infusion reaction の頻度を有意に減少させるとの報告をうけて、追記された。 【根拠文献】 Ann Pharmacotherapy. 37: 1182-1185, 2003

機構は、有害事象の評価にあたり、海外市販後の情報から得られた知見を示すよう申請者に求めた。

申請者は、承認時の FDA との合意により、20 年 月 日に市販後 6 カ月の集積安全性情報について FDA と検討を行った。これに先立ち MD Anderson Cancer Center より、本剤を含む化学療法が投与された患者において殆どは off-label use であるもの、VOD の発現率が 11% であると報告がなされていた。これも踏まえ、重篤な肝障害と VOD 発現の可能性については添付文書に追加記載を行った。また、関連する事象の情報収集のため、VOD に重点をおいた調査を開始し、20 年 月 日の最新版を FDA に提出しており、この時点で 189 例が登録されている。

機構はこの、VOD の調査 () 結果を確認した。

この調査は、500 例を集積目標とし主要評価項目は VOD の発現率の把握と、VOD 発現の危険因子の解析である。症例は性別：男性 124 例、女性 65 例、年齢：60 歳以上 102 例 (55%)、60 歳未満 86 例 (45%)、不明 1 例、報告時の転帰：生存 94 例 (内、調査終了が 54 例)、死亡 95 例 (50%) であった。189 例の、この報告時の累積の有害事象は以下のとおりである。何らかの有害事象は 159 例 934 件に見られ、肝臓：52 例 130 件、アナフィキラキシー反応：1 例 1 件、点滴関連毒性：76 例 205 件、肺：38 例 54 件、腎臓：37 例 49 件であった。重篤なものは 144 例 687 件で、肝臓：30 例 65 件、過敏症：1 例 1 件、点滴関連毒性 18 例 44 件、肺：37 例 52 件、腎臓：22 例 30 件、その他：135 例 495 件であった。

VOD は肝臓の有害事象に含まれて解析されており、VOD の累積件数は 9 件であった (全て重篤)。その他、重篤な有害事象の内、機構が臨床的に重要であると考えられる有害事

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態を確保できる施設、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、本剤を単剤で使用する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