

1

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）の安全対策について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）	マイロターグ点滴静注用5mg（ファイザー）
薬効分類等	抗腫瘍性抗生物質製剤	
効能・効果	再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髓性白血病	

1. はじめに

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）は、ヒト化抗CD33抗体（ゲムツズマブ）に、カリケアマイシン誘導体を結合した抗悪性腫瘍剤である。本邦では、平成17年7月に、他の再寛解導入療法の適応がない再発又は難治性のCD33抗原陽性の急性骨髓性白血病（AML）患者に対し、本剤単独で用いる治療薬として承認され、平成17年9月の販売開始から平成22年6月までに約3,000名の患者に使用されてきた¹⁾。

米国においても、「細胞傷害性化学療法の適応とならない60歳以上の初回再発CD33抗原陽性のAML患者」に対し、本剤単独で用いる治療薬として、平成12年5月に迅速承認され、米国食品医薬品局（FDA）は本剤の承認に際し、製造販売後に本剤の臨床的有用性を確認するための臨床試験を実施することを企業に要求していた。

その後米国においては、本剤の臨床的有用性に関し、Southwest Oncology Group (SWOG) が、未治療のCD33抗原陽性のAML患者を対象として、標準的な寛解導入療法に本剤を併用した群及び地固め療法後に本剤を追加投与した群について試験（S0106試験）を実施してきたが、平成21年12月に本剤の臨床的有用性が示されないとする試験結果が公表された²⁾。

米ファイザー社は、FDAから要求されていた臨床的有用性を確認するための製造販売後臨床試験として、このS0106試験を活用することとしていたが、臨床的有用性が示されないとする結果が得られしたことから、平成22年6月21日、本剤の承認を自動的に取下げることを公表し³⁾、同年10月15日に販売を中止した。米国においては、現在、治験薬として取り扱う場合のみ提供が可能とされている。

このような状況を踏まえて、平成22年11月2日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において専門家による検討を行い、更なる安全対策を講じたので、以下にその内容等について紹介する¹⁾。

2. 本邦における承認までの経緯

本剤については、承認に際し、本剤単剤での臨床試験として、CD33抗原陽性の再発AML患者を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験の第Ⅰ相試験相当部分の成績、海外第Ⅰ相試験成績及び3つの海外第Ⅱ相試験成績が評価資料として評価された。その結果、

①本邦では、急性前骨髄球性白血病以外のAML患者の再寛解導入療法として、60歳未満の初回再発症例においてはシタラビン大量療法が標準的に行われていることから、本剤の60歳未満の初回再発例に対する臨床的位置づけはランダム化比較対照試験がなければ評価できない。

②一方、シタラビン大量療法等の再寛解導入療法の適応とならない患者に対しては、臨床試験において完全寛解となった例が確認されたことから臨床的位置づけが認められる。

とされ、他の再寛解導入療法の適応がない、再発又は難治性のCD33抗原陽性のAML患者のみを対象として、本剤を単独で使用することが承認された。承認に際し、「効能・効果に関する使用上の注意」として以下の注意喚起が図られた。

【効能・効果に関する使用上の注意】

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いずれかの患者を対象とすること。

- (1) 再寛解導入療法（シタラビン大量療法等）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

3. 本邦における製造販売後調査の状況

本邦においては、国内の治験症例数が限られており、国内外の臨床試験において肝機能障害等の重篤な副作用の発生が認められたことから、販売開始後、全症例を登録した使用成績調査（登録症例は852例）が平成21年12月まで実施された。

本調査では、有効性評価対象症例528例における完全寛解率は9.8%、奏効率は18.0%であった（表1）。承認時までの試験（国内第Ⅰ／Ⅱ相試験）の成績と比較すると、直接的な有効性の比較には限界があるものの、完全寛解率及び奏効率は低値を示したが、その要因としては、承認時までの試験と本調査との患者背景の構成割合の相違による可能性が考えられた。患者背景要因別の完全寛解率及び奏効率を表2に示すが、再発回数が2回以上といった化学療法の有効性が期待されにくい患者群においても、完全寛解となった症例が認められていることから、本剤の有効性は認められると考えられた。

表1 承認時までの試験と使用成績調査における完全寛解率及び奏効率

時期	対象 症例数	CR 症例数	CRp 症例数	NR 症例数	完全 寛解率*	奏効率**
承認時までの試験	20	5	1	14	25.0%	30.0%
使用成績調査	528	52	43	433	9.8%	18.0%

* 完全寛解率 (%) = 完全寛解症例数 (CR) ÷ 有効性評価対象症例数 (CR + CRp + NR) × 100

** 奏効率 (%) = 奏効症例数 (CR + CRp) ÷ 有効性評価対象症例数 (CR + CRp + NR) × 100

表2 患者背景別の完全寛解率及び奏効率

患者背景要因		対象 症例数	CR* 症例数	CRp* 症例数	NR* 症例数	完全 寛解率**	奏効率**
性別	男	312	28	23	261	9.0%	16.3%
	女	216	24	20	172	11.1%	20.4%
年齢	60歳未満	186	21	14	151	11.3%	18.8%
	60～75歳未満	255	23	20	212	9.0%	16.9%
	75歳以上	87	8	9	70	9.2%	19.5%
投与前PS	0	127	22	19	86	17.3%	32.3%
	1	160	14	12	134	8.8%	16.3%
	2	83	4	4	75	4.8%	9.6%
	3	64	6	0	58	9.4%	9.4%
	4	11	0	0	11	0.0%	0.0%
	不明・未記載	83	6	8	69	7.2%	16.9%
FAB分類	M0	41	3	4	34	7.3%	17.1%
	M1	74	4	7	63	5.4%	14.9%
	M2	220	23	15	182	10.5%	17.3%
	M3	16	8	1	7	50.0%	56.3%
	M4	71	5	12	54	7.0%	23.9%
	M5	42	6	3	33	14.3%	21.4%
	M6	20	1	1	18	5.0%	10.0%
	M7	11	2	0	9	18.2%	18.2%
	未確定	31	0	0	31	0.0%	0.0%
	不明・未記載	2	0	0	2	0.0%	0.0%
染色体異常に よる予後分類 (n=528)	予後良好群	100	18	9	73	18.0%	27.0%
	中間群	251	23	24	204	9.2%	18.7%
	予後不良群	135	9	9	117	6.7%	13.3%
	不明・未記載	42	2	1	39	4.8%	7.1%
再発回数 (n=357)	1回	222	23	18	181	10.4%	18.5%
	2回	92	10	9	73	10.9%	20.7%
	3回	27	3	2	22	11.1%	18.5%
	4回以上	15	1	2	12	6.7%	20.0%
	不明・未記載	1	0	0	1	0.0%	0.0%
初回寛解持続 期間(n=357)	1年未満	248	17	18	213	6.9%	14.1%
	1年以上	93	17	13	63	18.3%	32.3%
	不明・未記載	16	3	0	13	18.8%	18.8%
対象疾患に対 する治療歴	移植	無	437	46	36	355	10.5%
		有	91	6	7	78	6.6%
							14.3%

* CR：以下1～5の全項目を満たした場合

1. 芽球が末梢血液中に存在しない

2. 形態学的評価により骨髄内の芽球が5%以下

3. 末梢血液像が次の基準に達している：血色素量 $\geq 9\text{g/dL}$ 、血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 、好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$

4. 赤血球及び血小板輸血を要しない（定義：赤血球輸血については判定前2週間、血小板輸血については判定前1週間は行わない）

5. 髓外白血病を認めない

CRp：CRの条件のうち、血小板の数値だけが満たされていない場合

NR：CR又はCRpのいずれでもない

** 完全寛解率（%）＝完全寛解症例数（CR）÷有効性評価対象症例数（CR+CRp+NR）×100

奏効率（%）＝奏効症例数（CR+CRp）÷有効性評価対象症例数（CR+CRp+NR）×100

一方、安全性評価対象症例753例の結果を承認時までの試験成績とともに表3から表5に示す。安全性評価対象症例753例のうち、88.1%で副作用が発現し、Grade3以上の副作用発現率は78.9%（表3）、治療関連死亡率は9.8%であった（表4）。主な副作用としては、骨髄抑制、骨髄抑制に伴う感染、貧血や出血、投与中又は投与後24時間以内に発現するさむけ、発熱、息苦しさやアレルギー症状などのInfusion reaction、肝静脈の閉塞によって、肝機能が低下する肝障害（VOD：Veno-Occlusive Disease）等が確認された（表5）。

安全性については、本剤との関連性が否定できない副作用による死亡率は、承認時までの試験と比較して、本調査において高値を示した（表4）が、承認時までの試験の登録例数は限られており、死亡率の値のみをもって、本剤による死亡リスクが増加する可能性を考察することは困難である。本調査における死亡例は、高齢者、再発回数が多い、PS不良例等の全身状態が悪いと考えられる要因を有していることから、このような患者の状態が死亡に至る一因となった可能性は否定できず、直接的な比較には限界があると考えられる。これらを踏まえると、承認以降、新たな安全性の問題点は見出されていないと考えられた¹⁾。

表3 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率

副作用の種類	時期	対象症例数	副作用		
			発現症例数	発現件数	発現症例率
全副作用	承認時までの試験	40	40	1,072	100.0%
	使用成績調査	753	663	3,291	88.1%
Grade3以上の副作用	承認時までの試験	40	39	210	97.5%
	使用成績調査	753	594	1,804	78.9%

表4 承認時までの試験と使用成績調査における関連性が否定できない死亡症例

時期	対象症例数	死亡症例数	死亡率
承認時までの試験	40	2	5.0%
使用成績調査	652 ^{注)}	64	9.8%

注) 安全性評価対象症例753例から、転院のため生存確認不能の101例を除いた。

表5 承認時までの試験と使用成績調査における重点調査項目*の副作用発現率

種類	時期	対象 症例数	発現 症例数	発現 件数	発現 症例率
全VOD	承認時までの試験	40	1	1	2.5%
	使用成績調査	753	42	42	5.6%
Grade3以上のVOD	承認時までの試験	40	0	0	0.0%
	使用成績調査	753	33	33	4.4%
全感染症	承認時までの試験	40	26	33	65.0%
	使用成績調査	753	257	331	34.1%
Grade3以上の感染症	承認時までの試験	40	5	5	12.5%
	使用成績調査	753	206	255	27.4%
全出血	承認時までの試験	40	29	61	72.5%
	使用成績調査	753	106	143	14.1%
Grade3以上の出血	承認時までの試験	40	3	3	7.5%
	使用成績調査	753	65	81	8.6%
全Infusion reaction**	承認時までの試験	40	40	316	100.0%
	使用成績調査	753	340	716	45.2%
Grade3以上の Infusion reaction	承認時までの試験	40	23	49	57.5%
	使用成績調査	753	166	285	22.1%
全肺障害	承認時までの試験	40	1	2	2.5%
	使用成績調査	753	27	30	3.6%
Grade3以上の肺障害	承認時までの試験	40	1	1	2.5%
	使用成績調査	753	23	24	3.1%
全腫瘍崩壊症候群	承認時までの試験	40	0	0	0.0%
	使用成績調査	753	17	17	2.3%

* 国内外の臨床試験において本剤に特徴的に認められたVOD、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群

** 承認時までの試験と同様、本剤投与当日及び翌日に発現した副作用と定義して、集計した。

4. 海外における臨床試験

海外における主な臨床試験として、SWOG S0106試験²⁾及びAML15試験⁴⁾が挙げられる。いずれの臨床試験も本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用時における本剤の有用性を検討した試験であり、本邦で承認されている本剤単独投与での試験ではない。概要は以下の通りである。

(1) S0106試験

米国SWOGが、18歳から60歳までの未治療の急性骨髓性白血病患者を対象として、標準的な初回寛解導入療法であるダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法（DA）への本剤の併用効果並びに大量

シタラビン療法による地固め療法後の本剤の追加投与の効果を検討した²⁾。この試験の中間解析において、本剤の寛解導入療法への併用による完全寛解率（DA+本剤群で75%， DA群で73%），並びに地固め療法後の追加による無病生存期間（本剤追加群 2年無病生存率：39%， 観察群 2年無病生存率：50%）について改善はみられなかった。また、寛解導入期に生じた、治療との関連性を否定できない致死的有害事象の発現率は、本剤併用群で有意に高かった（DA+本剤群：16/283=5.7%， DA群：4/281=1.4%， p=0.01）。

（2）AML15試験

英国Medical Research Councilが、60歳未満の急性骨髓性白血病患者を対象として、標準的な寛解導入療法（ダウノルビシン/シタラビン、シタラビン/ダウノルビシン/エトポシド又はフルダラビン/シタラビン/イダルビシン/G-CSF）及び地固め療法（Amsacrine/エトポシド又は大量シタラビン療法）において、本剤を併用する群としない群に患者は無作為割付し、本剤の併用効果を検討した。本試験に登録された1,115名の予備解析において、寛解導入療法に本剤を併用した場合、明らかな毒性の増加がなく、再発リスクを低下させると報告されたが⁴⁾、以降に実施された解析結果においては、本剤の併用による無再発生存期間及び全生存期間の改善は示されなかった⁵⁾。

5. 安全対策の内容と対応について

前述の国内外における試験等の結果を踏まえて、本邦の適用である、他に再寛解導入療法の適応がない場合の再発又は難治性のCD33抗原陽性の急性骨髓性白血病に対する本剤単独投与時のリスク・ベネフィットバランスを検討した結果、以下の点から、本剤のリスク・ベネフィットバランスは承認時と変わるものでないと判断された。

- ①本剤の承認された効能・効果、用法・用量は他に再寛解導入療法の適応がない再発・難治例への本剤単独投与であるが、米国における本剤の自主的承認取下げのきっかけとなったS0106試験は、これと異なる患者群（60歳未満の初発例）及び使用方法（他の標準治療との併用投与及び地固め療法後の追加投与）にて実施されたものであり、この試験成績のみから国内における本剤の有用性に及ぼす影響を評価することは適切ではない。
- ②使用成績調査において得られた情報からは、本剤の有効性に関する判断は承認時と変わるものではなく、新たな安全性に関する問題点は見出されていない。

以上より、本剤の承認時より特定されていたVOD等の副作用の発現に引き続き注意し、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設において、急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師によって、添付文書に記載された適切な投与対象患者を選定して、本剤単独で適切に使用される限りにおいて、本剤を引き続き販売継続することは妥当であるとされた。

これを受けて、厚生労働省は、製造販売業者に対し、従前の安全対策に加えて、以下①から⑤に示す安全対策を適切に実施するとともに、今後とも安全性及び有効性に関する情報収集に努め、必要に応じて、更なる適正使用のための措置を講じるよう指導した。加えて、現在、日本臨床腫瘍学会、日本血液学会等の関係組織の協力を得て、より一層、適正使用を推進するための方策の具体化を検討しているところである。

医療従事者におかれでは、本剤の効能・効果とともに、添付文書の警告、禁忌、慎重投与、効能・効

果に関連する使用上の注意の項を踏まえて投与患者を適切に選定いただき、他の抗悪性腫瘍剤との併用は行わないこと、また、投与にあたっては、患者に国内外のこのような状況を十分説明するとともに、適切に同意を得ることなど、適正使用の推進のための取り組みへのご協力をお願いする。

- ①使用成績調査結果、S0106試験成績、AML15試験成績、及び欧米における本剤の取扱い等を添付文書又は資材にて、医療関係者に情報提供すること
- ②新規採用施設について、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備があり、かつ急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師により本剤が処方される等の本剤の適正使用が可能であることを確認した上で納入すること
- ③本剤の投与対象患者を適切に選定するため投与前に使用する「患者チェックリスト」、患者へのインフォームドコンセントの取得に際して活用できる「同意取得時の説明補助資材」及び「同意書」を作成・配布し、これらの資材を活用して適切な投与対象・投与方法による使用を推進すること
- ④③の方策については、実施状況等を1年に1回程度調査し、必要に応じて、本方策を改善すること
- ⑤少なくとも年1回の頻度で、添付文書にて注意喚起された内容の遵守の推進を図るために、医療関係者に資材にてリマインドを実施すること

〈参考文献〉

- 1) 平成22年度第7回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料（ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）の安全対策について）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000vrz2.html>
- 2) Petersdorf S, Kopecky K, Stuart R et al., Preliminary Results of Southwest Oncology Group Study S0106 : An International Intergroup Phase 3 Randomized Trial Comparing the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Standard Induction Therapy Versus Standard Induction Therapy Followed by a Second Randomization to Post-Consolidation Gemtuzumab Ozogamicin Versus No Additional Therapy for Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. Blood. 2009 ; 114 : Abstract790.
- 3) FDA News Release (June 21, 2010 FDA)
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216448.htm>
- 4) Burnett AK, Kell WJ, Goldstone AH et al., The Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy for AML Improves Disease Free Survival without Extra Toxicity : Preliminary Analysis of 1115 Patients in the MRC AML15 Trial. Blood. 2006 ; 108 : Abstract13.
- 5) 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 : 369-377.