

疼痛	21例	25%	骨痛	8例	10%
敗血症	31例	37%	不安	10例	12%
出血	10例	12%	錯乱	8例	10%
高血圧	17例	20%	うつ病	12例	14%
低血圧	19例	23%	浮動性めまい	24例	29%
頻脈	12例	14%	不眠症	22例	26%
血栓症	9例	11%	咳そう増加	23例	27%
血管拡張	8例	10%	呼吸困難	30例	36%
食欲不振	37例	44%	鼻出血	29例	35%
便秘	24例	29%	咽頭炎	17例	20%
下痢	41例	49%	肺炎	9例	11%
口内乾燥	8例	10%	胸水	9例	11%
消化不良	17例	20%	肺所見	10例	12%
歯肉出血	14例	17%	鼻炎	15例	18%
肝機能検査値異常	22例	26%	単純ヘルペス	14例	17%
嘔気	69例	82%	そう痒症	10例	12%
口腔モニリア症	9例	11%	発疹	26例	31%
口内炎	37例	44%	皮膚障害	8例	10%
貧血	23例	27%	発汗	10例	12%
斑状出血	16例	19%	血尿	8例	10%
白血球減少症	34例	40%	不正子宮出血	4例	女性の10%
点状出血	25例	30%	膣出血	10例	女性の24%
血小板減少症	41例	49%	処置に伴う局所反応	37例	44%

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。

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	76/83 (92)	83/83 (100)	66/66 (100)
ヘモグロビン減少	7/83 (8)	25/83 (30)	27/66 (41)
リンパ球絶対数減少	40/83 (48)	79/83 (95)	64/66 (97)
好中球絶対数減少	65/82 (79)	83/83 (100)	65/65 (100)
血小板数減少	54/83 (65)	80/83 (96)	57/66 (86)
プロトロンビン時間延長	0	1/5 (20)	0
総好中球絶対数減少	62/82 (76)	83/83 (100)	65/65 (100)
白血球数減少	27/83 (33)	81/83 (98)	65/66 (98)

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は照会中である。

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、84例中71例（85%）に、2回目投与では66例中43例（65%）に点滴関連毒性が認められた。

初回投与時に、10%以上に発現したものは、悪寒（51例、61%）、発熱（41例、49%）、

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 <sup>a</sup>	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-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 <sup>a</sup>	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/m<sup>2</sup>を5日間とエトポシド100mg/m<sup>2</sup>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)
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 <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	治験薬との関連性 <sup>b</sup>
20268-0006 <sup>c</sup>	抵抗性の敗血症性ショック	20	関連なし
20273-0001 <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	発熱	13	否定できない
20284-0004 <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>
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/m<sup>2</sup>を5日間とエトポシド100mg/m<sup>2</sup>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。CR 8例中4例が化学療法、CRp 12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。CR 4例、CRp 6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CR 6例及びCRp 4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 <sup>a</sup> 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

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*
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/m<sup>2</sup>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CR<sub>p</sub>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、CR<sub>p</sub>に達した被験者又は骨髓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、②CR<sub>p</sub>、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、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
FAB分類（スクリーニング時）	M6	0	0	1
	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
大量シタラビン療法の既往	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/ $\mu$ L 以下となった。）、500/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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、带状疱疹 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、 $\gamma$ 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, 11<sup>th</sup> 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 2g/m<sup>2</sup> 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 $\alpha$  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 カ月未満、6～12 カ月未満 12 カ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/m<sup>2</sup>/日の5日間、400mg/m<sup>2</sup>/日の5日間、3g/m<sup>2</sup>×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/m<sup>2</sup>×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/m<sup>2</sup>/日群では24%、400mg/m<sup>2</sup>/日群では29%、3g/m<sup>2</sup>×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、EMEA 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、EMEA 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 EMEA 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 EMEA 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

今般の申請用法・用量は、1 回量は 9mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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

### 1) 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 率で比較すべきであることを、申請者は EMEA より指摘されている。

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

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

申請者は海外第 II 相試験の 3 試験全体において、CR 及び CRp 例の 50%無再発生存期間はそれぞれ 6.5 カ月及び 4.6 カ月であり、有意差は認めれ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%無再発生存期間でみれば、CRp 例が臨床的に劣っているとは考えていない。

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

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

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

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

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

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

機構は 207 試験の脱落例、死亡例の詳細について申請者に尋ねた。

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

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

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

これらの点については専門協議で議論したい。

### 4) 安全性について

#### 1) 本剤と VOD の関係について

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

申請者は以下のように回答した。

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

国内第 I/II 相臨床試験（試験 103）の II 相部分において、20 例中 1 例に VOD が発現した。本症例は本剤の 9mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>131</sup>I で標識した薬剤 (<sup>131</sup>I-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、<sup>131</sup>I - 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 <sup>131</sup>I - HuM195 の結合によるものと考えられた。

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

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

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

申請者は以下のように回答した。

臨床試験において、血液毒性以外の主な副作用として、VOD を含む肝毒性、発熱・悪寒、及び嘔気・嘔吐等があった。肝毒性は、非臨床試験ではラットで血中 ALT 及び AST の上昇、類洞拡張、肝細胞萎縮・空胞化、核・細胞質肥大及び胆管増性が、カニクイザルで類洞拡張、肝細胞の単細胞壊死が認められた。サル及びラットは CD33 抗原を発現していない動物種であることから、本剤投与による CD33 抗原を介した影響ではないと考えられた。更に、hP67.6 の反復投与でラット及びサルに毒性上の変化がみられないことから、本剤投与で認められた毒性所見は hP67.6 によるものではないと考えられた。ラット及びサルの変化は CD33 抗原と hP67.6 の結合を介さない本剤の細胞内への非特異的な取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来するものと考えられたが、これら変化の作用機序は明らかではない。また、臨床試験において悪寒及び発熱が高頻度で認められたが、本剤が蛋白製剤であることに由来する可能性が考えられる。非臨床試験においては、一般薬理試験 (2.1、7 及び 21mg/m<sup>2</sup>) におけるラット正常体温及び単回投与毒性試験 (0.5mg/m<sup>2</sup>) でチンパンジーの体温に変化は認められていない。ラット及びカニクイザルは CD33 抗原を発現せず (チンパンジーはヒトと同様に骨髄の前駆細胞に CD33 抗原を発現)、本剤はこれらの実験動物に対して CD33 抗原への結合を介した薬理的活

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

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

#### iv) 国内での死亡例について

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

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

これらについては警告欄で注意喚起する必要があると考える。

#### v) 米国の添付文書改訂について

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

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

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

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

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



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

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

#### vi) 血小板の回復に要する日数について

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

提出された臨床試験では、血小板回復日の中央値は、103 試験の第 I 相部分では中央値 12 日、第 II 相部分 (参考資料) では中央値 28 日とされ、一方海外で行われた試験では、201 試験：全症例では 58 日、CR 症例では 29.5 日、CRp 症例では 39 日、202 試験：全症例では 72 日、CR 症例では 40 日、CRp 症例では 66 日、203 試験：全症例では 75 日、CR 症例では 41 日、CRp 症例では 71.5 日となっており、国内試験と海外試験とで大きく異なっていた。申請者に、血小板の回復期間の判定をどのように行っていたのかを尋ねた結果、提出された臨床試験において血小板数の 25,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ L まで回復するまでに要する日数、すなわち輸血に依存しない状態となるまでに要する日数を求めるよう、申請者に指示した。

申請者は、以下のように回答した。

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

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

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

#### 5) 警告欄の記載について

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

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

機構は、概ね回答を了承した。

現在、申請者は警告欄において、専門医が使用する必要がある旨、本剤を単剤で使用し他の抗悪性腫瘍剤との併用は行わないこと、患者又はその家族に本剤を用いる治療について説明をする必要があること、骨髄抑制に伴う感染症・出血のリスクがあること、肺障害を含む infusion reaction があり、かつ、末梢白血球数が多い患者では肺障害及び腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、白血球数が 30,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ L までであり、30,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ L 以上の症例に本剤を投与する前には、白血球アフェレーシスまたはヒドロキシ尿素投与により白血球除去を行うことが記載されているものの、①白血球数が多い場合の白血球除去の有効性については不明確であると機

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

#### 6) 市販後の検討事項について

機構は、市販後に実施予定の臨床試験・調査等の計画について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

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

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

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

更に、本剤は製造上の理由から、ロット間で殺細胞活性が異なる可能性もあり、

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

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

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

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

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

#### 7) CD33 陽性と判断する診断基準について

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

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

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

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

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

### 3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

づき承認審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### (2) GCP実地調査結果に対する機構の判断

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

#### 4. 総合評価

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

- ・本剤の効能・効果を「再発又は難治性の、他のがん化学療法による寛解導入療法の適応とならないCD33陽性の急性骨髄性白血病」とすることについて
- ・骨髄異形成症候群が進行した AML 及び抗がん剤治療後に発生する二次性白血病の AML は臨床試験において除外されており投与経験がないことについて
- ・骨髄異形成症候群の症例に対する本剤の投与は安全性上の問題があることについて
- ・60 歳以上の高齢者においては、第 1 再発での寛解導入療法以外に本剤の有効性・安全性は示されていないことについて
- ・用法・用量の妥当性について
- ・市販後に検討すべき事項について
- ・白血球アフェレーシスの臨床的意義について
- ・CD33 陽性の AML と判断する判断基準について

## 審査報告書 (2)

平成 17 年 5 月 18 日作成

### 1. 申請品目

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

### 2. 審査内容

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

#### 1) 本剤の臨床的位置付け、効能・効果等について

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

#### ①APL を除く AML における本剤の臨床的位置付けについて

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

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

有用性は認められるとの判断についても専門委員より支持された。

### ②APLにおける本剤の臨床的位置付けについて

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

### ③効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の記載について

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

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

また、本剤の投与対象となる患者集団は、前記①、②から、

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

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

次に、機構は、本剤の投与が推奨できない患者集団について議論を行った。

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

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

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/ $\mu$ L 未満が 10 例、20,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満が 4 例、50,000/ $\mu$ 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無いと判断し、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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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とする、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罹患数は約 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

機構は、申請資料、CRF、海外で行われた試験の Wyeth 社のメディカルモニター（医師）により作成された症例に関する記載（「モニター記録」、重篤有害事象報告書（CIOMS）（「米国 Wyeth 社の記録」）等の確認作業を行った。その結果、死亡原因の特定が資料によって異なる症例が多く存在した。機構は、これらについて検討した結果、承認申請の可否にかかわる問題はないと判断しているが、死亡原因が申請資料とモニター記録等とで異なる症例のうち、乖離が大きいと考えられるものについて、下記に情報を追記する。

試験番号	症例	内 容
103 試験 I 相部分	—	特に追記すべき内容はなし。
101 試験	10138-0015	申請資料では感染とされているが、CRF では敗血症とされており、モニター記録では、骨髄抑制遷延とされている。
201 試験	201B6-0001	申請資料では原病の悪化とされているが、血小板は低値が持続しており、死亡原因となった頭蓋内出血は原病の悪化によるとは断定できないと考える。
	201B8-0010	申請資料では原病の悪化とされているが、CRF では中枢神経系イベント（出血）とされている。
	201E4-0002	申請資料では原病の悪化及び心肺停止とされているが、CRF では敗血症及び低血圧と記載されている。モニター記録では、原病の悪化及び心肺停止とされている。
202 試験	20270-0005	申請資料では死亡原因は呼吸不全とされているが、モニター記録では敗血症がありその後呼吸不全となっている。
	20276-0001	申請資料では死亡原因は呼吸不全とされているが、モニター記録では肺炎が存在している。
	20276-0003	申請資料では死亡原因は肺炎とされているが、モニター記録では肺炎と原疾患悪化が関係しているようである。
	20282-0003	申請資料では死亡原因は多臓器不全とされているが、モニター記録では両側肺の浸潤影があり、その後多臓器不全となっている。
203 試験#	20365-0001#	申請資料では死亡原因は血小板減少による脳出血とあるが、モニター記録では、血小板輸血後に心肺停止がおき、この後血小板数が減少して脳出血に至ったようである。
	20399-0003#	申請資料では死亡原因は敗血症とあるが、モニター記録では、肺炎と急性呼吸窮迫症候群の記載がある。
	20373-0005#	申請資料では死亡原因は不明とあるが、米国本社の記録では、死因は不明なものの VOD が発症していた（組織学的に診断されている）。
	20393-0003#	申請資料では死亡原因はアムホテリシン B に対するアナフィラキシーとあるが、米国 Wyeth 社の記録並びに CRF では呼吸不全とある。また、米国 Wyeth 社の安全性情報担当部署に保管されているモニター記録によると申請者は本剤による呼吸不全、治験担当医師は AML による呼吸不全と認識している。申請者は、CRF の死亡原因は呼吸不全と記載されていたが、モニターにより担当医に対して死因の確認が行われた結果、アムホテリシン B に対するアナフィラキシーが主たる死

	因とされたと説明した。
20394-0002#	申請資料では死亡原因は敗血症性ショックと有るが、米国 Wyeth 社の記録では急性呼吸窮迫症候群とアスペルギルス感染と記載されている。申請者は、モニターが担当医に対して死因の確認が行われた結果、急性呼吸窮迫症候群とアスペルギルス感染は入院に至る有害事象とされ、本症例において CRF 上転帰が死亡とされたものは敗血症性ショックのみであり、敗血症性ショックが死因と判断されたと説明した。
20395-0002#	申請資料では呼吸不全とあるが、米国 Wyeth 社の記録並びに CRF ではリボゾーム化アムホテリシン B によるアナフィラキシーとある。申請者は、本症例における死因はモニターが担当医に対して死因の確認が行われた結果、呼吸不全が死亡原因とされたと説明した。

# 申請資料に記載されている死亡原因を補足する情報として、モニター記録に記載されていた情報を追記する。

### ⑤物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法について

#### (1) 力価（殺細胞活性）の規格値について

機構は、原薬及び製剤の力価（殺細胞活性）の規格値の最小値から最大値には 10 倍の幅があり（ $\blacksquare \sim \blacksquare$  ng (たん白質) /mL)、最終製剤においてはロット間で有効性等に大きな差が生じる可能性が懸念されることから、各被験者に使用されたロットについて原資料等を含めて調査し、これまでに実施した臨床試験に用いられた製剤間で有効性及び安全性に違いがなかったか再度説明を求めた。また、臨床使用において一定の有効性と安全性を示す製品を恒常的に製造するという観点より、承認申請時の力価（殺細胞活性）の規格値の幅を見直す必要はないか申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ・第Ⅱ相臨床試験（試験 201、202、203）において同一ロットの治験薬を投与された症例（193 例）について、ロット間で奏効率及び肝機能異常の関係を考察したところ、奏効率及び肝機能異常の発生頻度に特段の傾向はなく、殺細胞活性のばらつきと臨床評価に関連はないものと考えた。
- ・直近製造された原液  $\blacksquare$  ロット及び製剤  $\blacksquare$  ロットの殺細胞活性の実測値を踏まえ、規格値を「 $\blacksquare \sim \blacksquare$  ng (たん白質) /mL」に改めることとした。

機構は、原薬及び製剤の力価（殺細胞活性）の規格値を当面「 $\blacksquare \sim \blacksquare$  ng (たん白質) /mL」と設定することについて了解したものの、市販後に力価（殺細胞活性）と有効性及び安全性の関係について更なる情報を収集し、殺細胞活性の規格値の妥当性を検討していく必要もあると考える（5）市販後の対応についての項 参照）。

#### (2) hP67.6 のセルバンクの管理について

機構は、WCB の管理試験項目、試験方法及び判定基準について説明がなされているものの、初回調製時及び更新時にどの試験を実施するのか規定されていなかったことから、初回調製時及び更新時の試験項目について説明を求めた。

申請者は、初回調製時には、生存率試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、

*in vitro* ウイルス試験、アイソザイム分析、DNA プロファイル試験及び DNA コピー数解析を実施し、更新時には、生存率試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、アイソザイム分析を実施すると回答し、機構はこれを了承した。

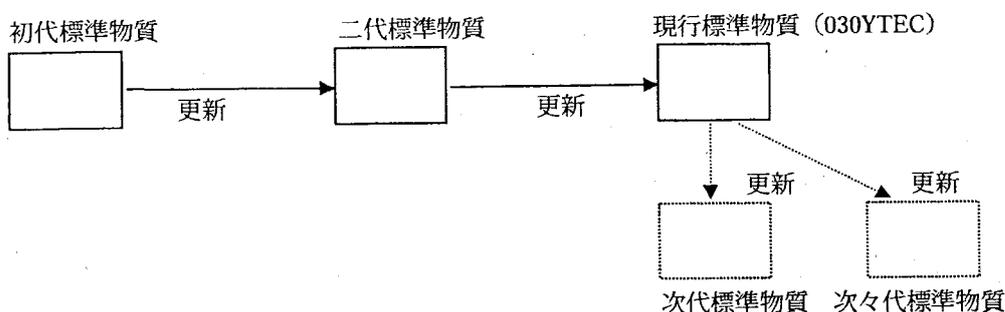
### (3) 標準物質について

#### ゲムツズマブオゾガマイシン (CMA-676) 標準物質について

機構は、提出された資料で規定されている標準物質の規格及び試験方法は、現行の製剤の規格を準用して順次更新されるよう設定されており、初めに設定された標準物質と複数回更新された後の標準物質が同一であることを保証し難いと考えられることから、標準物質の位置付けを再考し、その規格設定を根本的に見直すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した（審査報告 (1) 口項参照）。

- ・これまで作成した標準物質の関係は以下のとおりであるが、今後の標準物質の更新には、現行標準物質を原器として用いることから、今後規格のずれは生じないと考える。



- ・標準物質の規格及び試験方法等に関して、i) 抗原結合能（力価）を ELISA から表面プラズモン共鳴を用いた試験方法に変更し、絶対的な値として求めることとした。ii) 新たにペプチドマップを設定し、クロマトグラムから分離されたペプチドを質量分析装置で分析することとした。iii) オリゴ糖マップによりオリゴ糖組成を確認することとした。

これらのことから、より質の高い管理が可能となり、一定の品質を有する標準物質を確保することが可能と考える。

機構は、現行の標準物質（030YTEC）を「自家一次標準物質」、次代標準物質、次々代標準物質を「自家用標準物質」として規格を設定するよう求めた。また、標準物質の確認試験は、現行の標準物質と比較する方法であり、「自家一次標準物質」の試験方法としては適切でないと考えられたことから、これも改めるよう求めた。

申請者は、以下の理由により「自家用標準物質」を規定することなく、「自家（一次）標準物質」のみで各生産ロットを評価・管理することが可能であると回答した。

- ・例えば、現行の標準物質（030YTEC）は、製剤の生産量から鑑み、約■年程度使用可能であり、標準物質の更新は頻回ではないと考えられる。
- ・現行の標準物質と比較する試験は、確認試験（SDS-PAGE、IEF、オリゴ糖マップ）

及び ELISA を用いた抗原結合能（力価試験）であり、これらについては絶対的な規格値で規定することとする（あるいは絶対的な規格値も付す）。

これらのことから、今後、標準物質が更新される際に現行の標準物質の品質特性から逸脱する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### hP67.6 標準物質について

機構は、ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体（hP67.6）の試験に用いられる hP67.6 標準物質についても、規格を設定するよう求めたところ、適切な対応がなされたことから、これを了承した。

#### (4) ウイルス安全性について

機構は、ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体（hP67.6）の精製工程における Poliovirus Sabin Type 1（POL）の除去効率が 4.15log と比較的低いことから、安全性を担保する上で、十分であるか説明を求めた。

申請者は、POL の除去効率は 4.15log でしかないものの、i) 組換え体、MCB、WCB において種々のウイルス（否定）試験が規定されていること、ii) 製造に用いられるヒト・動物由来原材料について、各種ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験が実施されていること、iii) 生産培養工程終了後の未精製バルクにおいて工程内管理試験として、*in vitro* ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験が設定されていることから、ウイルスに対する安全性は確保されていると考えると回答した。

機構は、hP67.6 の製造工程（培養工程）に用いられているヒトトランスフェリンは、60℃ 10 時間の加熱により病原体の不活化及び除去処理を行ったものであるが、この加熱処理によるウイルス除去効率が、HIV-1、BVDV、HAV、PRV で 5 ログ以上であるものの、PPV で約 3log と低いことについては、培養工程後の精製工程があり、審査報告（1）（p10 参照）に記載されているウイルス除去効率が見込まれることを踏まえ、本剤のウイルス安全性に特段の問題はないものと判断した。

#### (5) ウシ由来原材料について

本剤（ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体（hP67.6））の製造工程にアメリカ合衆国産のウシ血清アルブミン及びウシ胎児血清が使用されていることから、当該原材料を用いることのリスクとベネフィットについて評価した。

機構は、TSE 感染のリスクを完全に否定し得ないものの、そのリスクは（リスク評価の数値が示すとおり）極めて低いものであり、本剤による治療上の有益性が当該原材料を用いることによるリスクを上回る、つまり生物由来原料基準の第 4 の 1 の（5）に該当するものと判断した。また、本剤が致死性疾患でかつ他の治療法の選択肢のない再発又は難治性の急性骨髄性白血病に用いられることを鑑み、BSE 未発生国を原産国とするウシ血清への切替えがなされるまでの間、承認を待つ必要はないと判断した。これらの機構の判断は専門委員に支持された。ただし、本剤による TSE 感染のリスクは完全に否定し得ないこと、再発又は難治性の急性骨髄性白血病においても造血幹細胞移植等により延命が図

れる場合があることから、速やかに低リスク国産の原材料に切替えるとともに、添付文書等でインフォームドコンセントに供するための十分な情報提供を講じる必要があると考え、申請者に指導した。これに対し、添付文書等に適切な対応がなされたことを機構は確認した。

#### ⑥ 安定性について

機構は、原液の光に対する安定性の検討（苛酷試験）が行なわれておらず、また溶解後の製剤は光に不安定であることから、原液の貯蔵方法についての検討が十分であるか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ・ 活性本体のカリケアマイシンは、分子内に enediyne 構造を有するため、光（主に紫外線）により enediyne 構造が Bergman 環化し、ベンゼン環に変換され、活性が失われることが知られている。
- ・ 活性 *N*-アセチルカリケアマイシン DMH AcBut (CL-191,548) を日光光線下で 時間保存した結果、リンカー部分が脱離したチオール化合物等の異性体の増加が認められた。
- ・ CMA-676 製剤（凍結乾燥品）について、284 万 Lux・hr（白色蛍光灯）及び 222.5W・hr/m<sup>2</sup>（近紫外蛍光灯）を照射した結果、非結合カリケアマイシン誘導体の増加が認められた。

以上より、原液は光に対して不安定であると推察できるため、原液の光に対する安定性の検討（苛酷試験）は実施していないが、原液の保存条件を設定するために、遮光条件下で長期保存試験（5℃）及び加速試験（25℃/60%RH）を行い、凝集体及び水分のわずかな増加が認められるものの、その他の試験項目に変化がないことが確認されていることから、貯蔵方法についての検討は十分であると回答した。

機構は、本品の光に対する安定性について、申請時に十分な説明がなされるべきであったと考えるものの、原液の貯蔵方法に問題はないと判断した。

申請時には、添付文書の適応上の注意として、溶解時には「バイアルに入った状態の溶解液は、遮光下 2～8℃の保存条件下で最大 8 時間保存可能であるが、速やかに使用すること」、希釈時には「希釈後は速やかに点滴バックを用いて投与すること」とされていた。その後、溶解方法として「・・・本剤が完全に溶解していることを確認した後、速やかに希釈すること」、希釈方法として「保存を必要とする場合、遮光下常温で 16 時間以内に投与を開始すること」とされたことから、変更の経緯と設定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。

本記載内容の根拠は、米国で実施された「使用時の容器/用具との適合性試験」の結果によるものである。同試験では、バイアル中で溶解した状態で室温にて 2 時間放置し、その後、溶解液を生理食塩液の点滴バッグに入れ、25℃/60%RH/遮光条件下で、16 時間保存した後、更に 2 時間かけて送液したサンプルの安定性を確認した。その結果、CMA-676 製剤を注射用水で溶解して 1mg/mL とし、室温で 2 時間放置した後、溶状、pH、非結合カリケアマイシン誘導体、たん白質量は規格に適合しており、溶解後室温で 2 時間

は安定であると考えられたが、医療現場での本剤の使用実態を勘案して、溶解後、速やかに希釈して使用することを推奨手順とした。また、希釈後 16 時間保存したサンプル及び更に 2 時間かけて送液したサンプルの溶状、pH、非結合カリケアマイシン誘導体、たんぱく質量及び殺細胞活性を測定したところ、点滴溶液調製時に比し経時的な変化は認められなかった。更に、点滴バックからの投与時においては、薬液は表面積が小さな点滴チューブを速やかに通過するため、遮光する必要はないと推察した。

機構はこれを了承した。

機構は、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤の投与にあたっては、孔径 1.2 $\mu$ m 以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通し末梢静脈又は中心静脈ラインを使用すること」とあるが、「蛋白結合性の低いメンブランフィルター」の定義が不明確であるため、どのようなものが市販されているか説明するとともに、医療機関への具体的な情報提供の方法について説明するよう求めた。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意に国内臨床試験で使用していた材質を例示するとともに、インタビューフォーム等で適合性を確認した国内で使用可能なメンブランフィルターの販売名等についても情報提供すると回答し、機構はこれを了承した。

⑦国内第 I / II 相臨床試験において有害事象は J-ART により集計されていたが、MedDra による集計結果 (MedDRA/J Ver.7.1。申請者は、20 年 月より Ver8.0 に変更を予定していると述べている。) により、国内添付文書が作成された。

### 3. 総合評価

申請時に提出された資料には、100 カ所を超える誤記、記載不備、内容の矛盾等の齟齬があり、改訂後の資料を基に機構は審査報告 (1) を作成した。申請後に資料の改訂は少なからず行われるものの、このような多数の重大な誤りによる申請資料の変更が行われたことは、申請資料の品質管理・品質保証が極めて不十分なまま申請されているといっても過言ではないと考える。また、申請時には実施中の臨床試験成績等が申請後に得られた時点で、資料内容の追加や添付文書案の改訂が必要となることも稀ではないが、本剤の場合には、申請後に得られた国内第 I / II 相試験の最終成績をもとに添付文書案の副作用の項に関して大幅な改訂が行われる等、承認申請時までの臨床試験成績の十分性についての検討が不十分なまま申請が行われ、改訂前後での比較・確認を行ってきたことも迅速な承認審査が滞ったことの大きな理由である。さらに、審査報告 (1) 作成以後も、新たに 500 カ所を超える誤記、記載不備、内容の矛盾等の齟齬により資料の改訂及び機構からの照会に対する回答の誤記等の改訂が繰り返し行われ続けた。審査報告 (1) 作成後にこのような膨大な変更が行われることは極めて異例であり、迅速な承認審査に重大な支障を来した。本剤は希少疾病用医薬品として指定され、審査は優先的に行われており、申請後にこのような膨大な変更が相次いで行われた結果、多くの人員と時間を不合理に費やしたこととなった。今後は申請資料の品質管理が不十分なまま申請することのないよう申請者に対して厳重に指導を行った。

なお、審査報告 (1) 作成以後に変更された資料について確認し、審査報告 (1) に記

載した機構の判断については変更する必要はないものであると判断した。

機構は、提出された申請内容について、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、添付文書の警告、効能・効果に関する使用上の注意及び用法・用量に関する使用上の注意において、本剤の使用に当たり安全性の観点から、下記のごとく情報提供・注意喚起を行うことが必要と判断した。本申請は新有効成分含有医薬品かつ希少疾病用医薬品であることから、再審査期間を10年とすることが適当であり、原体及び製剤は毒薬に該当すると判断する。また、生物由来製品に該当すると判断する。

#### 【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 9mg/m<sup>2</sup> (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日間の投与間隔において、2回とする。

#### 【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。

#### 【警告】

1. 臨床試験において本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、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及び急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師のもとで行うこと。「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を慎重に考慮し、治療が適切と判断された患者にのみ本剤を投与すること。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。
2. 他の化学療法剤との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していない。本剤は単剤化学療法として使用し、臨床試験以外では併用化学療法に使用しないこと。
3. 本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、理解したことを確認したうえで投与を開始すること。
4. 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれることがあり、その結果、致命的な感染症及び出血等が惹起されることがあるので、本剤の使用にあたっては、感染症及び出血等に十分に注意すること。また、臨床試験において血小

板数の回復が比較的遅延することが認められているので、特に注意すること。

(「重要な基本的注意」の項参照)

5. 本剤の投与により、重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含む infusion reaction があらわれることがあり、致命的な過敏症及び肺障害も報告されている。ほとんどの infusion reaction の症状は本剤投与開始後 24 時間以内に発現している。本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。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。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。末梢血芽球数の多い患者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、本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/ $\mu$ L 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。(「重要な基本的注意」の項参照)
6. 本剤の投与により重篤な肝静脈閉塞症 (VOD) を含む肝障害が報告されている。造血幹細胞移植 (HSCT) の施行前又は施行後に本剤を投与する患者、肝障害のある患者及び他の化学療法剤と併用して本剤を投与する患者は、VOD を発症するリスクが高く、肝不全及び VOD による死亡例が報告されているため、VOD を含む肝障害の症状に対して患者を注意深く観察すること。(「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

#### 【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、致死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) 抗癌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。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction（発熱、悪寒、呼吸困難等）を軽減させるために、本剤投与の 1 時間前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の前投与を行い、その後も必要に応じ解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の追加投与を考慮する。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤（メチルプレドニゾロン等）を投与すると infusion reaction が軽減されることがある。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。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。なお、本剤は前投与を実施しない場合の安全性は確立していない。
2. 高尿酸血症を予防するため、必ず適切な処置（水分補給又はアロプリノール投与等）を行うこと。
3. 本剤の投与にあたっては、孔径 1.2 $\mu$ m 以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルター（ポリビニリデンジフルオリド製等）を用いたインラインフィルターを通し末梢静脈又は中心静脈ラインを使用すること。同一の点滴ラインで他の薬剤を使用しないこと。
4. 本剤は末梢静脈又は中心静脈より 2 時間かけて点滴投与し、静脈内への急速投与は行わないこと。
5. 本剤は 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。

#### （注射液の調製法）

遮光下で 1 バイアルに日局注射用水 5mL を加え、泡立てないように静かに回転させながら溶解し、1mg/mL とした後、必要量を日局生理食塩液 100mL で希釈して点滴静脈内投与する。

#### 【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。

#### 4. 審査報告 (1) の追記

##### ホ. 薬理作用に関する資料

p40 下 4 行目：本薬の CD33 抗原との結合を介さない細胞内への取り込みのメカニズムに関する照会に対して、申請者は CD33 陰性細胞における本薬の非特異的取り込み作用のメカニズムについては検討していないが、一般的に高分子化合物が取り込まれるメカニズムとして想定されるエンドサイトーシスによって、本薬も取り込まれている可能性が考えられると回答した。

##### ト. 臨床試験に関する資料

審査報告 (1) において照会中であつた事項に対する回答は、以下のとおりであつた。

p62 10 行目：寛解後療法の内容・施行の有無は不明であつた。

p63 5 行目：試験 103 においては、医学専門家が予後判定を行った。機構は、この判定が妥当なものであることを確認した。

p.67 103 試験 I 相部分の死亡例として情報が追加された。1-014 は、1 回目の投与のみで試験を中止した（1 回目投与 4 日後の血小板輸血によるアレルギー反応出現のため）。末梢血芽球は消失したが再発が確認され、イダルビシンとシタラビンによる化学療法が行われたが寛解に至らず、治験外提供により本剤が再投与されていた。本剤 2 回目の投与の翌日より敗血症、肺炎を発現し、肺炎並びに原疾患の悪化により本剤の治験外提供より 32 日後に死亡している。治験外提供された本剤と死亡との因果関係は否定できないとされた。

p68 14 行目：CR 例の寛解後療法の内容については、不明であつた。

p69 16 行目：染色体異常による予後判定は規定されており、機構は、この予後判定方法は妥当であることを確認した。

p70 6 行目：20■■年■■月■■日時点以降の情報集積は成されていなかった。

p.70 下 7 行目：CR 又は CRp 例で寛解後療法が施行されなかった症例の、寛解後療法

が施行されなかった理由は不明であった。

p71 下5行目：血液毒性と本剤の因果関係は判定されていなかった。

p72 下2行目：肝機能異常に関連する有害事象が発現した28例中、「肝機能検査値異常」として集計された22例において、本剤との因果関係が否定されないとされたのはAST高値13例、ALT高値7例であるとの情報であった。

p73 12行目：201B3-0012はGVHDにより死亡した。

p73 16行目：201B3-0011は、肝不全により死亡した。

p73 下2行目：本剤最終投与日から28日以内に死亡した11例のうち、本剤との因果関係が否定できない死亡原因の症例は3例（頭蓋内出血、多臓器不全、真菌血症・菌血症）であった。

p74 1行目：本剤と死亡の因果関係が否定できないとされた症例数は16例であった。

p75 5行目：20■■年■■月■■日時点以降の情報集積は成されていなかった。

p76 2行目：表中の症例数については申請者の集計にミスがあったことが判明した（5. 審査報告（1）の改訂参照）。また、血液毒性と本剤との因果関係は判定されていなかった。

p77 14行目：肝機能異常に関連する有害事象が発現した38例のうち、本剤との因果関係が否定できないとされたのは全例であった。

p77 下9行目：表中のGOT増加2例と、GPT増加3例は肝機能検査値異常の集計に含まれていない。

p78 下2行目：本剤最終投与日から28日以内に死亡した14例のうち、本剤との因果関係が否定されていないとされた症例数は9例（脳溢血4例、呼吸不全2例、肺炎1例、敗血症性ショック1例、静脈閉塞性疾患1例）であった。

p78 表 最終投与28日以内に死亡した症例：被験者認識コード20282-0003の症例の死因については、申請者より「肺炎は存在したものの、肺炎と本剤との因果関係がないとされている」との情報であった。

p79 1行目：本剤と死亡との因果関係が否定できないとされたのは8例であった。

p80 5行目：CR又はCRp例で寛解後療法が施行されなかった症例の、寛解後療法が施行されなかった理由は不明であった。

p81 2行目：表 Grade 3又は4の血液毒性の発現頻度において症例数に誤記はないとされた。また、血液毒性と本剤との因果関係は判定されていない。

p82 2行目：粘膜炎または口内炎に関連する有害事象が認められた27症例中、本剤との因果関係が否定できないとされたのは16例であった。

p82 17行目：肝機能異常に関連する有害事象が認められた症例での本剤との因果関係は、25例中、18例で因果関係が否定されないとのことであった。

p83 7行目：播種性血管内凝固症候群1例の本剤との因果関係は否定された。

p83 下2行目：本剤最終投与日から28日以内に死亡した19例のうち、本剤との因果関係が否定されなかったのは6例（敗血症2例、肺炎1例、アスペルギルス肺炎1例、脳内出血1例、血小板減少症による脳内出血1例）であった。

p84 2行目：本剤と死亡との因果関係が否定できないとされた症例は5例であった。また、29日以降に死亡した3症例について死亡原因の訂正が行われ、最終的な死亡原因は

「感染」(20394-0002)、「敗血症」(20397-0003)、「敗血症」(20399-0005)であった。

5. 審査報告(1)の改訂

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

	改訂前	改訂後
p11, 下2行目	1■■■■kDa	1■■■■Da
p12, 下10行目	ペプトン(米国産のウシ骨格筋由来)	ペプトン(オーストラリア産、ニュージーランド産のウシ乳由来)
p12, 下3行目	(赤外吸収スペクトル法、液体クロマトグラフ法)	(赤外吸収スペクトル法)
p15, 13行目	不溶性異物検査、不溶性微粒子試験	削除
p21, 9行目	仔ウシ血清	ウシ胎児血清

ハ. 安定性に関する資料

	改訂前	改訂後
p24, 17行目	密封透明ガラス瓶	密封褐色ガラス瓶
p24, 下3行目	40°C 60%RH	40°C 75%RH

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

	改訂前	改訂後
p26, 下14行目#、p27, 1行目#	抗CMA-676抗体	抗hP67.6抗体

# 審査報告(1)作成後に申請資料の変更が行われたことによる改訂

ホ. 薬理作用に関する資料

	改訂前	改訂後
p31, 下11行目	1.60	1,600
p31, 下11行目、下12行目、p31, 下1行目#、下4行目#、p32, 1行目#、p32, 25行目、26行目	ng/mL	ng protein/mL

# 審査報告(1)作成後に申請資料の変更が行われたことによる改訂

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

	改訂前	改訂後
p43, 下16行目	二相性	指数関数的
p49, 5行目#	95±41ng/mL	92±41ng/mL

# 審査報告(1)作成後に申請資料の変更が行われたことによる改訂

ト. 臨床試験に関する資料

	改訂前	改訂後

p59 表		発疹 13 例 (31.7%)、疼痛 12 例 (29.3%)、鼻出血 12 例 (29.3%)、単純ヘルペス 12 例 (29.3%)、鼻炎 6 例 (14.6%) を追加する。
p61, 下 8 行目	「発疹」については本剤との因果関係が否定されたが	「発疹」
p66, 下 12 行目		食欲不振 (2 例)、リンパ球減少 (2 例) を追加する。
p67, 2 行目	GPT 上昇 2 例 (7.5mg/m <sup>2</sup> 群及び 9mg/m <sup>2</sup> 群)	GPT 上昇 3 例 (7.5mg/m <sup>2</sup> 群 1 例及び 9mg/m <sup>2</sup> 群 2 例)
p69, 13 行目#	M0:8 例、M1:20 例、M2:27 例、M4:15 例、M4E0:8 例、M5:6 例、M6:1 例、M7:1 例、不明:5 例	M0:2 例、M1:20 例、M2:27 例、M4:15 例、M4E0:2 例、M5:6 例、M6:1 例、M7:1 例、不明:5 例
p71, 表 (上)		嘔吐 56 例 (76%) を追加する。
p72, 表 (上)		嘔気 2 例 (2%)、貧血 2 例 (2%)、嘔吐 1 例 (1%)、疼痛 1 例 (1%)、播種性血管内凝固症候群 1 例 (1%) を追加する。
p72, 6 行目#	23 例で本剤との因果関係が否定できない	26 例で本剤との因果関係が否定できない
p74, 1 行目#	最終投与 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。	最終投与 29 日以降に死亡した症例は、20 年 月 日時点で 58 例であった。 (機構注：最終投与後 29 日以降に死亡した症例として 1 例 (201B6-0003、62 歳男性、昏睡による死亡) が追加された。また、改訂前では最終投与 29 日以降の死亡例に、28 日以内の死亡例も重複して集計されていた。)
p75, 5 行目#	全生存期間中央値は 5.9 カ月であった。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)。	全生存期間中央値は 5.8 カ月であった。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 4.1 カ月 (CR 例のみでは 6.0 カ月、CRp 例では 3.0 カ月)。
p76, 表 (上)	鼻炎 15 例 (18%)	削除
p76, 表中#	初回投与期間における血小板減少数の症例数 (%) 1/10 (10)	初回投与期間における血小板減少数の症例数 (%) 92/95 (97%)
p76, 下 5 行目	呼吸困難 (2 例、2%) であった。	呼吸困難 (2 例、2%)、浮腫 (1 例、1%)、高血糖 (1 例、1%) であった。

p77,下6行目	肝機能検査異常は4例	肝機能検査異常は2例
p79,1行目#	最終投与29日以降に死亡した症例は20■年■月■日時点で85例であった。	最終投与29日以降に死亡した症例は、20■年■月■日時点で73例であった。 (機構注:最終投与後29日以降に死亡した症例として2例(20277-0008、55歳女性、原疾患による死亡、20286-001、30歳女性、原疾患による死亡)が追加された。また、改訂前では最終投与後29日以降に死亡した症例に、28日以内の死亡例も重複して集計されていた。)
p81,表(下)	頭痛1例(1%)	削除
p84,1行目#	最終投与29日以降に死亡した症例は20■年■月■日時点で96例であった。	最終投与29日以降に死亡した症例は、20■年■月■日時点で77例であった。 (機構注:改訂前では最終投与後29日以降に死亡した症例に、28日以内の死亡例も重複して集計されていた。)
p85,下2行目	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。	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100日(再発は142日後)、2-009で56日、2-015で63日(再発は161日後)であった。
p86,下7行目	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	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、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
p87,下7行目	性器出血1例	性器出血1例、紫斑性発疹1例
p87,下2行目	ビリルビン血症1例	ビリルビン血症8例
p87,下1行目	本剤との因果関係が否定できない有害事象は	本剤との因果関係が否定できない有害事象は、肝機能異常1例
p97,8行目	1例(1-004)では、42歳	1例(1-004)では、51歳
p97,11行目	他の1例(1-006)では28歳	他の1例(1-006)では40歳

# 審査報告(1)作成後に申請資料の変更が行われたことによる改訂

また、p84表 最終投与28日以内に死亡した症例を以下のように改訂する。

改訂前:

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。

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 <sup>a</sup>
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

改訂後：

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。

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 <sup>a</sup>
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
20393-0003	64	男性	1	アムホテリシン B に対するアナフィ ラキシー反応	21
20394-0002	69	女性	2	敗血症性ショック	27
20395-0002	61	男性	1	呼吸不全	11
20396-0003	60	男性	1	アスペルギルス肺炎	26
20399-0003	64	女性	1	敗血症	2
20399-0005	69	女性	1	原疾患の悪化	17
203A2-0005	61	女性	1	敗血症	9

a: 治験薬の投与日を 1 日として算出した。