

再審査報告書

平成 30 年 4 月 6 日

医薬品医療機器総合機構

販売名	マイロターゲット点滴静注用 5 mg ^{*1}
有効成分名	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
申請者名	ファイザー株式会社 ^{*2}
承認の 効能・効果	再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病
承認の 用法・用量	通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9 mg/m ² （たん白質量として表記）を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔において、2 回とする。
承認年月日	平成 17 年 7 月 25 日
再審査期間	10 年（平成 17 年 7 月 25 日～平成 27 年 7 月 24 日）
備考	*1：医療事故防止に係る対応として、平成 20 年 1 月 18 日に販売名が「マイロターゲット注射用 5 mg」から「マイロターゲット点滴静注用 5 mg」に変更された。 *2：ワイス株式会社からファイザー株式会社に承継された。

1. 製造販売後調査全般について

マイロターゲット点滴静注用 5 mg（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、使用成績調査が製造販売承認（以下、「承認」）時の承認条件への対応として実施された。また、製造販売後臨床試験として、承認から製造販売までの期間に、再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病（以下、「AML」）患者を対象とした国内第 I/II 相試験（以下、「103 試験」）の継続試験が予定されたが、当該期間に本剤の投与は行われずに試験は終了した。なお、特定使用成績調査は実施されていない。

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用な措置を講じること。

2. 使用成績調査

使用成績調査（以下、「本調査」）は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を調査することを目的として、平成 17 年 9 月から平成 21 年 12 月までに 275 施設で実施された。本調査の予定症例数は 300 例、観察期間¹⁾は初回投与から 2 回目投与後 4 週間（単回投与で終了した場合は初回投与後 6 週間）と設定された。

2-1. 安全性

登録された 852 例のうち、94 例（本剤未投与 46 例及び調査票未収集 48 例^{*}）を除く 758 例で調査票が収集された。このうち 5 例（調査票に不備があったものの再調査不可だった症例 4 例及び契約締結前に本剤が投与されたため調査票の一部が回収できなかった症例 1 例）を除外した 753 例が安全性解析対象症例とされた。

*：医師の協力が得られなかった症例 45 例及びその他 3 例。

本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現率は、87.9%（662/753 例）であった。このうち、発現率が 10%以上の事象は、発熱性好中球減少症 33.3%（251/753 例）、血小板数減少 30.8%（232/753 例）、好中球数減少 22.6%（170/753 例）、白血球数減少 19.5%（147/753 例）

i) 投与開始から最長 2 年まで生存調査を実施

例)、貧血 13.5% (102/753 例)、発熱 27.0% (203/753 例)、敗血症 15.7% (118/753 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 10.8% (81/753 例) 及び血中乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) 増加 10.4% (78/753 例) であった。

重篤な副作用の発現率は、67.3% (507/753 例) で認められた。このうち、発現率が 2%以上の事象は、血小板数減少 26.2% (197/753 例)、好中球数減少 22.4% (169/753 例)、白血球数減少 17.8% (134/753 例)、敗血症 15.7% (118/753 例)、発熱性好中球減少症 12.9% (97/753 例)、貧血 8.8% (66/753 例)、肺炎 6.2% (47/753 例)、好中球減少症 5.6% (42/753 例)、静脈閉塞性肝疾患 (以下、「VOD」) 5.6% (42/753 例)、播種性血管内凝固 4.1% (31/753 例)、血小板減少症 3.7% (28/753 例)、発熱 2.8% (21/753 例) 及び肝障害 2.3% (17/753 例) であった。

本剤との因果関係が否定できない死亡は 64 例であり、主な事象は、敗血症 18 例、肺炎及び VOD 各 11 例、脳出血 5 例、敗血症性ショック、播種性血管内凝固及び肺出血各 4 例、間質性肺疾患及び好中球数減少各 3 例であった。

なお、安全性解析対象から除外された 5 例のうち、1 例に副作用として重篤な血小板減少が認められた。

本調査の重点調査項目は、VOD、感染症、出血、infusion reaction (アナフィラキシー反応を含む)、肺障害及び腫瘍崩壊症候群とされた。本調査及び 103 試験における、当該項目の副作用発現状況は下表のとおりであり、本調査における発現率は 103 試験と比較して明確な差異は認められなかった。

重点調査項目	重点調査項目に係る副作用発現状況			
	例数 (%)			
	全 Grade	Grade 3*1 以上	全 Grade	Grade 3*2 以上
VOD*3	42 (5.6)	33 (4.4)	1 (2.5)	0
感染症*4	257 (34.1)	206 (27.4)	26 (65.0)	5 (12.5)
出血*5	106 (14.1)	65 (8.6)	29 (72.5)	3 (7.5)
infusion reaction (アナフィラキシー反応を含む)*6	339 (45.0)	166 (22.0)	40 (100)	23 (57.5)
肺障害*7	27 (3.6)	23 (3.1)	1 (2.5)	1 (2.5)
腫瘍崩壊症候群*8	17 (2.3)	17 (2.3)	0	0

*1: NCI-CTCAE ver.3.0 における Grade 3 以上の副作用

*2: NCI-CTCAE ver.2.0 における Grade 3 以上の副作用

*3: MedDRA 基本語の静脈閉塞性肝疾患

*4: MedDRA 器官別大分類の「感染症及び寄生虫症」

*5: MedDRA 基本語のメナ、胃腸出血、下部消化管出血、血性下痢、口腔内出血、歯肉出血、痔出血、出血性胃潰瘍、上部消化管出血、吐血、肛門出血、眼瞼出血、結膜出血、網膜出血、出血性素因、出血性貧血、播種性血管内凝固 (Grade 3 以上)、血腫、出血、出血性ショック、肺出血、肺胞出血、鼻出血、喀血、眼窩周囲血腫、硬膜下血腫、硬膜外血腫、動静脈瘻部位出血、皮下血腫、くも膜下出血、小脳出血、脳血管障害、脳出血、血尿、出血性膀胱炎、陰嚢血腫、性器出血、膣出血、カテーテル留置部位出血、穿刺部位出血、紫斑、点状出血、皮下出血、尿中血陽性及び便潜血

*6: 本剤の投与日及び投与翌日に発現した発熱、悪寒、血小板数減少、貧血、悪心、播種性血管内凝固、C-反応性タンパク増加、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、体重増加、発熱性好中球減少症、血中 LDH 増加、腫瘍崩壊症候群、肝障害、フィブリン分解産物増加、敗血症、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血圧低下、血中アルカリホスファターゼ増加、血小板減少症、低カリウム血症、嘔吐、ヘモグロビン減少、酸素飽和度低下、過敏症、倦怠感、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、高尿酸血症、食欲減退、低酸素症、下痢、低アルブミン血症、関節痛、リンパ球数減少、血中尿素増加、尿中ブドウ糖増加、尿中タンパク陽性、肺炎、好中球減少症、アナフィラキシーショック、低蛋白血症、浮動性めまい、頻脈、低血圧、呼吸困難、腹部膨満、口腔内出血、静脈閉塞性肝疾患、多汗症、発疹、蕁麻疹、腎機能障害、浮腫、活動状態低下、血圧上昇、血中ビリルビン増加、外耳炎、敗血症性ショック、口腔感染、好中球減少性感染、凝血異常、白血球減少症、汎血球減少症、骨髄機能不全、アナフィラキシー反応、錯乱状態、痙攣、頭痛、心房細動、徐脈、心不全、洞性頻脈、上室性期外収縮、高血圧、無呼吸発作、しゃっくり、喉頭浮腫、肺出血、肺水腫、睡眠時無呼吸症候群、喘鳴、口腔咽頭不快感、腹部不快感、上腹部痛、便秘、胃炎、口内炎、下部消化管出血、肝炎、高ビリルビン血症、点状出血、紫斑、全身性そう痒症、骨痛、腎不全、顔面浮腫、疲労、局所腫脹、口渇、限局性浮腫、血中アルカリホスファターゼ異常、単球数減少、プロトロンビン時間延長、アンチトロンビン III 減少、血中尿酸減少、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総タンパク減少、尿量減少及び血中カリウム減少

*7: MedDRA 基本語の間質性肺疾患、器質性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、急性肺損傷、胸水、胸膜炎、呼吸不全、肺障害、肺水腫、閉塞性気道障害、閉塞性細気管炎、無気肺及び胸部 X 線異常

*8: MedDRA 基本語の腫瘍崩壊症候群

承認時の指示事項^{*1}に基づき、本調査において血小板数の回復が認められた 203 例を対象に、血小板数が回復するまでの期間^{*2}が検討され、当該期間の中央値（範囲）は 47 日（最小値 7 日、最大値 1112 日）であった。血小板数が回復するまでの期間に影響を及ぼす患者背景因子として、性別、年齢、投与前 Performance Status（以下、「PS」）、再発回数、完全寛解（以下、「CR」）歴の有無、合併症、本剤投与前の造血幹細胞移植（以下、「移植」）、投与前回数、総投与量、本剤投与後の移植化学療法^{*3}の有無について、Cox 回帰モデルを用いて検討された。その結果、血小板数が回復するまでの期間に統計学的に有意差が認められたのは化学療法の有無であり（有意水準：5%）、化学療法を併用しなかった症例又は後治療を実施していない症例と比較して、化学療法を併用した症例又は後治療を実施した症例では血小板数の回復が遅延することが示唆された。なお、血小板数の回復の遅延及び化学療法との併用については、添付文書等により既に注意喚起を行っており、新たな注意喚起は不要である、と申請者は説明している。

また、承認時の指示事項^{*4}に基づき、本調査において使用されたロットの力価（殺細胞活性）と安全性との関連が検討された。その結果、各ロット（04K01A、04K02A 及び 04K03A_B）における副作用発現率は、それぞれ 89.0%（427/480 例）、96.8%（61/63 例）及び 79.2%（118/149 例）であり、各ロットの力価（殺細胞活性）はそれぞれ 1、2 及び 2 ng/mL であった。以上より、力価（殺細胞活性）と安全性との間に明確な関連は認められなかった、と申請者は説明している。

*1：全例調査においては、有効性の調査として、CR 率及び Complete Remission with incomplete platelet recovery（以下、「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（以下、「RFS」）・全生存期間（以下、「OS」）に係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。（「平成 17 年 5 月 18 日付け審査報告書 マイロターゲット注射用 5 mg」）

*2：投与前開始日から血小板輸血を実施せずに 1 週間以上経過した後、血小板数が 50,000/μL 以上となるまでの期間。

*3：本剤との併用投与前又は本剤投与前の後治療。

*4：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。（「平成 17 年 5 月 18 日付け審査報告書 マイロターゲット注射用 5 mg」）

また、本剤の承認審査時に、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、本調査において VOD の発現リスクについて解析する必要がある旨を述べている（「平成 17 年 5 月 18 日付け審査報告書 マイロターゲット注射用 5 mg」参照）。本調査により得られた結果は、以下のとおりであった。

VOD の発現に影響を及ぼす患者背景因子として、性別、年齢、投与前 PS、対象疾患、再発回数、CR 歴の有無、VOD の既往歴の有無、合併症（肝機能障害及び感染症）の有無、本剤投与前の移植の有無、投与前回数、総投与量、本剤投与前の移植の有無（VOD 発現前まで）及び化学療法の有無について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、VOD の発現率に統計学的な有意差が認められたのは、本剤投与前の移植の有無及び投与前回数であった（有意水準：5%）。本剤投与前に移植された症例における VOD の発現率は移植されなかった症例と比較して高く（それぞれ 14.1%（20/142 例）及び 3.6%（22/611 例））、投与前回数が 1 回の症例における発現率は 2 回の症例と比較して高かった（それぞれ 8.6%（24/280 例）及び 3.6%（16/444 例））。

上記の検討結果について、申請者は以下のように説明している。

本剤投与前後に移植された症例において VOD の発現リスクが高い旨については、添付文書等により既に注意喚起を行っている。また、投与前回数が 1 回の症例における VOD の発現率が 2 回の症例と比較して高かった理由として、投与前回数が 1 回の症例における移植施行率が 2 回以上の症例と比較して高かった（それぞれ 32.1%（90/280 例）及び 22.6%（107/473 例））ことが考えられ、投与前回数について VOD の発現に影響を及ぼす因子として注意喚起する必要はないと考える。

申請者は、本調査の結果に基づく本剤の安全性について、以下のように説明している。

本調査における全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用発現率（それぞれ 87.9%及び 78.8%）は、103 試験における副作用発現率（それぞれ 100%及び 97.5%）と比較して低かった。また、本調査及び 103 試験における本剤との因果関係が否定できない死亡例の割合（それぞれ 9.8%及び 5.0%）に明

確な差異は認められなかった。

以上より、本剤の安全性について問題となる点は認められず、新たな対応は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例から 225 例（他の抗悪性腫瘍剤との併用症例 110 例^{*1}、有効性判定不能症例 89 例、調査票未収集症例 37 例、有効性評価未判定症例 28 例、承認適応外疾患症例 21 例^{*2} 及び効果判定日より前に本剤が 3 回以上投与された症例 8 例（重複例あり））を除外した 528 例が有効性解析対象症例とされた。他の抗悪性腫瘍剤との併用が多く認められたが、当該内容については、添付文書等により既に他の抗悪性腫瘍剤との併用は避けるよう注意喚起（警告）されていることに加え、平成 23 年 3 月 1 日付け薬食安発 0301 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）に係る適正使用の推進について」を受けて、社団法人日本血液学会及び特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会による本剤症例登録事業において、本剤投与前のチェックリストによる医師の確認や登録センターからの警告発信等により対策を講じていることから、新たな安全対策は不要と考える、と申請者は説明している。なお、平成 29 年 11 月の遵守状況調査結果では、チェックリスト活用割合は 59.0%、患者への同意取得率は 81.4% であった。

*1：本調査で確認された併用症例 110 例は、平成 23 年 3 月の通知発出前に併用した症例である。

*2：骨髄異形成症候群からの AML6 例、初発の AML4 例、急性混合性白血病 3 例、急性リンパ球性白血病、骨髄異形成症候群及び慢性骨髄性白血病の急性転化各 2 例、Myeloid/NK 白血病及び慢性骨髄性白血病各 1 例。

有効性について、CR^{*1} 率、CRp^{*2} 率、OS、RFS 等を指標として評価された。CR 率及び CRp 率はそれぞれ 9.8% (52/528 例) 及び 8.1% (43/528 例) であり、OS 及び RFS（中央値 [95%信頼区間]）はそれぞれ 137 [117, 159] 及び 158 [113, 273] 日であった。CR 又は CRp であった 95 例における寛解後療法の施行状況は、寛解後療法なし 47.4% (45/95 例)、化学療法 44.2% (42/95 例)、化学療法と移植の併用 6.3% (6/95 例) 及び移植 1.1% (1/95 例) であった。

また、有効性解析症例における、観察期間 6 カ月、1 年、1 年半、2 年における全生存率（Kaplan-meier 推定生存率）は、それぞれ 41.4%、24.4%、16.5%、13.4% であり、同観察期間の無再発生存率（Kaplan-meier 推定無再発生存率）は、それぞれ 44.4%、26.7%、22.1%、20.3% であった。CR と CRp を比較すると、同観察期間の全生存率は、CR（52 例）ではそれぞれ 96.0%、79.1%、72.6%、65.3%、CRp（43 例）ではそれぞれ 88.1%、54.8%、38.1%、31.0% であり、同観察期間の無再発生存率は、CR（52 例）ではそれぞれ 47.5%、28.9%、24.8%、24.8%、CRp（42 例）ではそれぞれ 40.5%、23.8%、19.0%、判定不能（2 年時の症例数は 0）であり、全般的に CRp の方が無再発生存率が低いものの、同様の推移を示した。

本調査における各ロット（04K01A、04K02A 及び 04K03A_B）の CR 率は、それぞれ 8.8% (30/341 例)、0% (0/39 例) 及び 14.4% (18/125 例) であった。各ロットの力価（殺細胞活性）（「2-1. 安全性」の項参照）を考慮すると、力価（殺細胞活性）と有効性との間に明確な関連は認められなかった、と申請者は説明している。なお、ロット 04K02A において、他のロットと比較して CR 率が低値を示した理由について、ロット 04K02A が投与された例数が少なかったことから、例数の偏りに起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

*1：以下①～⑦をすべて満たす場合。

①芽球が末梢血液中に存在しない、②形態学的評価による骨髄内の芽球が 5% 以下、③血色素量 9 g/dL 以上、④血小板数 100,000/mm³ 以上、⑤好中球数 1,500/mm³ 以上、⑥赤血球及び血小板輸血を要しない（定義：赤血球及び血小板輸血をそれぞれ判定前 2 及び 1 週間に行わない）、並びに⑦髄外白血病を認めない。

*2：CR の条件のうち、④のみ満たさない場合。

申請者は、本調査に基づく本剤の有効性について、以下のように説明している。

本調査における CR 率（9.8%）は 103 試験における CR 率（25.0%）と比較して低かった。当該理由として、本調査において初回寛解期間が 1 年未満の患者及び CR 歴がない患者の割合が 103 試験と比較して高かったことが考えられる。なお、本調査における CRp 率は 103 試験における

CRp 率 (5.0%) と同程度であった。以上より、本調査において本剤の再発又は難治性の CD33 陽性の AML に対する有効性を否定する結果は得られていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-3. 特別な背景を有する患者

安全性解析対象症例 753 例のうち、特別な背景を有する患者として小児 (15 歳未満)、高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の安全性について検討された。なお、妊産婦は本調査に登録されなかった。

小児 (15 歳未満)、成人 (15 歳以上 65 歳未満) 及び高齢者 (65 歳以上) の副作用発現率はそれぞれ 80.0% (16/20 例)、87.7% (321/366 例) 及び 88.6% (325/367 例) であり、小児と成人及び高齢者と成人の間で副作用発現率に明確な差異は認められなかった。

腎機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 80.6% (29/36 例) 及び 88.3% (632/716 例) であり、副作用発現率に明確な差異は認められなかった。なお、安全性解析対象症例のうち、1 例で腎機能障害の有無が不明であった。

肝機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 91.0% (142/156 例) 及び 87.1% (518/595 例) であり、副作用発現率に明確な差異は認められなかった。なお、安全性解析対象症例のうち、2 例で肝機能障害の有無が不明であった。

申請者は、上記の検討の結果、特別な背景を有する患者に対する新たな対応は不要である、と説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は、591 例 1,706 件 (本調査 508 例 1,548 件及び自発報告 83 例 158 件) であった。このうち、使用上の注意から予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 90 例 128 件、使用上の注意から予測できる (以下、「既知の」) 重篤な副作用は 578 例 1,578 件であった。また、死亡に至った副作用は 67 例 102 件であり、うち未知の副作用は 11 例 12 件、既知の副作用は 62 例 90 件であった。未知の重篤な副作用のうち、5 件以上集積された事象は、低カリウム血症 12 件、血中 LDH 増加 11 件、C-反応性タンパク増加及び心不全関連事象 (心不全 4 件、うっ血性心不全 3 件及び心室機能不全 1 件) 各 8 件、活動状態低下及び腎不全関連事象 (急性腎不全 3 件、腎不全及び腎後性腎不全各 1 件) 各 5 件であった。死亡に至った未知の副作用の内訳は、急性腎不全、血栓性微小血管症、死亡、出血性膀胱炎、小腸潰瘍、心不全、腎後性腎不全、多臓器不全、突然死、無気肺、溶血性貧血及び貪食細胞性組織球症各 1 件であった。

再審査期間終了後から平成 28 年 10 月 31 日までに機構に報告された未知の重篤な副作用は 3 例 3 件、既知の重篤な副作用は 13 例 23 件であり、死亡に至った副作用はなかった。未知の重篤な副作用の内訳は、ネフローゼ症候群、中毒性皮疹及び貪食細胞性組織球症各 1 件であった。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 28 年 10 月 31 日までに、感染症に係る報告はなかった。

申請者は、上記の副作用報告について、以下のように説明している。

5 件以上集積された未知の重篤な副作用については、いずれも合併症や原疾患等の他の要因が影響した可能性が考えられ、本剤との因果関係が明確ではないと考えることから、新たな安全対策は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 28 年 10 月 31 日までに、相互作用に係る報告はなかった。

なお、承認時の指示事項*に基づき、本剤及び代謝物によるシトクロム P450 (以下、「CYP」) の阻害及び誘導作用について検討された。その結果、本剤は CYP3A に対して、代謝物は CYP1A2、

2A6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対してそれぞれ阻害作用を示したが、IC₅₀ 値及び臨床使用時の C_{max} を考慮すると、本剤及び代謝物による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。本剤及び代謝物は CYP3A4 に対して明確な誘導作用を示さなかった。また、カリケアマイシン誘導体の血漿タンパク結合について検討された結果、ヒトにおけるカリケアマイシン誘導体の血漿タンパク結合率は約 97% であった。しかしながら、ヒトにおける非結合型カリケアマイシン誘導体のクリアランスは大きいと推測されること等から、タンパク結合を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

*：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タンパク結合について検討し、タンパク結合を介した薬物相互作用の可能性を明確にすること。（「平成 17 年 5 月 18 日付け審査報告書 マイロターゲット注射用 5 mg」）

機構は、以上の結果に基づき、新たな対応は必要ないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

平成 12 年 5 月に米国において、本剤は 60 歳以上の初回再発の CD33 陽性の AML に係る効能・効果で承認されたが、平成 22 年 6 月に本剤の承認を取り下げる旨が公表された。さらに、平成 22 年 6 月時点で本剤の承認を有していた 9 カ国（米国を除く）についても、平成 24 年 2 月までに本剤の承認が取り下げられた*1。当該取り下げに係る経緯等は以下のとおりである。

米国における承認時の承認条件への対応として、初発の AML 患者を対象に、①本剤と標準的な寛解導入療法を併用した場合*2、及び②地固め療法後に本剤を投与した場合*3の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（SWOG S0106 試験）が実施されたが、本剤の臨床的有用性が確認できなかった。当該結果を踏まえ、平成 22 年 6 月に米国ファイザー社は本剤の米国における承認を自主的に取り下げる旨を公表した。また、当時、本剤の承認を有していた 9 カ国（米国を除く）についても、SWOG S0106 試験において本剤の臨床的有用性が確認できなかったことを理由に、本剤の承認が取り下げられた。米国における承認取り下げに伴い、機構により、本邦における本剤の有効性及び安全性に係る調査が行われた。その結果、SWOG S0106 試験は本邦で承認されている効能・効果（対象患者）、用法・用量、添付文書において注意喚起された内容と異なる使用方法で実施されたものであること等から、他の再寛解導入療法の適応とならない再発又は難治性の CD33 陽性の AML においては、本剤単独投与時の臨床的有用性は、本邦における承認時と変わるものではないと判断されている（「医薬品等の安全性に係る調査結果報告書」（平成 22 年 10 月 25 日付け薬機発第 1025003 号）参照*4）。

*1：イスラエルにおける本剤の承認取り下げ時期は不明。

*2：本剤 6 mg/m² を第 4 日目に、ダウノルビシン塩酸塩 45 mg/m² を第 1、2 及び 3 日目に、シタラビン 100 mg/m²/日を第 1～7 日目に投与。

*3：大量シタラビン療法後に本剤 5 mg/m² を 28 日間間隔で 3 回投与。

*4：医薬品等の安全性に係る調査結果報告後の対応は、「2-2.有効性の項」に記載。

再審査期間中に国内で実施された措置は 2 件であった。1 件は上記の米国における承認取り下げ及び販売中止の措置を受けた SWOG S0106 試験成績の添付文書への追記等、もう 1 件は米国 Ben Venue Laboratories 社で製造された本剤に異物が確認されたことを受け、国内の品質試験では問題がなかったことを確認し、当該内容について情報提供を行った。

再審査期間中に報告された海外措置報告は 3 件であり、うち 2 件は上記の米国における承認取り下げ及び SWOG S0106 試験成績に基づく添付文書改訂に関する措置報告であった。また、1 件は上記の異物に関する措置報告であった。

再審査期間終了後から平成 28 年 10 月 31 日までに報告された国内外の措置報告はなかった。

なお、米国食品医薬品局は、Mylotarg の用法用量をはじめ、他の抗悪性腫瘍製剤との併用条件、投与スケジュール等を変更し、平成 29 年 9 月に再承認している。

機構は、以上の措置等に基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。なお、本剤の適正使用の推進については、引き続き情報提供と安全確保対策を適切に行う必要があると考える。

6. 研究報告

再審査期間中に報告された研究報告は 38 件であり、いずれも安全性に係る報告であった。このうち 36 件は、海外臨床試験において感染症、出血、VOD、多臓器不全、腎不全、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、虚血性脳卒中、突然死等の副作用により死亡例が認められた旨の報告であり、2 件は本調査の結果に関する報告であった。上記の 36 件で報告された副作用のうち、感染症、出血、VOD 等については、承認時より本剤の添付文書で注意喚起を行っている。また、死亡に至った未知の副作用である多臓器不全、腎不全、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、虚血性脳卒中、突然死等については、本剤との関連が明確ではないと考えること等から、現時点で新たな対応は不要と考える。

再審査期間終了後から平成 28 年 10 月 31 日までに報告された研究報告はなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 承認条件

本剤は、承認条件として「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。」が付されていた（「平成 17 年 5 月 18 日付け審査報告書 マイロタール注射用 5 mg」参照）。申請者は、承認条件に対する本調査を実施し、再審査申請資料として提出した旨を説明している。

機構は、提出された資料から、承認条件である製造販売後調査が適切に実施されていること、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることから、承認条件については対応されたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上