

再審査報告書

令和元年 11 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アムノレイク錠 2 mg
有 効 成 分 名	タミバロテン
申 請 者 名	東光薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	寛解導入療法：1 日 6 mg/m ² を 2 回にわけて朝、夕食後経口投与し、骨髄寛解が得られるまで投与する。投与期間は本剤の投与開始から 8 週間を超えないこと。
承 認 年 月 日	平成 17 年 4 月 11 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、有効性及び安全性について調査するとともに、レチノイン酸症候群、播種性血管内凝固症候群、総コレステロール値、トリグリセリド値、クレアチンキナーゼ値、アミラーゼ値、皮膚症状、肝機能障害、視覚障害、骨痛、高脂血症用剤と本剤との相互作用について、重点的に調査すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討等が実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アムノレイク錠 2 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。また、その他に非臨床試験が実施されている。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の有効性、安全性を確認する。
重点調査項目	レチノイン酸症候群、播種性血管内凝固症候群、総コレステロール値、トリグリセリド値、クレアチンキナーゼ値、アミラーゼ値、皮膚症状、肝機能障害、視覚障害、骨痛、高脂血症用剤と本剤との相互作用
調査方法	全例調査方式
対象患者	再発・難治の急性前骨髄球性白血病に対して本剤を投与した患者
実施期間	平成 17 年 6 月～平成 23 年 3 月
目標症例数	安全性解析対象症例として 400 例 有効性解析対象症例として 200 例
観察期間	3 カ月間 観察期間中に、他の抗白血病薬に変更した場合はその時点まで 本剤使用により完全寛解が得られた症例については、1 年後に転帰確認
実施施設数	160 施設
収集症例数	734 例
安全性解析対象症例数	724 例*
有効性解析対象症例数	171 例
備考	*再寛解導入療法施行症例：171 例 再寛解導入療法以外の症例（寛解後療法施行症例等）553 例

表 2 製造販売後臨床試験（薬物動態試験）の概要

製造販売後臨床試験（薬物動態試験）	
目的	本剤の再発又は難治性急性前骨髄球性白血病患者での薬物動態プロファイルを解明する。
試験デザイン	臨床投与量における標準的薬物動態試験
対象患者	再発又は難治性急性前骨髄球性白血病患者
実施期間	平成 24 年 9 月～平成 26 年 8 月
用法・用量	本剤： 1 日 6mg/m ² を 2 回に分けて朝、夕食後に経口投与 ATO 注射剤*： 三酸化ヒ素として 0.15 mg/kg（ただし、1 日最大投与量は 10 mg を限度とする）を 1 日 1 回静脈内点滴静注する。
観察期間	投与 1 日目は朝食後に投与して（夕食後は投与しない）、下記のポイントで採血を行った（単回投与薬物動態試験）。投与 2 日目からは 1 日 6mg/m ² を 2 回に分けて朝、夕食後に投与し、14 日目は朝食後に投与して（夕食後は投与しない）下記のポイントで採血を行った（反復投与薬物動態試験）。 採血ポイント：投与前、投与後 30 分、1、2、3、4、6、8、10、12、24 時間
予定症例数	10 例
評価項目	単回及び反復投与後の各種薬物動態パラメータ
投与症例数	10 例
解析対象症例数	10 例
備考	*当該薬物動態試験は中国で実施されており、ATO 注射剤は三酸化ヒ素製剤の中国における販売名

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 67.4% (488/724 例) であり、承認時までの臨床試験の 97.6% (40/41 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用 (25 件以上発現) を表 3 に示すが、播種性血管内凝固以外については、既に使用上の注意に記載のある既知の副作用であった (播種性血管内凝固については、「4.1.2 重点調査項目」の項参照)。

表 3 主な副作用の発現状況

調査症例数	724
副作用の発現症例数	488
副作用の発現件数	1,329
副作用の種類 (基本語)、発現件数	
血中トリグリセリド増加	301
血中コレステロール増加	223
血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加	100
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	79
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	82
発疹	69
C-反応性蛋白増加	50
血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加	46
アミラーゼ増加	29
骨痛	26
播種性血管内凝固	25

MedDRA/J version (19.1)

4.1.2 重点調査項目

本調査で発現した副作用のうち、重点調査項目に関する副作用は、レチノイン酸症候群 12 件 (うち重篤 9 件、以下同様)、播種性血管内凝固 25 件 (10 件)、総コレステロール (血中コレステロール増加) 223 件 (2 件)、トリグリセリド値 (血中トリグリセリド増加) 301 件 (29 件)、クレアチンキナーゼ値 (クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加) 17 件 (1 件)、アミラーゼ値 (アミラーゼ増加) 29 件 (1 件)、皮膚症状 (発疹 69 件等) 125 件 (0 件)、肝機能障害 (肝機能異常) 12 件 (1 件) 及び骨痛 26 件 (1 件) であった。視覚障害は認められなかった。CPK 増加を除くこれらの事象については、添付文書の改訂となるような新たな知見は認められず、現行の添付文書で注意喚起ができていていると考える。なお、播種性血管内凝固は、原疾患に付随する事象として知られており、「重要な基本的注意」の項にその旨を記載し注意喚起しているが、今後も同様の情報収集に努め、必要に応じて新たな対応を検討する。

4.2 製造販売後臨床試験（薬物動態試験）

本試験においてすべての被験者（10 例）に有害事象が認められた。そのうち、本剤、又は ATO 注射剤投与と因果関係が否定できない有害事象（副作用）で 3 例以上に発現したものは、血中トリグリセリド増加（8 例）、白血球数減少及び ALT 増加（各 5 例）、AST 増加（4 例）、好中球数減少、血小板数減少及び ALP 増加（各 3 例）であり、本剤、又は併用薬である ATO 注射剤で既知の副作用であった。なお、採血が原因の有害事象は認められなかった。

4.3 非臨床試験（本剤及びベザフィブラートの薬物相互作用に関する検討）

高脂血症用剤と本剤との相互作用については、承認時の臨床試験で横紋筋融解症を発現し、死亡に至った症例があり、併用薬のベサフィブラートとの相互作用が疑われたため、薬物相互作用試験を実施した。両薬剤をイヌに単回又は反復経口投与した際の血中薬物濃度を測定して検討した結果、両剤併用による互いの薬物の血中薬物濃度への影響は認められなかった。また、反復経口投与試験では、血液生化学的検査及び尿検査を実施し、筋肉組織への影響について筋原性酵素（AST、ALT、LDH、CPK、アルドラーゼ及びミオグロビン）を測定して検討したが、両剤併用による筋肉組織への影響は認められなかった。

4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は 73 例 95 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 148 例 213 件であり、主な副作用（基本語で 3 件以上発現）は表 4 のとおりであった。これらの事象のうち、紅斑、CPK 増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加については、本剤投与との因果関係が否定できない症例が集積されていることから、「その他の副作用」の項に追記し注意喚起する必要があると考える。その他の事象については、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であること等から、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとする。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	148	213	22	28	132	185
血液およびリンパ系障害	30	30	12	12	18	18
播種性血管内凝固	25	25	10	10	15	15
発熱性好中球減少症	4	4	2	2	2	2
胃腸障害	8	8	1	1	7	7
口唇乾燥	4	4	0	0	4	4
臨床検査	88	115	6	7	82	108
CPK 増加	17	17	1	1	16	16
血中クレアチニン増加	4	4	0	0	4	4
血中フィブリノゲン減少	4	4	0	0	4	4
血中ブドウ糖増加	11	11	0	0	11	11
血中カリウム増加	3	3	0	0	3	3
血中尿素増加	7	7	0	0	7	7
血中尿酸増加	4	4	0	0	4	4
フィブリン D ダイマー増加	15	15	0	0	15	15

フィブリン分解産物増加	19	19	0	0	19	19
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	11	1	1	10	10
白血球数減少	4	4	3	3	1	1
皮膚および皮下組織障害	32	32	0	0	32	32
ざ瘡洋皮膚炎	5	5	0	0	5	5
紅斑	14	14	0	0	14	14
蕁麻疹	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version (19.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査における有効性は、再寛解導入療法を施行された症例（171 例）について、担当医師が血液学的評価基準を基に 3 区分（「完全寛解」、「無効」、「判定不能」）で判定し、完全寛解の症例を有効例として算出した（表 5 参照）。その結果、本調査における完全寛解率は 35.7%（61/171 例）であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの試験における完全寛解率 61.8%（21/34 例）と比べて低い値であった。本調査では重症の患者が多いこと、また、投与期間が短い本剤の効果が得られず症状が悪化し、他の治療法に変更する症例がみられたことが要因と考えられた。なお、本調査において、本剤の投与期間が 29 日以上 of 症例では完全寛解率が 54.1%（53/98 例）と高くなる傾向であった。また、現在、再発・難治の症例には、作用機序の異なるトリセノックス注 10 mg（三酸化ヒ素製剤）が第一選択薬と位置付けられているが、トリセノックス注 10 mg が無効であった 26 例に対して、本剤を投与した 9 例（34.6%）が完全寛解となったことから、本剤の有効性が示されたと考える。

表 5 血液学的評価基準

<p>完全寛解：</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 骨髄の芽球＋異常前骨髄球 5%以内。Auer 小体を有する芽球や前骨髄球なし。 ② 骨髄に正常赤芽球系、顆粒球系、巨核球を認める。 ③ 末梢血に芽球及び異常前骨髄球なし。髄外白血病なし。 ④ 好中球 1,000/μL 以上、血小板 10 万/μL 以上。 ⑤ 髄外白血病なし。なお、骨髄・末梢血所見ともに①～④の基準を満たすも、髄外白血病が存在する場合は、血液学的寛解とする。 <p>これらが最低 4 週間持続すること。</p> <p>ただし、次の化学療法の影響により、末梢血液所見が上記の基準を満足しなくなる場合は、必ずしも 4 週間持続しなくてもよいが、4 週間以内に骨髄の芽球＋異常前骨髄球 5%異常になるか、又は末梢血に芽球が出現する場合には完全寛解としない。</p> <p>無効：</p> <p>骨髄の芽球＋異常前骨髄球 5%以上、あるいは、末梢血に芽球、異常前骨髄球出現。</p> <p>判定不能：</p> <p>効果判定ができなかった場合。</p>
--

完全寛解が得られた 61 例について 1 年後の転帰調査を実施した。なお、調査の協力が得られなかった症例等を除き最終的に 39 例の転帰を確認した。その結果、再発の有無については、無 22 例、有 6 例、不明 11 例、生存の有無については、生存 31 例、死亡 8 例、移植の有無については、有 13 例、無 22 例、不明 4 例であった。

5.2 製造販売後臨床試験（薬物動態試験）

薬物動態試験の結果について、申請者は以下のように説明した。

単回投与後と反復投与後の主要な薬物動態パラメータを表 6 に示すが、承認時までの試験成績同様に、単回投与後と反復投与後の薬物動態パラメータは類似した値であることが再確認できた。

表 6 単回・反復投与後の主要薬物動態パラメータ

	T_{\max} (h)	C_{\max} (ng/mL)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng/mL) × h	K_e (h ⁻¹)	$T_{1/2}$ (h)	MRT (h)
単回投与	2.20±0.79	62.44±22.22	352.96±152.07	0.23±0.11	3.65±1.62	5.66±1.47
反復投与	3.20±1.32	56.87±17.72	300.12±121.56	0.20±0.12	4.82±2.66	5.75±1.46

平均値±標準偏差 (n=10)

T_{\max} ：最高血中濃度到達時間、 C_{\max} ：最高血中濃度、 AUC ：血中濃度-時間曲線下面積、 K_e ：消失速度定数、 $T_{1/2}$ ：半減期、MRT：平均滞留時間

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。なお、再審査申請時点において、本剤は海外での承認、販売はなく、再審査期間中に機構に報告した外国における措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、申請者の提案した「使用上の注意」の改訂案（紅斑、CPK 増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の「その他の副作用」の項への追記）は了承できると判断するが、その他に現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討等が実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上