

急性骨髄性白血病治療薬マイロターゲットの問題点に関する

当会議の考え方

薬害オンブズパーソン会議 代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4階

TEL. 03-3350-0607 FAX. 03-5363-7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL <http://www.yakugai.gr.jp>

1 マイロターゲットとは

マイロターゲット [一般名：ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)、製造販売会社：ファイザー株式会社] とは、ヒト化抗CD33モノクローナル抗体 (ゲムツズマブ) に、細胞傷害性抗がん剤カリケアマイシン誘導体を結合した抗体医薬である。抗がん剤を運搬役の抗体の力を借りて白血球細胞に送り込もうとしたもので、成書などでは分子標的薬 (膜上分化抗原標的薬) に分類されている。しかし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下「PMDA」という) 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から、患者や医療関係者に誤解のないよう、「分子標的医薬品」などの表現を用いて本剤が腫瘍細胞に対する特異性を強くもつとするような情報提供を行わないよう企業を指導している。

本邦では、2005年7月に、他の再寛解導入療法の適応がない再発又は難治性のCD33抗原陽性の急性骨髄性白血病 (AML) 患者に対し、本剤単独で用いる治療薬として承認され、2005年9月の販売開始から2010年6月までに約3,000名の患者に使用されてきた。

2 海外における取扱い

(1) 米国

米国においては、「他の細胞傷害性化学療法に適応とならない60歳以上の初回再発CD33抗原陽性のAML患者」に対し、本剤単独で用いる治療薬として、世界に先駆けて、2000年5月に迅速承認された。このとき、米国食品医薬品局 (FDA) は本剤の承認に際し、製造販売後に本剤の臨床的有用性を確認するための臨床試験を実施することを企業に要求していた。

その後、米国では、本剤の臨床的有用性に関し、Southwest Oncology

Group (SWOG) が、18 歳から 60 歳までの未治療の CD33 抗原陽性の AML 患者を対象として、標準的な寛解導入療法に本剤を併用した群及び地固め療法後に本剤を追加投与した群について試験 (S0106 試験) を実施してきたが、2009 年 12 月に、本剤の寛解導入療法への併用による完全寛解率、並びに、地固め療法後の追加による無病生存期間について改善は認められず、他方で、致命的な副作用は、マイロターゲットを併用することで高くなることが明らかとなり、本剤の臨床的有用性が示されないとする試験結果が公表された。

米ファイザー社は、FDA から要求されていた臨床的有用性を確認するための製造販売後臨床試験として、この S0106 試験を活用することとしていたが、臨床的有用性が示されないとする結果が得られたことから、2010 年 6 月 21 日、本剤の承認を自主的に取り下げることが公表し、同年 10 月 15 日に販売を中止した。

米国においては、現在、治験薬として取り扱う場合のみ提供が可能とされている。

(2) 欧州

2005 年 12 月に、米国の承認申請に用いた海外第 II 相試験成績を主要なデータとして、EMA (欧州医薬品庁) に承認申請が行われたが、承認には至らなかった。理由は、完全寛解率はわずかで、寛解期間、無増悪生存期間、全生存期間をランダム化比較対照試験なしで評価することは困難であり、臨床的有用性は確立されていないと評価されたことによる (2007 年承認不可の判断)。

また、英国では、60 歳未満の AML 患者を対象として、寛解導入療法及び地固め療法における本剤の併用意義が検討されたが (AML15 試験)、無再発生存期間及び全生存期間の改善は示されなかった。

(3) その他

2000 年 5 月に米国で迅速承認された後、2010 年 6 月までに、アルゼンチン等 9 か国でも承認されたが、米国における承認取り下げ・販売中止を受けて、他国でも同様の動きがあり、マイロターゲットを承認した米国を含む 10 か国のうち、薬事承認があるのはわが国のみとなっている (2010 年 11 月現在)。

3 国内におけるこれまでの経緯

(1) 承認審査の問題点と承認条件

ア 基礎薬理における問題点

(ア) 製剤そのものの問題点

本剤は、抗体 (ゲムツズマブ) を構成する重鎖 (443 個のアミノ酸が配列) と軽鎖 (218 個のアミノ酸が配列) の 2 本のタンパク質の内、重鎖の特定の位置にある 4 個のリジン (アミノ酸の一種) にカリケアマイシンがアミド結合した修飾タンパク質であるが、1 個のゲムツズマブ分子に対して 1.8 ~ 3.0 個のカリケアマイシン分子が結合すると承認申請書に記載されている。また、重鎖の特定位置にあるアスパラギン

酸に結合するオリゴ糖の構造にも6種類あるなど、その構造の複雑さゆえに、製造から製剤化の各工程での管理の難しさが伺われる。

これらの結果からか、カリケアマイシンが結合していない抗体が本剤の50%以上を占めることや、製造ロット間で殺細胞活性（力価）に10倍の差が生じていること、さらに単体で製剤に混入しているカリケアマイシンが全体の約1割に上ること（国内103試験の薬物動態試験から推定）は、本剤の有効性や安全性に大きな影響を与える製剤上の問題といえる。

(イ) 前臨床試験での問題点

ワイス株式会社（現ファイザー株式会社、以下「ファイザー社」という。）は、その極めて強い細胞傷害作用により単剤として利用できなかったカリケアマイシンを、モノクロナール抗体に託して特異的にがん細胞に移行させるというコンセプトで、本剤を開発した。

本剤の抗腫瘍作用を担うカリケアマイシンBは、理論上CD33 抗原を発現している白血病細胞にモノクロナール抗体（ゲムツズマブ）とともに取り込まれ、細胞内の酸性環境下で加水分解され、カリケアマイシンAとなり、殺細胞作用を発揮するとされている。

しかし、動物試験データ等の非臨床試験結果は、この特異的な取り込みの目標を達していないことを以下のように如実に示している。

① CD33 抗原を発現していない細胞への非特異的取り込みによる細胞毒性の発現

CD33 抗原を発現していないラットでは、臨床用量の1.56倍の投与量で死亡例が認められており、これは、非特異的取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性発現の危険性が高いことを示している。

ファイザー社は、臨床使用量においては、非特異的な細胞内への取り込みによる重篤な有害事象発現の可能性は低いとしている。しかし、臨床試験で発現している重篤な肝障害及び血液障害は、CD33 抗原との結合を介さない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の現われであると考えられる。

② 白血病細胞以外のCD33 抗原を発現している正常細胞に対する作用の発現

CD33 抗原は、単球や顆粒球などの正常な血液細胞においても発現しており、骨髄幹細胞では、血球系の機能を維持するための重要な役割を担っている。白血病細胞以外のCD33 抗原を発現している正常細胞に対しても、本剤が作用する可能性があり、血液障害をはじめとする重篤な副作用につながることを予測される。

(ウ) 臨床試験における薬物動態でみえた問題点

① 薬物動態上の根拠なしに決定されたヒト臨床用量は、ラット致死量の0.6倍にすぎない

ファイザー社は、薬物動態の主たる影響因子は、総CD33 抗原量であるとしているが、総CD33 抗原量を定量的に測定する方法が存在してい

ないため、その関連性は不確かである。

末梢血CD33抗原の飽和度と血漿中CD33抗体及び総カリケアマイシン誘導体濃度との関連性、副作用発現と薬物動態との関係も明らかになっておらず、用法用量を決定するに足る薬物動態上の根拠は極めて不十分である。

その上、設定されたヒトの臨床用量 $9\text{mg}/\text{m}^2$ は、ラット致死量 ($14\text{mg}/\text{m}^2$, $50\mu\text{g}/\text{kg}$) の0.6倍に過ぎず、安全域が存在しない。

② 血中における非結合型カリケアマシン誘導体の高濃度の存在

非結合型カリケアマイシン誘導体の強い毒性および、血中濃度半減期 ($t_{1/2}$) が170時間であることから、非結合型カリケアマシン誘導体の血中における高濃度の存在に強い懸念がある。

(エ) まとめ

以上のように、本剤は、理論上、CD33抗原を発現している白血病細胞にモノクロナール抗体(ゲムツズマブ)とともに取り込まれた後、加水分解されたカリケアマイシンAが殺細胞作用を発揮するとされたが、製剤化段階での問題をはじめ、前臨床試験でのCD33抗原を介さない非特異的取り込みによる毒性発現や、正常な血球系細胞におけるCD33抗原への影響等が明らかであり、ヒトに対する臨床試験を進めるに足る安全性の根拠が得られていないといえる。

さらに、第I相臨床試験における薬物動態データは、有効性、安全性との関連性を明らかにできておらず、ラット致死量の0.6倍に過ぎないヒト臨床用量の安全域は存在していない。

PMDAは、それらの問題点を指摘しながらも、本剤の適応疾患が致死的なものであることから、その臨床適用は差し支えないものと判断したとしている。

イ 承認までの経緯

2003年6月に、日本ワイスレダリー(株)(現ファイザー社)により承認申請がなされた。申請にあたっては、本剤単剤での臨床試験として、CD33抗原陽性の再発AML患者を対象とした国内第I/II相試験の第I相試験相当部分の成績(20例)、海外第I相試験成績及び3つの海外第II相試験成績が評価資料として、国内第II相試験に相当する部分(20例)の総括報告書は参考資料として、それぞれ提出された。

PMDAは、国内では、急性前骨髄球性白血病以外のAMLの再寛解導入療法として、60歳未満の初回再発症例において、シタラビン大量療法が標準的に行われているため、本剤の「60歳未満の初回再発例」に対する臨床的位置づけについては、ランダム化比較対照試験を実施しない限り、明確にはならないと判断した。

一方、シタラビン大量療法等の他の再寛解導入療法の適応とならない症例に対しては、臨床試験にて完全寛解となった例が確認されており、臨床的位置付けは認められると判断した。

そこで、2005年7月25日、本剤の単独投与は、他の再寛解導入療法の適応がない、再発又は難治性のCD33抗原陽性のAML患者にのみ使用されるのであれば、本剤の有用性が期待できるとして輸入承認された。ただし、国内での臨床試験の症例数が極めて限られており、国内外の臨床試験において肝機能障害等の重篤な副作用の発生が認められていることから、販売開始後、全症例を登録した全例調査を実施することが承認条件とされた。

ウ 承認審査時の問題点

(ア) 有効性

① 臨床試験の結果

第I相試験

101試験（海外）：41例中、完全寛解2例（4.8%）

103試験（国内）：20例のうち、11例に9mg/m²を投与したところ、完全寛解は2例であった（奏功率18.2%）

第II相試験

201試験、202試験、203試験（いずれも海外）：

277例中、完全寛解（12.6%）と形態学的寛解をあわせた奏功例は71例（26%）

103試験（国内 ※）：20例中、完全寛解（25%）と形態学的寛解をあわせた奏功例は6例（30%）

※ 承認申請時には臨床試験データから除外して参考資料とされている

② 問題点

第I相試験では、完全寛解した例が極めて少数で、奏功率も非常に低い値となっているが、第II相試験では、完全寛解例と形態学的寛解例をあわせた症例数が奏功例とされたため、26~30%程度と、一定程度の奏功率が認められたかのような結果となっている。

しかし、第II相試験のうち、海外の試験では、奏功例71例のうち62例が死亡又は再発している。また、国内の試験では、奏功例6例中2例は再発し、他の4例は転帰が明らかにされていない。

したがって、承認時の臨床試験では、有効性は確認されていないというべきである。

(イ) 安全性

① 臨床試験の結果

臨床試験（第I相・第II相、ただし国内第II相を除く）338例中306例（90.5%）で被験者が死亡している。主な死亡原因としては、肺出血、脳内出血、敗血症、肺炎、肝静脈閉塞症（VOD:Veno-Occlusive Disease）等の副作用及び原疾患の悪化等がある。

国内試験の対象症例40例のうち、本剤との関連性が否定できない死亡例は2例（治療関連死亡率5%）である。

また、重篤な副作用としては、骨髄系の前駆細胞にCD33抗原が発現して、それらの細胞に対する本剤の作用により、好中球や血小板が

減少し、結果として脳内出血をはじめとする血液毒性に関する有害事象が起きていることが挙げられる。また、VODを発症した例もあり、海外第Ⅱ相試験では277例中15例(5.4%)に起きている。

② 問題点

一般に、分子標的薬は、がん細胞が有しているある特定の分子をターゲットとするため、がんに対する特異性が高く、化学療法薬より副作用は少ないといわれている。

ところが、本剤では、CD33抗原を有する白血球細胞に対する作用以外のものにより引き起こされたと思われる、血液毒性ほか複数の重篤な有害事象が生じており、分子標的薬として期待される副作用における利点は認められない。

また、有害事象が起きた原因について、各試験では十分な検討がなされていないことも問題である。

エ 承認条件（審査報告書・資料1）

（ア）承認条件

「国内での治験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、全症例を登録した全例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」が承認条件とされた。

（イ）指示事項

さらに、以下の点が指示事項として挙げられている。

- ① 全例調査においては、有効性の調査として、CR率及びCR_p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 省略（ロット番号の情報収集について）
- 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 省略（市販後に得られた情報・解析結果の速やかな情報提供）

- 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。

(2) 全例調査 (資料2)

米国や諸外国で承認取り下げがなされたことをふまえ、PMDAは、国内における承認後の承認効能・効果、用法・用量における有効性及び安全性に関する調査を行なった(調査期間:2005年9月22日~2009年12月14日、登録症例:852例)。

ア 有効性

有効性評価対象症例 528 例 (承認時 20 例) における完全寛解率は 9.8% (承認時 25.0%)、奏効率 (完全寛解及び形態学的寛解) は 18.0% (承認時 30.0%) であった。

イ 安全性

安全性評価対象症例 753 例 (転院のため生存確認不能の 101 例を除く) のうち、全副作用の発現症例率は、88.05% (承認時:100.00%)、Grade 3 以上の副作用発現率は 78.88% (承認時:97.50%) で、いずれも承認時より低かったが、治療関連死亡率は 9.8% (承認時:5.0%、有意差なし) と承認時より高率となった。

主な副作用としては、骨髄抑制、骨髄抑制に伴う感染、貧血や出血、投与中又は投与後 24 時間以内に発現するさむけ、発熱、息苦しさやアレルギー症状などの Infusion reaction、VOD 等が確認された。

このうち、承認時に重点調査事項とされていた VOD は、42 例 (承認時:1 例) に認められ、発現率は 5.58% (承認時:2.50%、有意差なし) となり、このうち Grade 3 以上の症例は 33 例 (承認時:0 例) で、発現率は 4.38% (承認時:0%、有意差なし) であった。

同じく重点調査事項とされていた感染症は 331 例 (承認時:33 例) に認められ、発現率は 34.13% と、承認時の 65.00% より低かったものの、Grade 3 以上の症例は 255 例 (承認時:5 例) で、発現率 27.36% となり、承認時の 12.50% と比較して有意に高率であった。

(3) 厚生労働省の検討

ア PMDA による評価 (全例調査結果の評価、資料3)

全例調査の結果を受けて、PMDA による調査が行われた。

(ア) 有効性

承認時までの試験 (国内第 I / II 相試験) の成績に比べて、全例調査は、完全寛解率及び奏効率で低値を示したが、PMDA は、その要因として、承認時までの試験と同調査との患者背景の構成割合 (※) の相違による可能性が考えられるとしている。

※ 承認時までの試験では初回寛解持続期間「1 年未満」の症例が 30.0% であったのに対し、全例調査では 47.0% と構成比が高かった。

その上で、再発回数が2回以上といった化学療法の有効性が期待されにくい患者群においても、完全寛解となった症例が認められていることから、本剤の有効性は認められるとされた。

(イ) 安全性

本剤との関連性が否定できない副作用による死亡率は、承認時までの試験（2例/40例、5.0%）と比較して、全例調査（64例/652例、9.8%）において高値を示した。この点についてPMDAは、承認時までの試験の登録例数は限られており、死亡率の値のみをもって、本剤による死亡リスクが増加する可能性を考察することは困難であるとしている。

また、全例調査における死亡例は、高齢者、再発回数が多い、PS不良例等の全身状態が悪いと考えられる要因を有していることから、このような患者の状態が死亡に至る一因となった可能性は否定できず、直接的な比較には限界があるとしている。

これらを踏まえ、PMDAは、承認以降、新たな安全性の問題点は見出されていないとした。

(ウ) SWOG S0106 試験（米国）について

PMDAは、米国における本剤の自主的承認取り下げのきっかけとなったS0106試験について、わが国で本剤が承認された効能・効果、用法・用量と異なる患者群（60歳未満の初発例）及び使用方法（他の標準治療との併用投与及び地固め療法後の追加投与）にて実施されたものであるため、その成績を国内での本剤投与の安全性及び有用性の議論に用いることは、適切ではないとしている。

(エ) PMDAの結論

以上をふまえて、PMDAは、従前の安全対策に加え、全例調査結果を添付文書に記載して医療関係者に情報提供を行う等の安全対策が適切に実施されるとともに、使用にあたって添付文書の記載事項が遵守されるのであれば、他の再寛解導入療法の適応とならない患者においては、本剤の単独投与時の臨床的有用性は承認時と変わるものではないと判断している。

イ 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（資料4）

PMDAの調査結果を受けて、2010年11月2日、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「調査会」という）において検討がなされたが、PMDAの調査結果（承認維持）をほぼ是認するものであった。

ウ 厚生労働省の決定（資料5）

この調査会の検討結果をふまえ、厚生労働省では、承認時より特定されていたVOD等の副作用の発現に引き続き注意し、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設において、急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師によって、添付文書に記載された適切な投与対象患者を選定して、本剤単独で適切に使用される限りにおいて、本

剤を引き続き販売継続することは妥当であると判断された。

そして、製造販売業者に対し、従前の安全対策に加えて、全例調査結果の情報提供等の安全対策を適切に実施するとともに、安全性及び有効性に関する情報収集に努め、必要に応じて、更なる適正使用のための措置を講じるよう指導がなされた。

また、厚生労働省は、学会に対し、①本剤の使用に際しては、添付文書の各項目が遵守されていることを投与前に書面を用いて白血病治療に十分な経験を持つ医師が確認のうえ署名するとともに、その署名を確認したうえで本剤が調剤されるよう、医療関係者間の連携に努めること、②本剤を使用する患者について①の事項が適切に行われていることを確認するため、第三者登録制度を設けること等について指示を行った（平成 23 年 3 月 1 日薬食案発 0301 第 1 号）。

4 国内のこれまでの経過における問題点のまとめ

(1) 厚生労働省の検討について

全例調査の結果、承認条件として調査を指示されていた有効性・安全性における問題が確認されたにもかかわらず、厚生労働省は、患者背景の構成割合の相違等を理由にこれらを問題視せず、販売継続を認めている。

しかし、臨床試験では、症例数やその適格性等について制限が加えられるのに対して、市販後の全例調査では、多数かつ多様な患者に使用されることが当然に予定されている。

したがって、臨床試験におけると同等の制限を設けることなく、多数かつ多様な患者に対する使用を認める以上は、そのような患者に対する使用結果に基づき有効性・安全性が評価されるべきである。また、そうでなければ、全例調査によって有効性・安全性を確認することとした承認条件が、全く機能しない結果となる。

(2) 有効性と安全性について

承認時の臨床試験では、有効性は確認されておらず、他方で、重篤な副作用が多数発生していることから、有効性と安全性のバランスを失っており、承認を与えるレベルに達していなかった。

さらに、全例調査の結果、完全寛解率及び奏効率ともに承認時より低値となり、副作用については、発現率では承認時よりやや低率となったものの、重点調査事項のVOD及び感染症は、Grade 3以上の症例の発現率が高率となり、治療関連死亡率も承認時より高率となっている。したがって、全例調査においても、有効性と安全性のバランスを欠いていることが確認されたと言わざるを得ない。

しかし、それでもまだ一部の患者においては、一定程度の有効性を期待できる可能性が存するとして現在の承認を維持するのであれば、高いリスクを冒してもなお利益が期待されるのはどのような患者なのか、具体的条件を明らかにしてゆく必要がある。そのためには、臨床試験あるいはそれに準じた研究計画に基づいたデータ収集と分析が求められる。

以上

(資料)

1 審査報告書

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000vrz2-att/2r9852000000vshk.pdf>

2 全例調査結果の概要

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000vrz2-att/2r9852000000vs3p.pdf>

3 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医薬品等の安全性に係る調査結果報告書」(薬機発第1025003号2010年10月25日)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000vrz2-att/2r9852000000vs0j.pdf>

4 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会議事録(2010年11月2日) <http://www.haisin.mhlw.go.jp/mhlw/C/?c=158341>

5 厚生労働省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報」No.277・3頁～9頁

http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/277-1.pdf

6 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターHP「がん情報サービス/マイロターゲット」

http://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/topics/mylotarg.html