

平成17年6月9日
医薬食品局審査管理課

審議結果報告書

[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] ワイス株式会社
[申請年月日] 平成15年6月21日
[審議結果]

平成17年5月26日に開催された医薬品第二部会において、本品目は承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目について、生物由来製品に指定し、再審査期間は10年とし、原体及び製剤を毒薬に指定することとされた。

審査報告書

平成17年5月18日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[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)

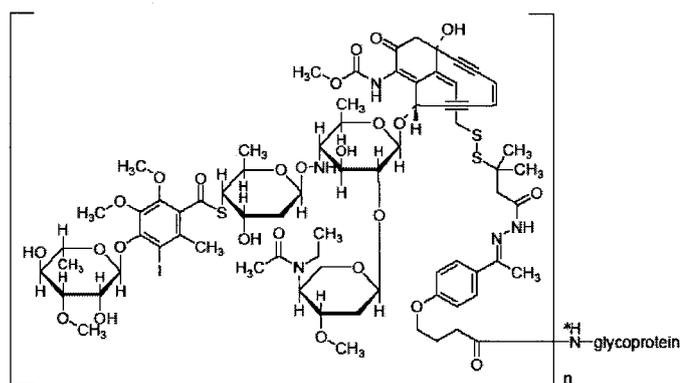
[申請者] 日本ワイステダリー株式会社 (現 ワイス株式会社)

[申請年月日] 平成15年6月26日

[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)
5mg

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



オゾガマイシン

*ゲムツズマブのLys残基のアミノ酸

ゲムツズマブのアミノ酸配列は以下のとおり

¹Glu-Val-Gln-Leu-Val-Gln-Ser-Gly-Ala-Glu-Val-Lys-Lys-Pro-Gly-Ser-Ser-Val-Lys-Val-
²¹Ser-Cys-Lys-Ala-Ser-Gly-Tyr-Thr-Ile-Thr-Asp-Ser-Asn-Ile-His-Trp-Val-Arg-Gln-Ala-
⁴¹Pro-Gly-Gln-Ser-Leu-Glu-Trp-Ile-Gly-Tyr-Ile-Tyr-Pro-Tyr-Asn-Gly-Gly-Thr-Asp-Tyr-
⁶¹Asn-Gln-Lys-Phe-Lys-Asn-Arg-Ala-Thr-Leu-Thr-Val-Asp-Asn-Pro-Thr-Asn-Thr-Ala-Tyr-
⁸¹Met-Glu-Leu-Ser-Ser-Leu-Arg-Ser-Glu-Asp-Thr-Ala-Phe-Tyr-Tyr-Cys-Val-Asn-Gly-Asn-
¹⁰¹Pro-Trp-Leu-Ala-Tyr-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Leu-Val-Thr-Val-Ser-Ser-Ala-Ser-Thr-Lys-
¹²¹Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Cys-Ser-Arg-Ser-Thr-Ser-Glu-Ser-Thr-Ala-Ala-
¹⁴¹Leu-Gly-Cys-Leu-Val-Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-Ser-Trp-Asn-Ser-Gly-
¹⁶¹Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Glu-Ser-Ser-Gly-Leu-Tyr-Ser-
¹⁸¹Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-Thr-Lys-Thr-Tyr-Thr-Cys-Asn-
²⁰¹Val-Asp-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Arg-Val-Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-
²²¹Pro-Cys-Pro-Pro-Cys-Pro-Ala-Pro-Glu-Phe-Leu-Gly-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Leu-Phe-Pro-
²⁴¹Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-Pro-Glu-Val-Thr-Cys-Val-Val-Val-
²⁶¹Asp-Val-Ser-Gln-Glu-Asp-Pro-Glu-Val-Gln-Phe-Asn-Trp-Tyr-Val-Asp-Gly-Val-Glu-Val-
²⁸¹His-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-Gln-Phe-Asn-Ser-Thr-Tyr-Arg-Val-Val-Ser-
³⁰¹Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu-Tyr-Lys-Cys-Lys-Val-Ser-
³²¹Asn-Lys-Gly-Leu-Pro-Ser-Ser-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys-Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-
³⁴¹Glu-Pro-Gln-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Gln-Glu-Glu-Met-Thr-Lys-Asn-Gln-Val-Ser-
³⁶¹Leu-Thr-Cys-Leu-Val-Lys-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ile-Ala-Val-Glu-Trp-Glu-Ser-Asn-
³⁸¹Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-Pro-Pro-Val-Leu-Asp-Ser-Asp-Gly-Ser-Phe-
⁴⁰¹Phe-Leu-Tyr-Ser-Arg-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-Trp-Gln-Glu-Gly-Asn-Val-Phe-Ser-
⁴²¹Cys-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-Thr-Gln-Lys-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-
⁴⁴¹Leu-Gly-Lys

ゲムツズマブの重鎖アミノ酸配列

¹Asp-Ile-Gln-Leu-Thr-Gln-Ser-Pro-Ser-Thr-Leu-Ser-Ala-Ser-Val-Gly-Asp-Arg-Val-Thr-
²¹Ile-Thr-Cys-Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Leu-Asp-Asn-Tyr-Gly-Ile-Arg-Phe-Leu-Thr-Trp-Phe-
⁴¹Gln-Gln-Lys-Pro-Gly-Lys-Ala-Pro-Lys-Leu-Leu-Met-Tyr-Ala-Ala-Ser-Asn-Gln-Gly-Ser-
⁶¹Gly-Val-Pro-Ser-Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Glu-Phe-Thr-Leu-Thr-Ile-Ser-
⁸¹Ser-Leu-Gln-Pro-Asp-Asp-Phe-Ala-Thr-Tyr-Tyr-Cys-Gln-Gln-Thr-Lys-Glu-Val-Pro-Trp-
¹⁰¹Ser-Phe-Gly-Gln-Gly-Thr-Lys-Val-Glu-Val-Lys-Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-
¹²¹Ile-Phe-Pro-Pro-Ser-Asp-Gln-Gln-Leu-Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys-Leu-Leu-
¹⁴¹Asn-Asn-Phe-Tyr-Pro-Arg-Glu-Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Val-Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-
¹⁶¹Gly-Asn-Ser-Gln-Glu-Ser-Val-Thr-Gln-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-Ser-
¹⁸¹Ser-Thr-Leu-Thr-Leu-Ser-Lys-Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys-Glu-Val-
²⁰¹Thr-His-Gln-Gly-Leu-Ser-Ser-Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys

ゲムツズマブの軽鎖アミノ酸配列

重鎖222及び225番目のCys（破線下線）同士が分子間ジスルフィド結合した2量体である。重鎖130番目のCys（一重下線）は軽鎖218番目のCys（二重下線）と分子間ジスルフィド結合している。オゾガマイシンと重鎖242、286、330及び388番目のLys（実線四角）がアミド結合している。糖鎖結合部位は重鎖293番目のAsn（破線四角）である。

糖鎖の種類	構造
N結合型糖鎖構造	

ゲムツズマブの糖鎖を構成するオリゴ糖構造

化学名：マウス抗CD33モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト免疫グロブリンG4（ κ 鎖及び γ 4鎖）のフレームワーク部を含む可変部と定常部からなるヒト化マウス抗CD33モノクローナル抗体をコードするcDNAの発現によりマウス骨髄腫細胞（NS0細胞）で産生される218個のアミノ酸残基（ $C_{1046}H_{1626}N_{282}O_{341}S_6$ ；分子量：23,824.20）からなる軽鎖2分子と、443個のアミノ酸残基（ $C_{2177}H_{3343}N_{571}O_{675}S_{15}$ ；分子量：48,795.23）からなる重鎖2分子からなる糖タンパク質（ゲムツズマブ、分子量：約150,000）のリジン残基（重鎖Lys242、286、330及び388）に1.8～3.0分子のメチル(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-13-(2-{2-([*p*-(3-カルバモイルプロポキシ)- α -メチルベンジリデン]ヒドラジノ)カルボニル)-1,1-ジメチルエチル]ジチオ}エチリデン)-8-[(4,6-ジデオキシ-4-{(2,6-ジデオキシ-4-*S*{4-[(6-デオキシ-3-*O*-メチル- α -L-マンノピラノシル)オキシ]-3-ヨード-5,6-ジメトキシ- σ -トルオイル)-4-チオ- β -D-リボヘキソピラノシル)オキシ]アミノ)-2-*O*[2,4-ジデオキシ-4-(*N*-エチルアセトアミド)-3-*O*-メチル-

α -L-スレオ-ペントピラノシル]- β -D-グルコピラノシル)オキシ]-1-ヒドロキシ-11-オキソビシクロ[7.3.1]トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジイン-10-カルバマート (オゾガマイシン、 $C_{73}H_{97}IN_6O_{25}S_3$ ；分子量：1681.68) がアミド結合した修飾タンパク質 (分子量：約153,000)

[特記事項] 希少疾病用医薬品

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成17年5月18日作成

[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

審査結果

再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病の効能・効果に対して、提出された資料から、本剤の有効性及び安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病

[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 $9\text{mg}/\text{m}^2$ （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 日間の投与間隔をおいて、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。

審査報告 (1)

平成 17 年 3 月 11 日作成

1. 品目の概要

- [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
[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え) を 5mg 含有する
[申請時の効能・効果]
CD33 陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病
[申請時の用法・用量]
通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9mg/m² (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 日間の投与間隔をおいて、2 回とする。
[特記事項] 希少疾病用医薬品

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター、若しくは医薬品医療機器総合機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。なお、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) が設立されたことに伴い、本審査報告 (1) においては、審査センターにて行った照会・判断等も機構が行ったものと統一して記載した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia; AML) は、未熟な骨髄球系の細胞がクローン性に増殖した疾患である。急性骨髄性白血病は FAB 分類 (French-American-British criteria) に基づいて M0 から M7 に分類される。病型により、未熟な、若しくは分化成熟した白血病細胞が、骨髄球、単球、赤芽球、巨核球系統の形態をとる。CD33 抗原は、顆粒球系-単球系前駆細胞、単球/マクロファージ、未熟顆粒球、及び成熟顆粒球に発現しており、AML の多くの芽球が CD33 抗原陽性である。

我が国での 1996 年の全白血病罹患率は、約 7,000 人で、年齢調整罹患率は、人口 10 万人あたり男性 5.6 人、女性 3.5 人であり、1999 年の年齢調整死亡率は人口 10 万人あたり男性 5.2 人、女性 3.1 人である。急性白血病と慢性骨髄性白血病の比率が約 4 対 1 で、急性白血病のうち骨髄性 (AML) と、リンパ性の比率が成人では約 4 対 1 である。成人の AML の年齢中央値は 65 歳であり、40 歳以下の発症は比較的少ない。40 歳以上では、

年齢が増加するにしたがって発症頻度が増加する傾向がある。

土壌菌 *Micromonospora echinospora ssp. calichensis* から単離される γ -カリケアマイシンは、分子中のエンジン構造が細胞内で活性化ラジカル体に変換され、二重鎖 DNA の特異的塩基対と結合してこれを切断することによって、細胞傷害作用を発揮すると推定されている。

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、 γ -カリケアマイシンの誘導体である *N*-アセチル- γ -カリケアマイシンと遺伝子組換えヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体（米国 [] にて構築されたマウス抗 CD33 モノクローナル抗体 mP67.6 を英国 [] 社（現 [] 社）が遺伝子組換え技術を用いてヒト化した IgG₄ 抗体）をリンカー（ [] 及び [] ）を介して化学的に結合させた、CD33 抗原陽性 AML に対する新規の抗悪性腫瘍剤である。

19 [] 年 [] 月より米国において CD33 抗原陽性の再発又は難治 AML 患者を対象に本薬の第 I 相試験が実施され、その後 19 [] 年から 19 [] 年にかけて北米及び欧州で CD33 抗原陽性の初回再発 AML 患者を対象とした三つの第 II 相試験が開始された。米国では、1999 年 10 月に第 II 相試験の中間成績をもって「For the treatment patients with CD33 positive acute myeloid leukemia in relapse.」を効能・効果として accelerated approval 申請がなされた。20 [] 年 [] 月 [] 日に開催された Oncology Drug Advisory Committee において、本薬の安全性は従来のサルベージ療法に比して改善されているものの、効果の点では従来のサルベージ療法に匹敵するという十分なデータは得られていないとされた。しかし、60 歳以上の患者集団においては、本薬は従来のサルベージ療法に匹敵する効果が期待されるとされ、この患者集団での accelerated approval が勧告された。米国食品医薬品局（FDA）は、本薬の効能・効果を「for the treatment of patients with CD33 positive acute myeloid leukemia in first relapse who are 60 years of age or older and who are not considered candidates for cytotoxic chemotherapy.」とし、2000 年 5 月に accelerated approval 医薬品として承認し、同月より販売されている。本薬は 2003 年 3 月時点で米国、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、キプロス、シンガポール、タイ及びインドで承認されている。なお、FDA からは市販後に本薬の臨床的有用性を検証するための適切な臨床試験の実施が要求され、8 歳以上 56 歳未満の未治療急性骨髄性白血病患者を対象とした、本薬、シタラビン、ダウノルビシンの三剤併用療法とシタラビン、ダウノルビシンの二剤併用療法との比較試験を計画し、20 [] 年 [] 月に FDA に試験実施計画書を提出した。この試験は Southwest Oncology Group によって実施中（Protocol SWOG S0106）である。

本邦においては、本薬は 1999 年 1 月 21 日に予定される効能・効果「再発・難治急性骨髄性白血病」として希少疾病用医薬品に指定された（指定番号 117）。19 [] 年 [] 月より国内で CD33 抗原陽性の再発 AML 患者を対象に第 I/II 相試験を開始した。今回、国内第 I/II 相試験のうち第 I 相試験に相当する部分の成績が得られ、これと海外の第 I 相試験及び第 II 相試験（最終成績）の成績を評価資料として、承認申請がなされた。なお、国内第 I/II 相試験のうち第 II 相試験に相当する部分の成績については 20 [] 年 [] 月に最終観察が終了し、第 II 相試験に相当する部分の総括報告書（第 1 版）は参考資料として

20 年 月に提出された。

機構は、欧州における本薬の開発状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

欧州医薬品庁 (EMA) の Scientific Advice and Protocol Assistance において、米国の承認申請時に提出した資料をもとにした承認申請について、1999 年及び 2001 年に 2 回協議を実施したが、本薬の臨床的有用性を明確にするための randomized study が必要との見解が示された。本薬の臨床的位置付けを考慮すると比較試験を設定することの妥当性は見出せないとの米国 Wyeth 社の主張と EMA の見解には大きな隔たりがあり、欧州における本薬の承認申請は暫時保留することとなった。20 年 月の Scientific Advice and Protocol Assistance との協議において、①EU 各国において Compassionate Use/Named Patient Program の使用が拡大したことから本薬の医療上の有用性は明確となっていること、②処方薬として認知の要求が高まってきたこと、③第Ⅱ相試験の最終解析結果が得られたことから、Wyeth 社は追加臨床試験の実施の必要性について再考するように要求した。その結果、必ずしも追加臨床試験を実施しなくとも Market Authorization Application が可能であるとの示唆が得られ、既に得られている三つの第Ⅱ相試験成績を主要なデータとして EMA に 20 年 月に承認申請する準備を行っている。

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

(1) 提出された資料の概略

1) 原薬 (ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え))

ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え) は、①ヒト CD33 上のエピトープを認識するマウス IgG₁ モノクローナル抗体 (mP67.6) をヒト化させた遺伝子組換え IgG₄ 抗体 (ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体: hP67.6) と②土壌菌 *Micromonospora echinospora ssp. calichensis* から単離され DNA 傷害作用を持つ γ -カリケアマイシンを親化合物とする活性 *N*-アセチルカリケアマイシン DMH AcBut との結合体である。

i) ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体

ヒト化抗マウス CD33 モノクローナル抗体 (hP67.6) はマウス抗 CD33 モノクローナル抗体の相補性決定領域 (CDR) 並びにヒト免疫グロブリン G₄ (IgG₄) の不変領域 (Kappa 鎖及び γ_4 鎖) 及び可変領域フレーム配列から成るヒト化抗マウス CD33 モノクローナル抗体をコードする cDNA を導入したマウス骨髓腫細胞 (NS0 細胞) から産生される 218 個のアミノ酸残基 (C₁₀₄₈H₁₆₃₀N₂₈₂O₃₄₁S₆、分子量 23,824.20) の軽鎖 2 分子と 443 個のアミノ酸残基 (C₂₁₇₇H₃₃₅₁N₅₇₁O₆₇₅S₁₅、分子量 48,795.23) の重鎖 2 分子から成る糖タンパク質 (分子量 約 150,000) である。hP67.6 は IgG₄ 抗体と同様にジスルフィド結合により各分子間が共有結合している。

製造方法 (構造遺伝子の構築、組換え体の構築)

mP67.6 ハイブリドーマは、CD33 を発現しているヒト急性骨髄性白血病由来細胞 HL-

60 から DNA 及び ████████ 癌遺伝子を含むプラスミドを調製し、このプラスミドをマウス NIH-3T3 細胞に導入して得られた細胞を BALB/c マウスに投与して免疫した後、摘出したマウス脾臓細胞と ████████ 骨髄腫細胞を融合して得られたハイブリドーマから選別されたものである。この mP67.6 ハイブリドーマから単離して得られた RNA を用いて cDNA を合成し、これを用いて mP67.6 重鎖及び軽鎖可変領域をそれぞれクローニングした。

mP67.6 の V_H 塩基配列及び V_L 塩基配列に最も類似した CDR 配列を持つヒト IgG₄ 抗体をヒト化抗体のフレームワークに選択すると共に、分子モデリングにより mP67.6 の CDR 配列及び抗原結合能の保持に必要なアミノ酸を加味し、hP67.6 の V_H 塩基配列及び V_L 塩基配列を合成した。これら遺伝子を IgG₄ の重鎖及び軽鎖の不変領域をコードする塩基配列に結合させることにより、hP67.6 の重鎖及び軽鎖遺伝子を有するベクターをそれぞれ構築した。

NS0 細胞で hP67.6 を発現させるために、重鎖遺伝子と軽鎖遺伝子を一つの遺伝子発現構成体に導入し、遺伝子発現構成体 ████████ を構築した。なお、遺伝子発現構成体 ████████ 中には制限酵素 ████████ の切断部位が 1 カ所のみ存在することから、ここで切断し直線状にすることにより哺乳動物細胞のゲノム DNA に挿入が可能となる。

██████████ を電気穿孔法により宿主細胞である NS0 細胞に導入した。NS0 細胞はグルタミン合成酵素遺伝子を欠損しているが、遺伝子発現構成体は ████████ 合成酵素遺伝子を含むことから、これらを ████████ 除去選択培地中で培養することにより、██████████ 合成酵素遺伝子を高レベルで産生する組換え体を選択的に得た。これらから、さらに組換え体ヒト IgG₄ 発現量及び細胞増殖能の高いクローン（組換え体）を選択し、これを種細胞株とした。種細胞株からマスターセルバンク（MCB）が調製され、MCB からワーキングセルバンク（WCB）が調製されている。WCB は、その残量が ████████ 本になった段階で、新たに調製することとされている。MCB 及び WCB の保存中の品質の確認として、それぞれ WCB 調整時及び hP67.6 製造時に細胞生存率を測定することとされている。

セルバンクの性質

MCB、WCB、*in vitro* 細胞齢の上限（WCB から数えて細胞集団倍加数が ████████）まで培養された細胞（CAL）及び製造後細胞（EOPC）について、特性解析がなされている。

MCB の特性解析の結果、透過型電子顕微鏡観察では、A 型及び C 型レトロウイルス様粒子が観察され、Mn²⁺ 要求性の逆転写酵素活性は陽性を示したが、これらの結果は NS0 細胞の内因性レトロウイルスによるものと考えられている。*Mus dunni* 試験、増幅 S⁺L⁻フォーカス試験及び増幅 XC プラーク試験の結果、感染性ウイルスの混入は認められなかった。アイソザイムパターンはマウス由来細胞のものと一致した。また、重鎖及び軽鎖の cDNA 配列は、██████████ から期待される hP67.6 の遺伝子配列と等しいことを確認した。DNA プロファイル試験の結果、各制限酵素により切断される遺伝子発現構成体断片の理論的分子量の位置に、DNA 切断体のバンドを認めた。DNA コピー数は、重鎖遺伝子及び軽鎖遺伝子について、それぞれ ████████ 及び ████████ であった。RNA プロファイル試験においては、重鎖及び軽鎖プローブに対して、mRNA より予想される理論的分子量の位置に、RNA のバンドが認められた。

WCB においても、細菌、真菌、マイコプラズマ並びに非内在性及び外来性ウイルスの

DEAE陰イオン交換 クロマトグラフィー	≧■	≧■	■*	■
ウイルス除去ろ過	≧■	≧■	≧■	—
総計	≧14.20	≧14.23	≧9.84	4.15

—：未実施、*：ウイルス除去効率総計に含まない。(表示単位：log₁₀)

さらに、製造工程中の一時保存条件の検討がなされている。

なお、製造に用いられる原材料のうち動物に由来するものとして、ウシ胎児血清、ウシ血清アルブミン、ヒツジコレステロール、ヒトトランスフェリン、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィー担体が挙げられている。ウシ胎児血清及びウシ血清アルブミンは米国産ウシ由来のものが用いられることとされているが、それ以外は生物由来原料基準に基づいて選定されたものを用いることとされている。

同等性/同質性

hP67.6 は申請に至るまでに、発現量の向上を目的とした遺伝子発現構成体の■から■への変更（■から IgG₄ の軽鎖不変領域及び■配列を除き、新たに■配列を含まない IgG₄ の軽鎖不変領域を組み込み■を作製）、及び精製工程中への DV50 フィルターによるウイルス除去工程の追加がなされている。遺伝子発現構成体を変更したことから、同等性/同質性の検討が行なわれ、変更前後で、アミノ酸の構成は同一であると判断された。単糖の種類は同一であったが、重合度の高い糖鎖の含量がわずかに増加し、シアル酸含量も変更前（■%）から変更後（■%）に増加した。一方、こうした変化は活性に影響を与えないと判断された。また、変更前後の hP67.6 を用いて製造した CMA-676 でサルの間欠投与毒性試験を行ったところ、毒性の発現頻度及び程度に差は認められず、薬物動態学的パラメータにも差は認められなかった。以上より、変更前後の hP67.6 は物理的・化学的、生物学的及び毒性学的な点から同等/同質の品質を有していると申請者は判断している。なお、国内臨床試験及び海外の第Ⅱ相試験以降は変更後の製剤が用いられている。

構造決定、物理的・化学的性質及び生物学的性質

hP67.6 の構造は、アミノ酸組成、N-末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、ペプチドマップ、脱アミド部位、糖組成、糖結合部位、シアル酸分析、オリゴ糖構造（サイズプロファイル、電荷プロファイル）を解析することにより確認されている。

hP67.6 の物理的・化学的性質として、①SDS-PAGE（還元、非還元、ウエスタンブロット法）、②等電点電気泳動（IEF）、③サイズ排除クロマトグラフ法、④MALDI-TOF-MS を用いた検討がなされており、①SDS-PAGE（還元）で、■kDa に重鎖、■kDa に軽鎖の泳動帯が認められ、SDS-PAGE（非還元）で約■kDa に hP67.6 由来の泳動帯が認められること、②IEF で pI ■～■の範囲に■本の泳動帯が認められること、③サイズ排除クロマトグラフ法で、単量体は約■kDa の位置（理論質量■kDa よりもわずかに低い値）に、凝集体（含量：約■%）は約■kDa の位置に溶出すること、④MALDI-TOF-MS により測定した結果、分子量は■kDa であることが確認されている。また、生物学的性質として、hP67.6 の CD33 に対する抗原結合能（添加したた

たん白質量に対する CD33 に結合したたん白質の割合)は █████%であることが確認されている。さらに、不純物についての検討が行なわれ、ウエスタンブロット法により目的物質由来不純物の確認がなされている他、工程由来不純物であるプロテイン A、マウス DNA、ホストセルたん白質含量が測定されている。

規格及び試験方法

hP67.6 の規格及び試験方法として、性状、微粒子、確認試験 (SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (非還元)、等電点電気泳動法、ペプチドマップ*、オリゴ糖マップ*) pH、純度試験 (凝集体、プロテイン A、ホストセルたん白質)、微生物限度、エンドトキシニン試験、マイコプラズマ、ウイルス試験 (MRC-5、VERO、NS0、324K の各細胞に接種した時にウイルスが検出されない)、重鎖及び軽鎖 (SDS-PAGE (還元)における重鎖及び軽鎖の割合)、力価 (抗原結合能)、定量 (たん白質量) の各試験が設定されている (*: 機構からの指摘により、規格設定された)。

ii) 活性 *N*-アセチルカリケアマイシン DMH AcBut

活性 *N*-アセチルカリケアマイシン DMH AcBut (CL-191,548) は、土壤菌の *Micromonospora echinospora ssp. calichensis* から単離され DNA 傷害作用を持つ γ -カリケアマイシンを親化合物とするカリケアマイシン誘導体である。

製造方法

カリケアマイシン産生株である菌株 █████ は MCB 及び WCB として維持されており、これらは -████℃ で保存されている。WCB の保存中の安定性試験 (-████℃、████カ月) の結果、生存率の低下は認められておらず、WCB のリテスト期間は █████年と設定されている。

カリケアマイシンは、一次種培養工程 (WCB 1 バイアル → █████ mL)、二次種培養工程 (████ mL → █████ L)、生産発酵培養工程 (████ L → █████ L) から成る約 █████ 週間の発酵培養を行なった後、合成吸着剤により抽出される。カリケアマイシン糖鎖部位の █████ 基を █████ 後、██████ 及び ████████ によりトリルスフィド部位を修飾し、██████ にて ████████ を活性化し、CL-191,548 を製造する。

なお、製造に用いられる原材料のうち動物に由来するものとして、ペプトン (米国産のウシ骨格筋由来) と加水分解カゼイン (オーストラリア産、ニュージーランド産のウシ乳由来) が挙げられている。

構造決定、物理的・化学的性質、規格及び試験方法

CL-191,548 の構造は、赤外吸収スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量分析、元素分析、旋光度により確認されている。また、物理的・化学的性質として、性状と類縁物質の解析がなされている。

CL-191,548 の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (赤外吸収スペクトル法、液体クロマトグラフ法)、純度試験 (総類縁物質、カリケアマイシン、残留溶媒)、水分、定量が設定されている。

iii) ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)

製造方法

ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え) (CMA-676) は、CL-191,548 を、 存在下で、hP67.6 のリジン残基のイプシロンアミノ基と共有結合させたものであり (縮合反応)、サイズ排除クロマトグラフィーにより精製後、製剤化緩衝液 (mol/L リン酸ナトリウム/ mol/L 塩化ナトリウム/ %精製白糖/ %デキストラン 40、pH ±) でたん白質量を調製後、孔径 μm の 製フィルターでろ過し、製造される。

縮合反応の工程内管理項目として、hP67.6 の重鎖及び軽鎖、抗原結合能、エンドトキシン試験が設定されている。また、工程プロセス評価として、製造工程中の一時保存時条件の検討がなされている。

なお、製造に用いられる原材料のうち動物に由来するものとして、デキストラン 40 とサイズ排除クロマトグラフィー担体が挙げられており (いずれも米国産のウシ乳由来)、これらは生物由来原料基準に基づいて選定されたものを用いることとされている。

物理的・化学的性質及び生物学的性質

CMA-676 の物理的・化学的性質として、①SDS-PAGE (非還元)、②SDS-PAGE (還元)、③SDS-PAGE (還元+ウエスタンブロット法)、④IEF、⑤サイズ排除クロマトグラフ法を用いた検討がなされており、①SDS-PAGE (非還元) で約 kDa に hP67.6 由来の主泳動帯を示すこと、②SDS-PAGE (還元) で、約 kDa に hP67.6 重鎖由来の泳動帯、約 kDa に hP67.6 軽鎖由来の泳動帯を示すこと、③SDS-PAGE (還元) を行なった後、抗カリケアマイシン抗体を用い、ウエスタンブロットを行なったところ、カリケアマイシンを含む泳動帯を示すこと、④IEF で pI ～ の範囲に つの主泳動帯を示すこと、⑤サイズ排除クロマトグラフ法で、単量体のピークに対し、相対保持時間約 及び約 の位置に CMA-676 の凝集体を認めることが確認されている。また、CMA-676 に含まれる総カリケアマイシン誘導体量及び非結合カリケアマイシン誘導体量の測定がなされ、たん白質 1mg あたりカリケアマイシン誘導体を ～ μg 含むこと、CMA-676 のたん白質に対するカリケアマイシン誘導体のモル比は 1.8～3.0 であること、及び非結合カリケアマイシン誘導体はたん白質 1mg あたり μg 以下であることが確認されている。

生物学的性質として、以下の評価がなされている。

①殺細胞活性：

CMA-676 の殺細胞活性について CD33 抗原陽性ヒト白血病細胞 HL-60 を用いて ³H-チミジンの取り込み量を指標として評価したところ、IC₅₀ 値は細胞 1×10⁵ 個に対して ～ ng (たん白質) /mL であった。

CMA-676 の殺細胞活性に与える hP67.6 の影響 (マトリックス効果) を検討するため、hP67.6 と CMA-676 の混合比を 0.5 : 1 から 16 : 1 とした溶液を用いて試験を行ったところ、hP67.6 と CMA-676 の比が 以上 : 1 では、殺細胞活性は認められなかった。これは、HL-60 細胞の CD33 抗原部位が hP67.6 により飽和され、CMA-676 が CD33 に結合

できず、HL-60 細胞内に CMA-676 が取り込まれなくなったためと考えられている。また、hP67.6 単独では殺細胞活性は認められていない。

また、CD33 を認識しない抗体とカリケアマイシン誘導体の結合体を作製し、殺細胞活性を測定したところ、CMA-676 の [] 分の 1 以下であった。この値は、この結合体が CD33 を認識しないことから、カリケアマイシン誘導体単体の殺細胞活性を示しているものと考えられている。

以上の結果を踏まえ、CMA-676 の hP67.6 が CD33 と結合し、CMA-676 が細胞内に取り込まれ、カリケアマイシン誘導体が殺細胞活性を発現すると考えられている。

②抗原結合能：

CMA-676 の抗原結合能について CD33 を抗原とした ELISA により測定したところ、CMA-676 の抗原結合能 ([] ロット： [] ~ [] %) は hP67.6 の抗原結合能 ([] ロット： [] ~ [] %) と同等であり、カリケアマイシンとの結合による影響はないことが確認されている。

さらに、カリケアマイシン誘導体の hP67.6 への結合部位についての検討がおこなわれ、カリケアマイシン誘導体は hP67.6 の重鎖の 242、286、330 及び 388 位のリジン残基に結合することが確認されている。

規格及び試験方法

CMA-676 の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (非還元)、等電点電気泳動法、ペプチドマップ*、オリゴ糖マップ*) pH、純度試験 (凝集体、非結合カリケアマイシン誘導体、非結合抗体)、エンドトキシン試験、微生物限度、重鎖及び軽鎖、総カリケアマイシン誘導体、力価 (殺細胞活性、抗原結合能)、定量 (たん白質量) が設定されている (*: 機構からの指摘により、規格設定された)。

2) 製剤

製造方法、製剤設計

製剤は、CMA-676 原液を孔径 [] μm の PVDF 製フィルターで無菌ろ過後、バイアルに充填し、凍結乾燥した後、ゴム栓で閉栓したものである。CMA-676 は、高圧蒸気滅菌では不安定であるため、無菌ろ過による無菌製剤とされている。また、水溶液中で長期間保存した場合、CMA-676 の安定性が十分に確保されないことから、用時溶解の凍結乾燥製剤とされている。さらに、光に対して不安定であることから、遮光保存とされている。

開発初期の臨床試験及び非臨床試験 (毒性、薬理、薬物動態) に使われた製剤は、 [] [] 中に [] 及び [] を含む凍結乾燥製剤であった。しかし、実生産スケールでは、凍結乾燥時にケーキ外観を保持することが難しいことが判明したことから、ケーキ外観を保持でき、5°C で長期間安定性が確保できる処方法の検討がなされ、申請製剤は、凍結乾燥前に、 [] mol/L リン酸緩衝液中に精製白糖を [] mol/L、デキストラン 40 を [] %、塩化ナトリウムを [] mol/L 含むように製剤設計された。処方に含まれる塩化ナトリウム及び精製白糖は、CMA-676 の [] を安定化する []

■の役割を果たし、精製白糖は、凍結乾燥工程における■として、デキストラン 40 は■としての役割を果たしている。

規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法（非還元）、等電点電気泳動法）pH、純度試験（溶状、凝集体、非結合カリケアマイシン誘導体、非結合抗体）、水分、エンドトキシン試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量均一性試験、重鎖及び軽鎖、総カリケアマイシン誘導体、力価（殺細胞活性、抗原結合能）、定量（たん白質量）が設定されている。

3) 標準物質

ゲムツズマブオゾガマイシン標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験（SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法（非還元）、等電点電気泳動法、ペプチドマップ*、オリゴ糖マップ*）、pH、純度試験（溶状、凝集体、非結合カリケアマイシン誘導体、非結合抗体）、水分、エンドトキシン試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量均一性試験、重鎖及び軽鎖、総カリケアマイシン誘導体、力価（殺細胞活性、抗原結合能）、定量（たん白質量）が設定されている（*：機構からの指摘により、規格設定された）。

(2) 審査の概略

機構では、主として以下の点について審査を行なった。機構からの照会に対して提出された回答内容については、概ね問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断する。

1) CMA-676 の特性が殺細胞活性に与える影響について

CMA-676 は、カリケアマイシン非結合抗体を 50%以上含み、結合しているカリケアマイシンの数は一定でなく、IEF の結果からみると hP67.6 にもロット間でバリエーションが認められる。さらに、力価（殺細胞活性）の規格が■～■ng（たん白質量）/mL と幅広く設定されていることから、機構は、これらの CMA-676 の品質に関する特性（ばらつき等）が殺細胞活性に与える影響について説明を求めるとともに、一定の品質を確保するために、承認申請時の特性解析及び規格設定で十分であるか（特に、最低限の品質確保のために、ペプチドマップ及び糖鎖に対する規格を設定する必要があるか）見直すよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

hP67.6 及び CMA-676 は適切に管理された一連の製造工程により製造されており、一定の品質を有する hP67.6 及び CMA-676 が恒常的に得られていると判断している。しかしながら、恒常的にペプチドマップやオリゴ糖マップを実施していないために、hP67.6 と CL-191,305 の結合部位を確認するためのデータの蓄積はなく、オリゴ糖のプロファイルと力価の関係が不明である等、品質上のどのような特性が力価に影響するのかは明らかではない。これを踏まえ、hP67.6 及び CMA-676 の糖鎖付加・脱アミド化・酸化等によるたん白質修飾等を検出することを目的として、ペプチドマップを規格設定することとし

た。また、糖鎖構造の違いが糖たん白質の物理的・化学的性質に微妙な変化をもたらし、糖たん白質の生理機能を大きく変化させることが一般的に知られているため、糖鎖の不均一性の程度及びプロファイルを把握し、ロット間での恒常性を保証するべく、オリゴ糖マップを規格設定することとした。

また、機構は、CMA-676 原薬及び製剤の力価（殺細胞活性）の規格値には 10 倍の幅があり（ $\blacksquare \sim \blacksquare$ ng/mL）、有効性等にロット間で大きな差が生じる可能性が考えられることから、臨床試験に用いられた製剤間（例えば、殺細胞活性が \blacksquare ng（たん白質）/mL と \blacksquare ng（たん白質）/mL のロット）で有効性及び安全性に違いがなかったか説明するとともに、規格値をより厳しく改めることを検討するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

殺細胞活性が \blacksquare 及び \blacksquare ng（たん白質）/mL のロットを使用した臨床試験はいずれも海外にて実施されたもので、同一試験に複数のロットが使用され、個々の症例に使用されたロット情報がデータベースに入力されていないため、殺細胞活性値が \blacksquare ng（たん白質）/mL と \blacksquare ng（たん白質）/mL のロット間における有効性及び安全性の比較はできなかった。しかしながら、すべての臨床試験間において、有効性及び安全性に特筆すべき差は認められていないことから、殺細胞活性の結果に 10 倍の幅があることが、臨床における有効性等に 10 倍の差があることを意味するものではないと判断する。また、殺細胞活性はロット間において差が認められ、 $\blacksquare \sim \blacksquare$ ng/mL よりも狭い範囲での制御は困難であると回答した。

機構は、殺細胞活性の異なるいくつかのロットが使用された試験同士の成績を比較しても、殺細胞活性の異なるロット間での有効性及び安全性の違いを検出することは困難であり、殺細胞活性と臨床における有効性及び安全性の関係が必ずしも明らかとはいえずと考えられたことから、ロット間での有効性及び安全性の違いについては原資料を含めて可能な限り調査し、考察するように申請者に照会中である。また、 $\blacksquare \sim \blacksquare$ ng/mL よりも狭い範囲での制御は製造上困難であることは理解するが、臨床で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にたつて、力価（殺細胞活性）の規格値を設定すべき/見直すべきであることから、力価（殺細胞活性）と臨床での有効性及び安全性との関係について、市販後に更なる情報収集をする必要性について申請者の回答内容及び専門協議の議論を踏まえて判断したいと考える。

次に、CMA-676 に対するカリケアマイシン誘導体のモル比は 1.8~3.0 とされており、米国添付文書の組成・性状には「ゲムツズマブオゾガマイシンは、その 50%の抗体が 1 モルにつき 4~6 モルのカリケアマイシンと結合し、残りの抗体はカリケアマイシンとは結合していない。」とされていることから、機構は、結合しているカリケアマイシン誘導体のモル比によって、力価（殺細胞活性）に違いがないか説明するとともに、ロット毎の結合カリケアマイシン誘導体のモル比が常に一定であるのか説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

結合しているカリケアマイシン誘導体のモル比を大きく変えて殺細胞活性を評価した結果は得られていない。しかし、CMA-676 原液 \blacksquare ロットの非結合抗体は $\blacksquare \sim \blacksquare$ %とほぼ

一定しており、これらのロットの総カリケアマイシン誘導体量及び非結合カリケアマイシン誘導体量から結合カリケアマイシン量を求め、CMA-676 のたん白質量（総抗体量）に対する結合カリケアマイシン誘導体の平均モル比を推定すると、■■～■■（平均■■）とほぼ一定である。さらに、この値及び非結合抗体（%）から推定した結合抗体あたりの平均カリケアマイシンモル比は■■～■■（平均■■）とほぼ一定である。一方、殺細胞活性の結果は■■～■■ng（たん白質）/mL であり、殺細胞活性と結合しているカリケアマイシン誘導体のモル比との間に相関は認められていない。

機構は、hP67.6 と CMA-676 の比が■■以上：1 の場合、殺細胞活性は認められないことが示されていることから、このような hP67.6 の影響（マトリックス効果）は *in vivo* でも認められるのか血中濃度等を踏まえ説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

hP67.6 を CMA-676 に■■以上：1 の比率で添加した際には *in vitro* で CMA-676 の殺細胞活性が認められなくなったが（マトリックス効果）、■■以下：1 の比率で添加した際には CMA-676 の殺細胞活性の顕著な低下は認められなかった。一方、臨床試験における hP67.6 及び総カリケアマイシン誘導体の血中濃度測定では、hP67.6 とカリケアマイシン誘導体の結合体/非結合体を区別していないため、hP67.6 とカリケアマイシン誘導体の結合体/非結合体の血中濃度推移に関するデータはなく、*in vivo* におけるマトリックス効果の検討も行っていない。しかしながら、CMA-676 中のカリケアマイシン誘導体の結合した抗体と非結合抗体である hP67.6 の存在比（■■■■）及び *in vitro* での試験結果を考慮すると、本剤の投与によりマトリックス効果が起こる可能性は少ないものと思われる。

機構は、回答を了承した。

また、機構は、殺細胞活性に影響すると考えられる抗原結合能や非結合抗体の規格値は実測値を踏まえ、見直すよう求めたところ、それらの規格値が適切に改められた。

以上、機構は、力価（殺細胞活性）に影響を与えると考えられる要因についての検討を行ってきたが、特に力価（殺細胞活性）と臨床での有効性及び安全性との関係については、申請者の回答内容及び専門協議の議論を踏まえ、市販後における更なる情報収集の必要性について判断することとした。

2) hP67.6 のセルバンクの管理について

機構は、MCB の保存中の品質の確認について、WCB 調製時に細胞生存率を測定することにより行うこととされているが、WCB の更新は約■■年後であることが想定されることから、試験間隔の妥当性について説明するとともに、試験項目として細胞生存率のみで品質確認が可能と判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

製造元では、MCB の有効期限として、当初アンプルを凍結保存した日から■■年間を設定したが、有効期限である■■年後の細胞生存率を測定した結果、細胞生存率が判定基準を満たし、前回の細胞生存率と差が認められなかったため、さらに有効期限を■■年間延長し現在に至っているが、MCB の保存中の品質の確認については、WCB 調製時及び■■年毎に細胞生存率を測定することにより行うこととした。また、

WCB 調製時には各種特性解析試験を行い、WCB の品質を確認しているため、MCB の保存中の品質については細胞生存率のみで確保できると判断した。

機構は、WCB の保存中の品質の確認についても、hP67.6 製造時に細胞生存率を測定することにより行うこととされていることから、おおよその製造間隔を示した上で、試験間隔の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、19■■年■■月から 20■■年■■月までの約■■年間で■■アンプルの WCB が製造に使用され、今後も同等な規模で生産を続けると仮定した場合、おおよその製造間隔は■■～■■カ月であることから、WCB の保存中の品質はこの間隔で試験を行うことにより担保できると判断したと回答した。

機構は、セルバンクの管理方法の妥当性については、専門協議の議論を踏まえ判断することとした。

3) hP67.6 の同等性/同質性について

hP67.6 は申請に至るまでに、遺伝子発現構成体の変更と精製工程中へのフィルターによるウイルス除去工程の追加がなされている。遺伝子発現構成体の変更に伴い、同等性/同質性の評価が行なわれ、糖分析（電荷プロファイル）で変更後の hP67.6 にシアリル体の著しい増加が認められたにもかかわらず、ペプチドマップで変化は認められておらず、「同等/同質の品質を有している」と結論していることから、変更前後での IEF 及びペプチドマップのデータを示し、「同等の品質を有している」とする根拠を説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

IEF の結果、両者共に pI■■～■■に■■種の主泳動帯を認めたものの、バンドの表れ方に違いが見られ、米国 Wyeth 社はこの理由を製造スケールの違いと IEF の感度によるとしているが、明確な理由は不明である。一方、ペプチドマップの結果、主要なピークは両者で同様に検出された。

なお、遺伝子発現構成体の変更により、hP67.6 のシアリル体含量に変化は認められたものの、その他の物理的・化学的性質に変化は認められず、力価（殺細胞活性及び抗原結合能）にも変化は認められなかった。また、雄性サルの間欠静脈内投与試験において毒性の発生頻度及び程度に差は認められず、薬物動態学的パラメータにも差は認められなかった。以上を総合的に判断し、遺伝子発現構成体の変更前後における hP67.6 は同等/同質の品質を有するものと結論した。

機構は、遺伝子発現構成体の変更前後の hP67.6 の同等性/同質性については、物理的・化学的性質に若干の変化が認められたものの、これが臨床上大きな影響を与えるとは考えられず、国内臨床試験及び海外の第 II 相試験以降は変更後の製剤（申請製剤）が用いられていることから、特段の問題はないと考える。しかしながら、変更前後のロットでシアリル体の含量の違いがあること、及び変更後のロット間において IEF のバンドの現れ方の違いがあることから、品質の恒常性を担保するために糖鎖の規格を設定するよう求めた。

申請者は、糖鎖に関して十分蓄積されたデータはないため、オリゴ糖マップを hP67.6 の確認試験として設定し、糖鎖の不均一性の程度やプロファイルを恒常的に管理し、ロッ

ト間での品質を保証すると回答し（ロ（2）1）CMA-676 の特性が殺細胞活性に与える影響について 参照）、機構はこれを了承した。

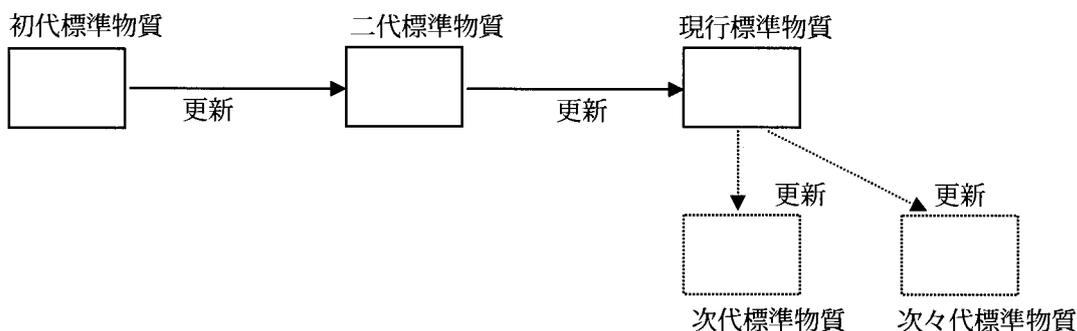
4) hP67.6 及び CL-191,548 の規格及び試験方法について

機構は、hP67.6 及び CL-191,548 について、試験方法、分析法バリデーション、規格値の設定根拠の説明がなかったことから、これらについて説明するよう求めたところ、適切な対応がなされたことから、機構はこれを了承した。

5) 標準物質について

機構は、標準物質は原薬及び製剤の規格を設定する上で原器となるものであることから、より厳密に規格設定をする必要があるにもかかわらず、承認申請時におけ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、何回か更新された後の標準物質が同じものであるという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、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たと回答した。



また、標準物質の規格及び試験方法等に関して、以下のような説明がなされた。

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、CD33 との結合能を絶対的な値として求めることとした。また、標準物質の品質を恒常的に管理するために、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。さらに、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。

標準物質の安定性試験の結果、標準物質を－ °Cで保存することで、安定性に変化はないと推定できる。

機構は、標準物質の規定の妥当性については、現行標準物質を原器として今後の標準物質が適切に更新されるような規格設定となっているか等について専門協議の議論を踏まえて判断することとした。

6) ウシ由来原材料について

平成 16 年 7 月 5 日厚生労働省告示第 262 号をもって、生物由来原料基準の一部が改正され、平成 15 年 12 月に米国において BSE 感染牛が確認されたことに伴い、反芻動物由来原料基準のうち、医薬品、医療用具等の原材料として使用することができるウシ及びその他の類縁反芻動物由来物の原材料の原産国から「アメリカ合衆国」が削除された。しかしながら、hP67.6 の製造工程には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、生物由来原料基準の第 4 の 1 の (5)「治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(2)又は(3)に適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、薬事法に基づく製品の製造等の承認の際に交付される承認書に記載することとする」に該当し得るか、平成 15 年 12 月 25 日付薬食発第 1225005 号通知、平成 16 年 2 月 18 日付薬食審査発第 0218001 号 薬食安発第 0218003 号通知、平成 16 年 2 月 18 日付 薬食発第 0218004 号通知、平成 16 年 3 月 30 日付薬食審査発第 0330023 号通知、平成 16 年 7 月 5 日付薬食審査発第 0705001 号通知等に対する対応状況も含め、申請者の見解を示すよう求めた。

これに対し、申請者は本剤のリスク・ベネフィット及び通知に対する対応状況について以下のように回答した。

hP67.6 の製造過程で用いられている米国産のウシ由来成分は、セルバンク樹立の際に用いた培地成分及び細胞培養工程の培地成分であるウシ血清アルブミン、並びにセルバンク樹立の際に用いた培地成分と MCB 及び WCB の調製時に用いる凍結保存用の培地成分であるウシ胎児血清である。①リスク評価、②原材料の切替えについて説明する。

①リスク評価

本薬の製造過程で用いられているウシ血清アルブミンは、と殺年齢が 30 カ月未満の米国産の食肉用雄ウシから血液を採取しており、ウシの飼料として他のウシ由来の食物など反芻動物に由来する原材料を一切使用していないことから BSE に感染している可能性は少ないと考えられる。

さらに、使用されるウシは屠殺前後の検査及び米国農務省 (USDA) の検査官の所定の業務によってその適性が検証されている。採血にあたっては、特定危険部位が混入するような方法は採られていない。このように、感染したウシから血液が採取される可能性はかなり低く、また危険部位との接触や交差汚染の可能性も極めて低いと考えられる。

加えて、製造業者は生産されたウシ血清の安全性を担保するためにトラッキングシステムを採用している。また、現在までに、本製造業者の製品で BSE と関連付けられたものは全く確認されていない。なお、米国産の本原材料に対しては 20 年 月 日付けで欧州薬局方委員会 (EDQM) から 20 年 月 日から 5 年間の期限付きで BSE に関する基準に合致していることを示す証明書が発行されている。

平成 15 年 8 月 1 日付第 0801001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添に従い「原材料原産国の地理的リスク及び部位のリスク評価」に「製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク評価」を加え本品の BSE に関するリスク評価を行った結果、合計値は -26.7 であり、これは使用方法・製造中の処理等を考慮しないレベル 4 の「-3 未満」

であったことから、本剤の使用にあたり、TSE に感染するリスクはきわめて低いと考えられる。

本薬の製造過程で用いられているウシ胎児血清は、母牛をと殺後、子宮を取り出し、これを隔離された採血区画に移送後、胎児の心臓に穿刺し血液を直接採取している。さらに、母牛はと殺前後の検査等 USDA の検査官の所定の業務によってその適性が検証されている。このようなことから、感染した母牛の胎児を使用する可能性は低く、かつ胎児から採血されているため BSE に汚染された血清が使用される可能性は極めて少ないと考えられる。また、危険部位との接触や交差汚染の可能性もかなり低いと考えられる。

加えて、製造業者は生産された仔ウシ血清の安全性を担保するためにトラッキングシステムを採用している。また、現在までに、本製造業者の製品で BSE と関連付けられたものは全く確認されていない。なお、米国産の本原材料に対しては 20 年 月 日付けで EDQM から 20 年 月 日から 5 年間の期限付きで BSE に関する基準に合致していることを示す証明書が発行されている。

本剤の BSE に関するリスク評価を行った結果、合計値は -13.7 であり、これは使用方法・製造中の処理等を考慮しないレベル 4 の「-3 未満」であったことから、本品の使用にあたり、TSE に感染するリスクはきわめて低いと考えられる。

以上より、品質の面のリスクに関して、本薬の使用に際し TSE に感染する可能性はきわめて低いと考える。

②原材料の切替えについて

米国を原産国とするウシ血清アルブミンについては、ニュージーランドを原産国とするウシの血液への切替えを予定しており、hP67.6 の製造において、20 年第 4 四半期から 20 年第 1 四半期に予定している実生産スケールでの製造及び工程評価により、その適合性を確認する。その後、これを使用して製造する製剤での適合性を確認し (20 年第 4 四半期)、ニュージーランドを原産国とするウシの血液に由来するウシ血清アルブミンを培養工程に使用して製造した製剤に切り替えるための一部変更承認申請を行う。

また、米国を原産国とするウシ胎児血清については、上記の一部変更承認申請の承認を所得した後、ニュージーランド又はオーストラリアを原産国とするウシ胎児血清をワーキングセルバンクの更新に用いるための一部変更承認申請を行う。

③本薬のベネフィットについて

本薬の AML 治療における利点として、初回寛解導入に不応であった非寛解例に対するサルベージ療法、再発後のサルベージ療法、強力な化学療法の対象とならない高齢者等に対して適用可能な治療法であることが挙げられる。さらに、今後未治療 AML や再発・難治例を対象とした他剤との併用療法の検討が進めば、本剤は初回寛解導入療法や地固め療法等の、AML の化学療法における様々な局面において寄与し得るものとする。

以上の申請者からの説明を受け、機構は製造工程中でアメリカ合衆国産のウシ由来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。その際、本薬は、同じ申請者

により開発/申請された既承認のエンブレル皮下注用 25mg（一般名：エタネルセプト（遺伝子組換え））と同様の精製工程を経ていることから、エンブレル皮下注用 25mg の専門協議の議論を参考に検討した。なお、エンブレル皮下注用 25mg の専門協議の際には、品質上の安全性に関して、以下のような議論及び情報提供がなされた。

- ・ 血液は感染性の認められない組織に分類されているが、近年、実験動物で血液は TSE の感染性があることが証明され（Transfusion 39: 1169-1178, 1999）、次いで BSE の輸血による羊への感染（Lancet 356: 999-1000, 2000）及び人における vCJD の輸血による伝播の報告（Lancet 363: 417-422, 2004）等がなされている。ただし、ウシについては未だ報告はない。
- ・ ひとたび宿主細胞中に異常プリオンが混入した場合、宿主細胞中の正常プリオンが培養時に異常化する可能性が否定できないことから、培養液等で希釈が行なわれていることは必ずしもリスクを低減することにならない。
- ・ 異常プリオンは DEAE 陰イオン交換クロマトグラフィー等のカラムから溶出しないため、感染性を低減させるためには有効と考えられる。
- ・ DEAE 陰イオン交換クロマトグラフィー等のカラムによって除去されなかった分子については、50nm のウイルス除去膜によるろ過では除去の効果は不十分（15nm であれば有効）である。
- ・ 以上の議論及び提出されたリスク評価の数値から、本剤による現実的な TSE 感染のリスクは極めて低いと考えられる。ただし、TSE 感染にリスクを完全に否定し得ないことから、速やかに BSE 非発生国の原材料への切替えを行うべきである。
（以上、エンブレル皮下注用 25mg の専門協議より、本薬と共通する点のみ）

機構は、エンブレル皮下注用 25mg と同様、本薬による TSE 感染のリスクは完全に否定し得ないものの、リスク評価の数値が示すとおり極めて低いものであり、本薬による治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回ると考えられたことから、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、本薬による TSE 感染のリスクは完全に否定し得ないことから、添付文書上でインフォームドコンセントの際に十分な情報提供を講じる必要はあるものの、本薬が再発又は難治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、承認を待つものではないと考えているが、この妥当性については、専門協議の議論を踏まえ判断することとした。

7) ヒト由来原材料

機構は、hP67.6 の製造に、ヒト由来原材料としてヒトトランスフェリン及びプロテイン A 精製用アフィニティークロマトグラフィー担体（ヒトγグロブリン）が用いられていることから、ドナースクリーニングの内容、トレーサビリティの確保及びウイルスクリアランスについて説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

ヒトトランスフェリンは、米国の健康なヒトの血液に由来するものであり、血清に対し

てドナースクリーニング（HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、梅毒に陰性）を実施して適格性が確認されており、60℃、10 時間の加熱殺菌方法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。ウイルス除去効率は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）、ウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）、A 型肝炎ウイルス（HAV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）で 5log 以上、ブタパルボウイルス（PPV）で約 3log であった。採血日、採血施設、プール血漿に用いた血漿の供血者を特定できる情報等を記載した書類が製造業者（又は採血所）で保管され、トレーサビリティは確保されている。

プロテイン A アフィニティークロマトグラフィー担体は、フィンランド及びスウェーデンの健康なヒトの血液から抽出された免疫グロブリンから調製されたものである。血清に対してドナースクリーニング（HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体に陰性、アラニンアミノトランスフェラーゼ量を測定）を実施して適格性が確認されており、コーンの低温エタノール分画法及び界面活性剤溶媒処理（New York Blood Centre、0.3%リン酸トリ-n-ブチル/1% Tween80）方法によりウイルスの不活化及び除去処理を行ったものである。採血業者と製造業者間の相互情報交換システムが確立されており、採血日、採血施設、プール血漿に用いた血漿の供血者を特定できる情報等を記載した書類が製造業者（又は採血所）で保管され、トレーサビリティは確保されている。なお、20 年度末以降より、ヒト由来の γ グロブリンを用いないプロテイン A アフィニティークロマトグラフィー担体への切替えを予定している旨の説明がなされている。

ハ. 安定性に関する資料

(1) 提出された資料の概略

1) 原薬の安定性

原薬であるゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）は、遺伝子組換えヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体とカリケアマイシン誘導体を化学的に結合させたものであり、ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体及び活性 *N*-アセチルカリケアマイシン DMH AcBut は重要中間体とされ、原薬と同様、重要中間体についてもリテスト期間が定められている。

i) ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体

ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体の安定性について、5℃/ 製容器/36 カ月間の検討が行なわれた。性状、微粒子、確認試験（SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法（非還元）、等電点電気泳動法）pH、純度試験（凝集体）、無菌試験、重鎖及び軽鎖、力価（抗原結合能）、定量（たん白質量）について測定がなされ、これらの試験項目にほとんど変化は認められなかった。申請者は、ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体を 製容器に入れ、5℃で保存したときのリテスト期間を カ月と設定した。

ii) 活性 *N*-アセチルカリケアマイシン DMH AcBut

活性 *N*-アセチルカリケアマイシン DMH AcBut の安定性について、—℃/遮光/ 袋/36 カ月間の検討が行なわれ、性状、確認試験（液体クロマトグラ

フ法)、純度試験(総類縁物質)、水分について測定がなされた。水分の増加が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。申請者は、活性 *N*-アセチルカリケアマイシン DMH AcBut を [] + [] 製袋で [] °C以下、遮光保存したときのリテスト期間を [] カ月と設定した。

iii) ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)

ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)の安定性について、5°C(5°C/暗所/[] 製プラスチック袋/4週間)及び25°C60%RH(25°C/60%RH/暗所/[] 製プラスチック袋/1週間)の条件下で検討が行なわれ、性状、確認試験(SDS-PAGE、IEF)、pH、純度試験(凝集体、非結合カリケアマイシン誘導体)、重鎖及び軽鎖、総カリケアマイシン誘導体、力価(殺細胞活性、抗原結合能)、たん白質量について測定がなされた。いずれの条件下でも、凝集体及び非結合カリケアマイシンの増加が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。

これらの結果から、申請者は、原液を [] 製プラスチック袋、遮光、5°Cで [] 週間保存できるとし、リテスト期間を [] 週間と設定した。

2) 製剤の安定性

製剤について、①長期保存試験(5°C/暗所/密封褐色ガラス瓶/36カ月)、②加速試験(25°C/60%RH/暗所/密封透明ガラス瓶/24カ月)及び③苛酷試験(サイクル試験:25°C/60%RH/3日間→5°C/3日間→25°C/60%RH/3日間→5°C/2日間保存後、5°C又は25°C/60%RH/暗所/密封褐色ガラス瓶/24カ月、30°C/60%RH/暗所/密封褐色ガラス瓶/3カ月、40°C/75%RH/暗所/密封褐色ガラス瓶/3カ月、光安定性試験:25°C/60%RH/284万Lux・hr(白色蛍光灯)及び222.5W・hr/m²(近紫外蛍光灯)/密封褐色ガラス瓶または密封褐色ガラス瓶+函(遮光))が実施され、性状、確認試験(SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(非還元)、等電点電気泳動法)、pH、純度試験(溶状、凝集体、非結合カリケアマイシン誘導体)、水分、エンドトキシン試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、重鎖及び軽鎖、総カリケアマイシン誘導体、力価(殺細胞活性、抗原結合能)、定量(たん白質量)について測定がなされた。

- ①長期保存試験において、凝集体及び水分のわずかな増加が認められたものの、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。
- ②加速試験の結果、凝集体及び水分の増加が認められ、確認試験 SDS-PAGE(非還元)において、12カ月以降、高分子量成分またはたん白質の凝集体による泳動帯が認められた(規格に不適合)が、その他の試験項目に変化は認められなかった。
- ③苛酷試験において、製剤をサイクル試験後、5°C/24カ月保存したとき、全ての試験項目に変化は認められなかったが、25°C/60%RH/24カ月保存したとき、凝集体及び水分の増加が認められ、確認試験 SDS-PAGE(非還元)で高分子量成分又はたん白質の凝集体による泳動帯が認められた(規格に不適合)が、その他の試験項目に変化は認められなかった。また、30°C/60%RH及び40°C/60%RHで3カ月保存した結果、凝集体、非結合カリケアマイシン誘導体及び水分の増加が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。光に対しては、曝光品において非結合カリケアマイシン誘導体

の増加が認められたが、遮光品では変化は認められず、その他の試験項目においては曝光品、遮光品とも変化は認められなかった。

これらの結果から、長期保存試験 36 カ月で凝集体及び水分の僅かな増加が認められたものの、試験開始時の品質を維持している（規格の範囲内）と考えられることから、製剤の有効期間は遮光、5℃保存で 36 カ月と設定されている。

3) 溶解後の安定性

溶解後の安定性について、製剤の長期保存試験 36 カ月保存品、加速試験 24 カ月保存品、加速試験（光安定性試験）試料を注射用水 5mL で溶解後、遮光、5℃で 16 時間保存したとき、溶解直後と比較して変化は認められなかったことから、溶解後、遮光 5℃で 16 時間安定であるとされた。

また、原薬であるゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）を 25℃/60%RH/1 週間保存したところ非結合カリケアマイシン誘導体の増加が認められたため、製剤を溶解した液（1mg/mL）の安定性試験（25℃/60%RH/██████████製プラスチック袋/7 日間）を実施したところ、非結合カリケアマイシン誘導体は 3 日目には █████µg/mg を超え、7 日目まで経時的な増加が認められている。

なお、添付文書の適用上の注意には「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」と記載されている。また、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」、投与時には「本剤は光による影響を受けやすいため、遮光した点滴バックを用いて投与すること」と注意喚起されている。

(2) 機構における審査の概略

機構は、原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間の設定、溶解後の安定性に関する注意喚起は妥当であると判断するが、原薬の光に対する安定性の検討がなされていない等の詳細な点については引き続き検討が必要と考える。

二. 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

(1) 提出された資料の概略

1) 単回投与毒性試験

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）（以下、本薬）の単回投与毒性は、ラット及びサルでの静脈内投与が検討されており、その結果ラット及びサルで概略の致死量はそれぞれ 14mg/m² 及び 55.4mg/m²、最大耐量（最大非致死量）はそれぞれ 9.8mg/m² 及び 36.9mg/m²、無毒性量はそれぞれ 2.8mg/m² 及び 36.9mg/m² と判断されている。主な毒性所見としてラットでは自発運動の低下や褐色尿、尿蛋白及び潜血、ALT、AST、ビリルビンの増加を伴い、病理組織学的に腎臓は尿細管拡張、尿円柱、好塩基性化、肝臓では肝細胞の空胞化・壊死、核・細胞質肥大や胆管増生等が認められた。サルでは嘔吐、軟・水様便等が見られたが、サル及びラット共に出血傾向は認められていない。骨髄の前駆細胞に CD33 抗原を発現するチンパンジーに 2 時間かけて 0.5mg/m² を点滴静脈内投与

したところ、一過性の白血球、AST 及び ALT の上昇が見られたのみであった。

γ -カリケアマイシンの単回静脈内投与がラットとサルで行われ、概略の致死量は共に 10 μ g/kg とされている。

2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、臨床での用法が 2 週間に 1 回の 2 サイクルであることより、ラット及びサルを用いて、週 1 回（ラット：本薬 0.7、2.8、8.4mg/m²/回及びヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体（hP67.6）8.4mg/m²/回、サル：本薬 2.46、7.38、22.14mg/m²/回及び hP67.6 22.14mg/m²/回）6 週間静脈内投与で行っている（回復期間はラット、サルとも 4 週間）。週 1 回投与を 1 サイクルとした 6 サイクル投与試験において、ラット、サルとも死亡動物は見られず無毒性量はラットで 0.7mg/m²/回、サルで 2.46mg/m²/回と判定されている。

ラット 6 サイクル投与終了時での主な毒性所見として、2.8mg/m²/回で体重・摂餌量の減少、赤血球数及び白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少が見られている。血液生化学的検査ではコレステロール、アルカリフォスファターゼ、グロブリンの増加が、剖検では腎臓及び副腎の重量増加、精巣重量の減少が見られた。病理組織学的検査では腎臓の尿細管拡張、尿円柱、尿細管上皮好塩基性化、脾臓の辺縁帯萎縮、乳腺萎縮（雄）が認められた。8.4mg/m²/回では 2.8mg/m²/回で認められた所見以外に剖検で肝臓の表面粗及び斑状赤色化、精巣小型化及び腎臓の退色、病理組織学的に肝臓の類洞拡張、卵円形細胞・胆管増生、髄外造血、肝細胞の萎縮・空胞化（雄）、核・細胞質肥大、脾臓の髄外造血亢進、精巣の精細管萎縮、精巣上体の精子減少・脱落細胞、骨髄の壊死、線維化が見られた。6 サイクル投与後に 4 週間の回復期間を設けた動物では、上記変化のうち精巣及び精巣上体での影響を除き回復あるいは回復傾向を示した。0.7mg/m²/回では尿蛋白、白血球の減少、ALT・AST の増加、肝臓及び脾臓の重量増加が認められたが、いずれも軽度で組織学的変化を伴わず回復性が認められたことから毒性所見と判断していない。hP67.6 単独 8.4mg/m²/回群では雄で軽度な赤血球の減少が認められた以外、変化はなかった。投与後 21、41、65 日目に測定した抗体検査では hP67.6 及び本薬（CMA-676）で抗 CMA-676 抗体陽性反応発現に差異はなく、各測定時期で強陽性例も認めた。

サルでは 7.38mg/m²/回以上で体重増加量の減少、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少が、血液生化学的検査ではナトリウムの増加、剖検では胸腺小型化、骨髄ゼラチン状化が、病理組織学的には腎臓の尿細管拡張、尿円柱、尿細管上皮好塩基性化、尿細管上皮硝子滴沈着、クッパー細胞色素沈着、胸腺・脾臓リンパ球減少及び胚中心萎縮、骨髄細胞減少が認められた。22.14mg/m²/回では上記所見に加えてアルブミンの減少、肝細胞単細胞壊死、腎臓の糸球体空胞化及び好酸性物質（雌）が見られた。腎臓の電子顕微鏡観察では糸球体の被蓋細胞突起消失、内皮細胞腫大、メザンギウム細胞増加が認められているが、基底膜に免疫複合体の沈着は認められていない。最低用量の 2.46mg/m²/回で APTT の延長、AST の増加、グロブリンの増加、剖検で肝臓赤色巣、病理組織学的検査で肝臓の類洞拡張を伴う肝細胞萎縮が見られているが、いずれの変化も単発的あるいは極軽度な変化であることより毒性所見としなかった。hP67.6 の 22.14mg/m²/回投与では異常は認められなかった。4 週間の回復性試験では上記所見は回復あるいは

は回復傾向を示した。抗体検査では抗 CMA-676 抗体陽性反応を示す個体が試験 21 日において、本薬投与群の各群 10 匹中 1～2 例（極軽度～軽度）、hP67.6 投与群の 10 匹中 3 例（軽度～中等度）であった。

初期製剤と申請製剤の hP67.6 産生株が異なったため、同等性試験として雄サルを用いて 6 サイクルの反復投与試験を実施している。発現した毒性学的所見は主に骨髄、肝臓、腎臓及び精巣であり、先に実施した初期製剤の試験と質的な差異はなく、製剤の同等性が認められたと述べられている。

なお、サル間欠投与毒性試験では皮疹は認められなかったが、同等性試験で初期製剤の 6.96mg/m²/回と申請製剤の 17.76mg/m²/回で皮疹が認められたことに関しては、両試験の実施時期に違いはあるものの、使用した動物の年齢や体重の範囲に違いはなく、試験に用いたサルの個体差による変化であると考察されている。

3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、雌雄マウスを用いた小核試験が実施され、すべての濃度で小核を有する多染性赤血球が有意に増加し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合が減少した。したがって、本剤は染色体異常誘発性を有し、同時に骨髄細胞の増殖を抑制する。これらの作用はカリケアマイシン誘導体の DNA 傷害機序に基づくものであることより、細菌及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* の遺伝毒性試験は行われていない。

4) がん原性試験

がん原性試験は、臨床投与期間が 2 週間に 1 回の最大 2 サイクルであること、抗悪性腫瘍剤であることから実施されていない。

5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は雌雄ラットの授胎能試験及びラットの胚・胎児発生に関する試験で評価されている。ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は行われていない。

雄ラット授胎能に関する試験では、交配前 4 週間連日静脈内投与（0.112、0.342、1.033 mg/m²/日）し、各群半数は無処置雌と交配、残り半数は 9 週間の回復期間を置いた後に無処置雌と交配させ、交配雌は妊娠 14 日目に帝王切開し雄授胎能への影響を検討した。

投与終了直後交配群と回復交配群で死亡例及び一般状態の異常は認められなかった。投与終了直後交配群の 0.342mg/m²/日以上で体重の有意な低値がみられ、剖検では精巣及び精巣上体の小型化がみられた。精巣重量は投与全例で減少し、精子検査では 1.033mg/m²/日に精子数及び精子運動率の低下、精子形態異常出現率の増加が認められたが交尾率、授胎率及び交尾所要日数に有意な変化はなかった。病理組織学的検査では本薬投与群全例で精巣の精粗細胞及び精母細胞の減少がみられ、用量の増加によってその程度は強くなった。

9 週間の回復期間を置いた動物は摂餌量の低下が散発的にみられ、0.342mg/m²/日以上では体重が低値だったが体重増加量に差は認められなかった。剖検では精巣及び精巣上体の小型化に伴う重量減少が認められ、精子検査では精子数、精子運動率の低下、形態異常

精子の出現率増加に伴う授胎率の低下が認められた。病理組織学的検査では精粗細胞や精母細胞の減少が見られたが、投与直後交配例と比し出現頻度及び程度は軽減していた。雄生殖能に対する影響は、精粗及び精母細胞へ CD33 抗原と hP67.6 の結合を介さない本薬の非特異的な取り込みによる細胞毒性に由来するとしている。さらに、投与直後交配より 9 週間の休薬期間後に交配した動物の授胎率が低下した原因は、遅延毒性ではなく成熟精子の減少に起因するとしている。回復期間により体重、摂餌量に対する影響は回復性があり、精粗、精母細胞に対する影響も軽減していることから、さらに長期の回復期間をおくことより授胎能への影響は回復すると述べられている。

雌ラット受胎能に関する試験では、交配前 2 週間連日静脈内投与 (0.118、0.348、1.038mg/m²/日) し、各群半数は無処置雄と交配、残り半数は 6 週間の回復期間を置いた後に無処置雄と交配させ、妊娠 14 日目に帝王切開し雌受胎能への影響を検討した。

投与、妊娠期間中の母動物に死亡や一般状態の異常は見られなかった。0.348mg/m²/日以上群では体重増加抑制、摂餌量の減少が用量に相関して認められたが、交尾率、受胎率及び交尾所要日数に影響はなかった。1.038mg/m²/日群で黄体数及び着床数の減少が認められている。生存胚数の減少及び死亡胚数の増加は用量依存的に認められ、0.348mg/m²/日以上で有意となった。回復期間終了時交配群では回復期間後も体重の低値は依然認められたが、妊娠期間中の体重増加率及び摂餌量に関して本薬投与による変化はなく、受胎能に対する影響も認められなかった。

ラット胚・胎児発生に関する試験では、妊娠 6~17 日に連日静脈内投与 (0.059、0.142、0.342mg/m²/日) し、妊娠動物と胚・胎児への影響を検討した。いずれの投与群でも死亡母動物は見られなかったが、用量に相関した体重増加量、摂餌量、子宮重量の減少が認められた。黄体数、着床数及び着床率に影響はなかった。0.342mg/m²/日で胎児生存率が有意に減少した。生存胎児の体重は用量に相関した低値傾向がみられ、母動物の体重低下と関連していた。0.342mg/m²/日群では胎児外表異常として指趾奇形 (短指・欠指)、内臓異常 (大動脈弓欠損)、骨格異常 (上腕骨及び尺骨の短小・肥厚、橈骨、尺骨・肩甲骨の形態異常、胸骨分節癒合、胸椎・腰椎の椎体形成不全及び椎体欠損) が見られ、催奇形性が認められている。

6) 溶血性試験

ヒト赤血球を用いた *in vitro* 溶血性試験が行われ、国内第 I 相臨床試験での 9mg/m²、2 サイクル投与後の最高血漿濃度の 3.3 倍の濃度 (hP67.6 (12µg/mL) + カリケアマイシン誘導体 B (0.3µg/mL)) で溶血性は示さないとされている。

7) 不純物及び代謝物の毒性試験

製造過程の主な不純物であるカリケアマイシン誘導体 B、生体内で加水分解によって生じる可能性があるカリケアマイシン誘導体 A 及びカリケアマイシン誘導体の不活性代謝物であるカリケアマイシン誘導体 C について、ラット又はイヌでの単回投与毒性試験が、またカリケアマイシン誘導体 A についてはラット及びイヌの 6 サイクル間欠投与毒性試験が行われた。

カリケアマイシン誘導体の単回投与毒性試験で発現した変化はラット及びイヌ共に本薬

で認められた所見と質的には同じであり、その強さは本薬>誘導体 A=誘導体 B>誘導体 Cであった。ラットへのカリケアマイシン誘導体 A の 6 サイクル投与試験では発現した所見は本薬と同質であったが、本薬より弱かった。なお、カリケアマイシン誘導体の親化合物である γ -カリケアマイシンは本薬より強い毒性を示したが、末端にトリスルフィド構造を有するため最終製剤に不純物として含まれる可能性や、生体内で分解生成する可能性はないとされている。

8) 製剤同等性確認毒性試験

提出された毒性試験において単回投与、反復投与、溶血性試験に用いた初期製剤と生殖発生試験、遺伝毒性試験に用いた申請製剤では hP67.6 の製造に使用した細胞株が異なるため (口 (2) 3) hP67.6 の同等性/同質性について 参照)、両製剤の生物学的同等性を確認する目的で雄サルを用いた 6 サイクル反復投与毒性試験が行われた。認められた毒性変化に初期製剤及び申請製剤で発現頻度やその程度、薬物動態学的パラメータに差は認めず、両製剤は毒性学的に同等性を有していた。

(2) 機構における審査の概略

機構は本薬がヒト CD33 抗原に特異的に結合する抗体医薬品であり、動物での評価には限界があることを踏まえ、さらにガイドラインと異なる試験法についてはその妥当性を鑑みて評価した。

1) チンパンジーを用いた試験について

機構は、CD33 抗原がヒトと同様骨髄の前駆細胞で発現しているチンパンジーへの単回点滴静脈内投与の投与量が $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ と海外第 I 相臨床試験の初回用量 ($0.25\text{mg}/\text{m}^2$) の 2 倍、カニクイザルの概略の致死量 ($55.4\text{mg}/\text{m}^2$) から大きく減量して投与した目的と同試験の意義について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットとカニクイザルの毒性試験結果を基に、米国での臨床第 I 相試験を開始するに先立ち、CD33 抗原が発現しているチンパンジーを用いて単回点滴静脈内投与を行った。既にカニクイザルでの概略の致死量が得られていること、動物愛護の観点から致死量を投与することは適切でないと判断し、 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ の忍容性を評価する目的で試験を行ったと回答した。

機構は、CD33 抗原を有するチンパンジーに本薬を過剰投与した場合の反応について申請者に考察を求めた。

申請者は、他の動物と同様に CD33 抗原と hP67.6 との結合を介さない本薬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が発現する可能性があるかと回答した。

機構は、チンパンジーを用いた試験の目的は通常の毒性試験と異なることを明確にするように指示し、回答を了承した。

2) 生殖発生毒性試験の試験期間について

機構は、ラット生殖発生毒性試験で回復試験期間が 6 週と 9 週で実施されていること

に関して、雄生殖器に対する回復期間として設定した根拠について説明を求めた。

申請者は、ラット 6 サイクル反復投与毒性試験では投与終了時及び 4 週間の回復性試験で精細管萎縮は明らかな回復性は認めなかった。また、生殖発生毒性の雄授胎能試験では精粗細胞減少、精母細胞減少が認められたが、9 週間の回復群で軽度な回復性が確認された。本薬投与による精巣への影響は精巣の精子形成初期ステージ（精粗・精母細胞）に見られ、ラットでの精子形成期間（精母～精子形成）は約 7 週間を要することから 9 週間の回復期間で回復性を確認可能と考えた。

機構は、9 週間の回復期間後で、剖検で精巣・精巣上体の小型化及び重量の低下、精子数の減少、精子運動率の低下、精子形態異常率の増加が依然見られている。更に精巣での精粗細胞、精母細胞の減少が認められ、回復傾向は認められるが十分な回復には至っていないと考え、精子が正常に機能を回復する期間について 9 週間では不十分であると考察している。

さらに、機構は、生殖発生毒性に関して、さらに長期の回復期間をおくことより雄授胎能への影響は回復すると申請者は説明していることより、授胎能の回復するまでに要する期間について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

高用量群においては、精粗細胞減少のみられた個体数及び平均スコアは投与終了時から軽度な回復性を示し、中・低用量群においても精粗細胞及び精母細胞減少が認められた個体数は明らかに減少しており、本薬の雄授胎能への影響は回復するものと考えた。

機構は、本薬の雄授胎能への影響は休業により回復傾向は認められているものの、回復までに要する期間は不明であることから、添付文書等において雄授胎能への影響が回復するまでの休業期間は不明である旨を情報提供するように指示した。

3) 抗体産生について

機構は、反復投与毒性試験のラットで強い抗体産生の影響があり、サルでは抗体産生の影響が殆ど無いことから、両種とも CD33 抗原を発現しない動物でありながら反応性が異なる理由について説明を求めた。

申請者は、本薬投与による反復投与試験での抗体産生に関し、サルよりラットが強い抗体産生能が見られた理由は不明であると回答した。

機構は、異種タンパク投与による抗体産生がラットでサルより強い理由は不明であり、サルの 65 日目では hP67.6 単独投与で強い抗体産生が認められている。しかし、本薬投与後で抗体陰性の個体も存在し、検討動物数が少ないこと等より、動物での抗体産生に関しては個体差も含め不明であると考えた。

機構は、本薬の動物試験結果のヒトへの外挿性に関して申請者に説明を求めた。

申請者は、6 サイクル試験における無毒性量はラットで 0.7mg/m²/回、サルで 2.46mg/m²/回であり、この時の AUC はヒト投与時 (9mg/m²) のその 0.48 倍及び 2.0 倍であった。サル無毒性量での総カリケアマイシン誘導体の AUC はヒト投与時の 0.5 倍であった。

機構は、CD33 抗原を発現していない動物での毒性発現に関し説明を求めた。

申請者は、本薬投与で認められたラット及びサル毒性発現は本薬の細胞内への非特異的な取り込みにより発現したものである。その根拠として CD33 抗原陰性 Raji 細胞でも高濃度ではカリケアマイシン誘導体 A の細胞への取り込みが認められる (ホ (1) 1) v) 細胞内への取り込み 参照)、また成人及び小児白血病患者から採取した骨髓細胞でも、CD33 抗原を認識しない抗体とカリケアマイシン誘導体との結合体においてもコロニー結合の阻害が示されている (ホ (1) 1) iii) 白血病患者から採取した骨髓のコロニー形成阻害作用 参照)。さらにラット及びサルの最小毒性発現量は 2.8mg/m²/回及び 7.38mg/m²/回であり、その初回投与時の総カリケアマイシン誘導体の C_{max} はそれぞれ 254 及び 282ng/mL であった。これらの結果から、最小毒性発現量以上の投与量では CD33 抗原の発現していない細胞への非特異的な本薬の取り込みが生じカリケアマイシン誘導体による細胞毒性が誘発されたと考えると回答した。

機構は、説明を了承した。

機構は、 γ -カリケアマイシンの毒性は強く、CD33 抗原を発現していない臓器・組織においても毒性は認められるものの、本薬の適応疾患が致死的なものであることから、その適用は差し支えないものと判断した。しかしながら、本薬の臨床投与量 (9mg/m²) はラットの概略致死量 (14mg/m²) の約 0.6 倍であり、安全域についても存在しないと考えられることから、本薬の臨床使用においては慎重な投与が必要と考える。特に血液・リンパ造血系組織、腎臓、精巣及び肝臓については、臨床投与量においても毒性の発現が予測されるため、十分な注意が必要と考えている。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 提出された資料の概略

1) 効力を裏付ける試験

i) *in vitro* 抗腫瘍作用

ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え) (以下、本薬) の抗腫瘍効果は、CD33 抗原陽性ヒト急性前骨髄球性白血病由来細胞 (HL-60) 及び CD33 抗原陰性 Raji 細胞を用いて検討された。各細胞に対して本薬を 1 時間曝露し、その後 3 日間培養し、細胞の [³H]チミジン取り込みを指標として本薬の増殖抑制作用を評価した。

本薬の細胞増殖に対する IC₅₀ 値は、HL-60 では 0.021ng/mL、Raji 細胞では 1.60ng/mL であった。一方、本薬の抗体部分であるヒト化マウス抗 CD33 モノクローナル抗体 (hP67.6) と結合していない 3 種類のカリケアマイシン誘導体 (N-acetyl- γ -Calicheamicin DML: 以下、カリケアマイシン誘導体 A、N-acetyl- γ -Calicheamicin DMH AcBut: 以下、カリケアマイシン誘導体 B、N-acetyl- γ -Calicheamicin) では、HL-60 細胞と Raji 細胞に対する IC₅₀ 値に差は認められなかった。

また、参考資料として提出された公表論文 (Leukemia 14: 1436-1443, 2000) では、各種 CD33 抗原陽性ヒト白血病由来細胞及び CD33 陰性 Daudi 細胞に対する本薬 (1~100ng/mL) の殺細胞活性が検討されている。本薬の殺細胞活性は、CD33 の発現レベルが 99%以上の細胞 (HL-60、NOMO-1、NB4 及び NKM-1) に対して用量依存的に認められたが、CD33 陰性 Daudi 細胞又は CD33 抗原の発現レベルが 62.9%の K562 細胞に対しては最高用量 (100ng/mL) でも殺細胞活性は認められないか又は僅かであった。な

お、多剤耐性株である NOMO-1/ADR 及び NB4/MDR に対しては、本薬 10,000ng/mL の添加でも殆ど殺細胞活性は認められなかったが、多剤耐性を抑制する薬剤（P 糖蛋白の阻害剤）MS209 及び PSC833 を添加することで、本薬の殺細胞活性が認められた。

ii) *in vivo* 抗腫瘍作用

① 単回投与

HL-60 細胞をヌードマウスに皮下移植し、その 10 日後に本薬 34、68、102 及び 136mg protein/m²（機構注：投与量はマウスの体重を一律 20g として kg あたりで投与し、体表面積あたりの投与量に換算して表示されている。）を腹腔内投与した。移植から 37 日間、経日的に腫瘍径を測定した。136mg protein/m² の用量では 5 匹中 4 匹の動物が死亡し、過用量と考えられた。34、68 及び 102mg protein/m² の本薬投与では、用量依存的に抗腫瘍効果が認められた。34～102mg protein/m² 投与群では、15 例中 13 例のマウスが腫瘍移植後 37 日目においても生存し、そのうち 8 例は腫瘍径が測定不能まで縮小していた。

② 反復投与

HL-60 細胞をヌードマウスに皮下移植し、移植後 7、11 及び 15 日目に本薬 6.8、20 及び 41mg protein/m²（機構注：投与量はマウスの体重を一律 20g として kg あたりで投与し、体表面積あたりの投与量に換算して表示されている。）を腹腔内投与し、移植から 35 日間、経日的に腫瘍径を測定した。本薬投与群では、検討したいずれの用量においても反復投与により全ての動物（1 用量あたり 5 匹）が生存し、かつ腫瘍径が測定不能まで縮小した。

iii) 白血病患者から採取した骨髄のコロニー形成阻害作用

成人急性骨髄性白血病（AML）患者から採取した骨髄細胞に本薬又は対照の CD33 抗原を認識しない抗体 hCTM01 とカリケアマイシン誘導体との結合体を 2 時間曝露した。その後 10～12 日間培養し、コロニー形成阻害作用を検討した。対照のコロニー数に対して 60%以上のコロニー形成阻害が認められたサンプル数は、本薬 90ng/mL では 27 サンプル中 4 サンプル、450ng/mL では 27 サンプル中 12 サンプルであった。また、小児 AML 患者から採取した骨髄細胞においても、本薬のコロニー形成阻害作用が認められた。

表 本薬による骨髄細胞の *in vitro* コロニー形成阻害作用

本薬 (ng protein/mL)	総サンプル 数	コロニー形成阻害サンプル数		
		≥25%	≥60%	≥90%
90 [2 ng/mL]	27	10	4	1
180 [4 ng/mL]	6	1	1	0
270 [6 ng/mL]	6	1	1	0
360 [8 ng/mL]	6	1	1	1
450 [10 ng/mL]	27	15	12	6

[] :カリケアマイシン当量

次に、AML 患者（成人：11 例、小児：4 例）から採取した骨髄細胞に本薬、hP67.6

又は hCTM01 とカリケアマイシンとの結合体を 2 時間曝露した。その後 10~12 日間培養し、抗体及び結合体を添加しない時の出現コロニー数を対照としてコロニー形成阻害作用を検討した。

本薬 (0.5µg protein/mL) は、6 サンプルが 60%以上のコロニー形成を阻害したのに対して、hP67.6 (0.5 及び 50µg protein/mL) では、60%以上のコロニー形成阻害は認められなかった。hCTM01 抗体-カリケアマイシン結合体 (0.5µg protein/mL) は 1 サンプルで 60%以上のコロニー阻害作用を認めた。この結果より、hP67.6 はヒト白血病細胞のコロニー形成を阻害するものの、本薬の作用は主にカリケアマイシンによるものであると申請者は考察している。

表 本薬、hP67.6 及び hCTM01-カリケアマイシン結合体による
骨髄細胞の *in vitro* コロニー形成阻害作用

被 験 薬	総サン プル数	コロニー形成阻害サンプル数		
		≥25%	≥60%	≥90%
本薬 (0.5 µg protein/mL)	15	11	6	3
hP67.6 (0.5 µg protein/mL)	15	1	0	0
hP67.6 (50 µg protein/mL)	15	2	0	0
hCTM01-カリケアマイシン 結合体 (0.5 µg protein/mL)	15	4	1	0

iv) 組織結合性に関する試験

①抗 CD33 モノクローナル抗体に対する結合阻害能 (添付資料ホ参-2)

hP67.6 が CD33 抗原を認識していることが確認されているが (添付資料ホ-6)、一定量の [¹²⁵I]mP67.6 を添加したヒト赤白血病由来細胞 HEL92.1.7 に本薬 (最終濃度 0.01~50µg protein/mL) を加え、[¹²⁵I]mP67.6 の結合を 50%阻害する濃度 (IC₅₀) を求めた。その結果、hP67.6 と本薬の [¹²⁵I]mP67.6 に対する結合阻害能はほぼ同程度であったが、mP67.6 の約 0.6 倍に低下していた。

②ヒト組織に対する結合性

CD33 抗原は単球や顆粒球等の正常な血液細胞においても発現しているため、これら血液細胞やその他のヒト正常組織に対する本薬及び P67.6 (hP67.6 及び mP67.6) の結合性について検討した。

②-1 ヒト組織への結合性 (添付資料ホ-5~8)

ヒト正常組織の凍結切片を用いて、hP67.6 及び本薬のヒト正常組織への結合性を免疫組織染色により観察した。

・ビオチン化 hP67.6 を用いたアビジン-ビオチン法による染色

ヒトの正常組織 44 標本についてビオチン化 hP67.6 を用いたアビジン-ビオチン法で染色したところ、27 組織 (回腸、結腸、直腸、精巣、睪丸、前立腺、尿道、中脳、下垂体、皮膚、扁桃、リンパ節等) で染色が認められた (添付資料ホ-5)。これにヒト正常組織標本を新たに加え、94 標本について hP67.6 で染色したところ、大脳皮質、心臓、脾臓、胎盤、甲状腺、胆嚢、気道、脈絡叢、網膜、耳下腺、血管以外の組織で染色が認めら

れた。染色の大部分は組織球、血管周囲のマクロファージに認められ、これ以外では脳組織のミクログリアや肥満細胞等でも確認されている（添付資料ホ-6）。

・hP67.6 に対するウサギの抗イデオタイプ抗体とそのウサギ抗体に対するロバ抗ウサギ IgG-ペルオキシダーゼコンジュゲートによる染色

50 種の異なるヒト正常組織を用いて本薬の結合性について検討したところ、reagent control には認められない染色が 18 組織（副腎、小脳、結腸、肺、リンパ節、筋肉、脾臓、上皮小体、下垂体、脊髄、胃、脾臓、回腸等）で認められた。染色の大部分は組織球、マクロファージで、これ以外に肥満細胞等も染色が確認された（添付資料ホ-7）。

次に、34 種の異なるヒト正常組織を用いて申請用の hP67.6 及び本薬の結合性を検討した。hP67.6 については、骨髄、血球、回腸、胃、肝臓、肺、リンパ節、脾臓、胸腺等に染色が認められたが、染色が認められた標本はいずれも reagent control でも同様の染色が認められ、特異的なものはなかった。本薬については、骨髄、血球、回腸、胃、肝臓、肺、リンパ節、脾臓、胸腺等に染色が認められたが、このうち reagent control でも同様の染色が認められない特異的なものは回腸、肺及び脾臓に認められた。これらはムチン、多形核白血球に対する反応であった（添付資料ホ-8）。

②-2 ヒト正常末梢血白血球及び骨髄細胞への結合性（添付資料ホ参-3）

ヒト正常末梢血白血球及び骨髄細胞に 5µg protein/mL となるように mP67.6、hP67.6 あるいは本薬を添加して、フローサイトメトリーにより細胞結合性を検討した。なお、mP67.6 に対する陽性細胞は mP67.6-フィコエリスリンコンジュゲートによる直接染色で検出し、hP67.6 及び本薬は抗 IgG₄-ビオチン/ストレプトアビジン-フィコエリスリンによる間接染色により検出した。結果を以下に示す。

表 末梢血白血球に対する結合性

(陽性細胞の%)	末梢血 1			末梢血 2			末梢血 3			末梢血 4			末梢血 5		
	リンパ球	単球	顆粒球												
mP67.6	1	97	98	1	99	93	1	99	99	1	99	99	1	98	98
hP67.6	1	96	94	1	97	69	1	96	89	1	98	90	1	93	75
本薬	1	95	95	1	92	74	1	96	90	1	89	91	1	95	83

表 骨髄細胞に対する結合性

(陽性細胞の%)	骨髄 1				骨髄 2				骨髄 3				骨髄 4				骨髄 5			
	骨髄芽球	リンパ球	単球	顆粒球																
mP67.6	70	1	93	93	71	0	93	90	63	1	69	93	73	3	79	97	72	1	92	89
hP67.6	63	1	88	88	63	0	92	73	59	1	46	79	72	2	82	78	61	0	75	88
本薬	62	1	80	85	61	0	83	68	54	1	49	63	65	2	81	74	56	0	73	75

hP67.6 と本薬の比較では、骨髄 3 の顆粒球における 16% (79%と 63%) の相違が最大であったものの、両者の結合特異性は類似していた。mP67.6、hP67.6 及び本薬の比較

では、骨髄の顆粒球において 30% (93%と 63%) の相違が最大であったものの、リンパ球、単球、顆粒球及び骨髄芽球に対する結合性のパターンは mP67.6、hP67.6 及び本薬でほぼ同様であった。

③サル及びラット正常組織への hP67.6 の結合性 (添付資料ホ-9)

カニクイザル及び Sprague-Dawley ラットの正常組織を用いて、hP67.6 によるアビジン-ビオチン法免疫組織染色を行った。hP67.6 の希釈倍率は 1:50 (72µg protein/mL) 及び 1:500 (7.2µg protein/mL) とした。

サル及びラットの組織では、いずれの希釈倍率 1:50 (72µg protein/mL) 及び 1:500 (7.2µg protein/mL) においても hP67.6 に特異的な染色はみられず、測定した全ての組織において交差反応性が認められなかった (機構注: いくつかの組織 (例えば、腸管、尿管、上皮) における背景染色は、実質、脂肪、コラーゲン、筋肉のため「equivocal」から「strong」と判定されているが、HL-60 細胞における染色分布との違い、同じ組織由来の他のサンプルでは染色されていないこと、ヒト化モノクローナル抗体 hCTMO1 による組織染色結果等の情報から、これらの染色は非特異的と判定されている。また、肥満細胞、好酸球及びマクロファージに関しては、いずれの組織においても染色が認められ、非特異的なものと判定されている。)

v) 細胞内への取り込み

①抗 CD33 抗体のインターナリゼーションの電子顕微鏡観察 (添付資料ホ参-4)

HL-60 細胞に P67 (機構注: マウス抗 CD33 抗体の名称である。マウス抗 CD33 抗体の製造ロットとしてロット P67.6 とロット ████████ が作成され、当該試験はロット ████████ が用いられた。ロット P67.6 とロット ████████ は同一であると申請者は述べている。当初 P67 と名付けていたものは、P67.6 と名称を変更され、またその後 mP67.6 と名称を付けられた経緯がある。) を氷冷下 45 分間曝露し、P67 除去後の細胞に新鮮培地と金コロイドと抗マウス IgG 抗体との結合体を 1:25 の割合で加え、30 分間培養した。その後、37°C で 10~180 分間培養し、これを電子顕微鏡観察用サンプルとして調製した。

金粒子は、培養 10 分及び 30 分においては細胞表面にのみ観察されたが、培養 60 分ではエンドソーム内にも観察された。120 分及び 180 分では、金粒子は細胞表面に加えてリソソームの形態学的特徴を持つ細胞質内の大型液胞にも観察された。

②標識した抗 CD33 抗体の細胞内への取り込み (添付資料ホ参-5)

HL-60 細胞に ¹²⁵I 標識 P67 (機構注: マウス抗 CD33 抗体の名称である。マウス抗 CD33 抗体の製造ロットとしてロット P67.6 とロット ████████ が作成され、当該試験はロット ████████ が用いられた。ロット P67.6 とロット ████████ は同一であると申請者は述べている。当初 P67 と名付けていたものは、P67.6 と名称を変更され、またその後 mP67.6 と名称を付けられた経緯がある。なお、当該報告書中での hP67.6 の記載は誤記であると申請者は説明している。) (2µg 抗体/10⁶ 細胞) を氷冷下 45 分間曝露した。新鮮培地に交換し 37°C で培養した時の細胞中及び培養上清中の放射活性を経時的に測定した。

培養上清をトリクロロ酢酸 (TCA) 処理した沈渣の放射能 (解離した抗体) は、新鮮

培地交換後から上昇したが、2 時間以降はプラトーとなり、22 時間後では総放射能の 19%であった。培養上清を TCA 処理した上清の放射能（細胞への取り込み後、分解され排出された抗体）は、新鮮培地交換後から 22 時間後まで上昇を続け、22 時間後は総放射能の 45%となった。細胞を酸処理した後の沈渣の放射能（細胞内の抗体）は経時的に減少し、細胞を酸処理した後の上清の放射能（細胞上の抗体）は新鮮培地交換後から 2 時間までは急激に減少したが、2 時間以降はほぼ一定であった。新鮮培地交換後 22 時間では、細胞を酸処理した後の沈渣と上清の放射能の和は総放射能の 36%であった。以上の結果より、少なくとも 45%の抗 CD33 抗体が細胞内にインターナリゼーションされた後、分解されると述べられている。

③カリケアマイシン誘導体及び結合体の細胞への取り込み（添付資料ホ-参 6）

N-アセチル- γ -カリケアマイシン、カリケアマイシン誘導体 A 及び mP67.6-カリケアマイシン誘導体結合体の ^3H 標識化合物を $13.3 \times 10^6 \text{ cell/mL}$ に調整した HL-60 又は Raji 細胞に添加して 37°C で 1 時間培養し、遠心分離及び新鮮培地による再懸濁による洗浄を 3 回繰り返し、各サンプルの 90%を被験液として、その放射活性を測定し、1 細胞あたりに移行した分子数を算出した。

HL-60 及び Raji 細胞において、N-アセチル- γ -カリケアマイシン、カリケアマイシン誘導体 A 及び mP67.6-カリケアマイシン誘導体結合体の細胞内への移行は、いずれも濃度に依存して増加した。HL-60 細胞では、mP67.6-カリケアマイシン誘導体結合体は、低濃度（0.032~4ng カリケアマイシン当量/mL）において非結合体に比べて移行量は多かったが、20 及び 100ng カリケアマイシン当量/mL の場合には、細胞への移行量は非結合体と同程度であった。Raji 細胞では、mP67.6-カリケアマイシン誘導体結合体（20、100 及び 500ng カリケアマイシン当量/mL）の細胞内へ移行量は、N-アセチル- γ -カリケアマイシン及びカリケアマイシン誘導体 A より低下していた。

また、各サンプルの残りを被験薬の非存在下で 3 日間培養を継続し、 ^3H チミジンの取り込み量を測定し、殺細胞活性を検討した。

1 細胞あたりに移行した分子数の結果をもとに、HL-60 細胞の増殖に対する N-アセチル- γ -カリケアマイシン、カリケアマイシン誘導体 A 及び mP67.6-カリケアマイシン誘導体結合体の IC_{50} を算出したところ、それぞれ 1780、65900 及び 6140 分子/細胞、Raji 細胞の増殖に対するそれは、それぞれ 3490、28900 及び 23100 分子/細胞であった。

④本薬からのカリケアマイシン誘導体 A の遊離（添付資料ホ-10）

最終濃度 0.5mg protein/mL（9 μg カリケアマイシン当量/mL）の本薬を pH4.5、6.0 及び 7.4 の緩衝液中、37°C でインキュベートした。カリケアマイシン誘導体 A の濃度を経時的に測定し、本薬からのカリケアマイシン A の遊離量を検討した。

その結果、本薬添加後の緩衝液中のカリケアマイシン誘導体 A の濃度は酸性に傾くほど増加した。よって、本薬からのカリケアマイシン誘導体 A の遊離は pH の影響を受け、細胞内に取り込まれた本薬は、酸性環境下のリソソーム中で加水分解され、カリケアマイシン誘導体 A を遊離する可能性が考えられると述べられている。なお、カリケアマイシン誘導体 A 12.5 $\mu\text{g/mL}$ を上記の緩衝液中でインキュベートしたところ、カリケアマイシ

ン誘導体 A 濃度は経時的に減少し、196 時間後のカリケアマイシン誘導体 A 濃度は pH 6.0 > pH 4.5 > pH 7.4 の順であった。

vi) カリケアマイシン及び誘導体の作用機序

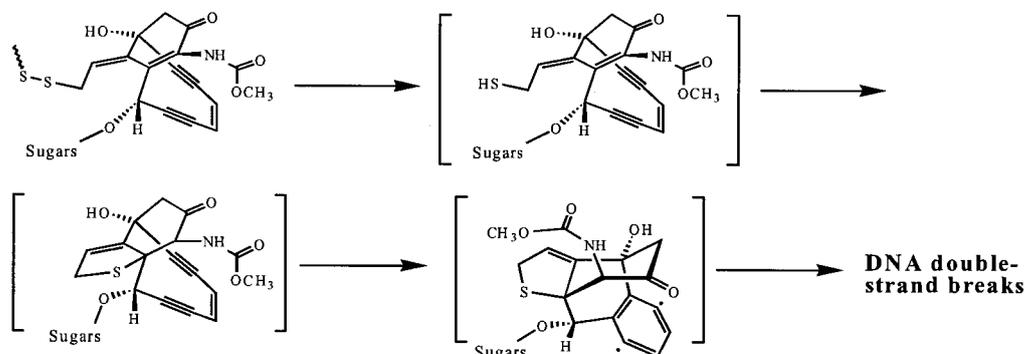


図 カリケアマイシンの活性体への変換反応

カリケアマイシンは、細胞内の還元型グルタチオン等と反応して S-S 結合の還元により活性化され DNA の特定塩基対と結合してジラジカル体が DNA を切断し殺細胞活性を発揮することが報告されている (Science 244: 697-699, 1989, J Am Chem Soc 112: 4554-4556, 1990, Proc Natl Acad Sci USA 89: 4608-4612, 1992)。

①還元型グルタチオンによるカリケアマイシン誘導体 A の還元 (添付資料ホ参-7)

5µg/mL のカリケアマイシン誘導体 A と 0.02~20mmol/L の還元型グルタチオンを 20%エタノール、80%リン酸緩衝生理食塩液 (pH 7.4, 37°C) 中でインキュベートし、緩衝生理食塩液中のカリケアマイシン誘導体 A 濃度を HPLC 法で経時的に定量した。

還元型グルタチオン濃度が 0.2mmol/L 以下の場合には、カリケアマイシン誘導体 A の濃度はインキュベート中に殆ど減少しなかったが、2 及び 20mmol/L の還元型グルタチオンを添加した場合には、インキュベート中にカリケアマイシン誘導体 A 濃度は経時的に減少した。還元型グルタチオン等の還元型チオール濃度は、血漿中では 15~20µmol/L、細胞中には mmol/L 単位の濃度で存在すると報告されていることから、カリケアマイシン誘導体 A は血漿中では安定であるが、細胞中では還元され活性を発揮すると述べられている。

②γカリケアマイシングルタチオンジスルフィド体の殺細胞活性 (添付資料ホ参-8)

γカリケアマイシンにグルタチオンを付加した誘導体 (γカリケアマイシングルタチオンジスルフィド体) を作成した。γカリケアマイシングルタチオンジスルフィド体、N-アセチル-γカリケアマイシン及びγカリケアマイシンを MX-1、Raji、OvCar-3 及び OvCar-3 (R) 細胞に 7 分間 (パルス) 又は 3 日間連続添加した。薬剤曝露後の各細胞の [³H]チミジンの取り込み量から細胞増殖を測定し、各薬剤の IC₅₀ を算出した。

γカリケアマイシングルタチオンジスルフィド体の殺細胞活性は、Raji 細胞においては γカリケアマイシンより劣るものの、これ以外の細胞株に対しては N-アセチル-γカリケ

アマイシンと同程度であった。

表 γ -カリケアマイシングルタチオンジスルフィド体の殺細胞活性 (IC₅₀ ng/mL)

細胞	曝露条件	γ -カリケアマイシングルタチオンジスルフィド体	N-アセチル γ -カリケアマイシン	γ -カリケアマイシン
MX-1	連続	0.07	0.04	Not determined
	パルス	0.92	2.2	Not determined
Raji	連続	0.000069	Not determined	0.000002
	パルス	0.05	Not determined	0.000246
OvCar-3	連続	0.0064	Not determined	Not determined
	パルス	20	14.7	Not determined
OvCar-3(R)	連続	14	Not determined	Not determined
	パルス	347	417	Not determined

カリケアマイシンが細胞内で還元型グルタチオンと反応した後に生じる化合物（機構注： γ -カリケアマイシングルタチオンジスルフィド体の生体内での存在は確認されていない。）は、殺細胞活性を保持していることが示された。また、 γ -カリケアマイシングルタチオンジスルフィド体の殺細胞活性が γ -カリケアマイシンより低下した原因として、極性基となるグルタチオンを付加することにより細胞内への取り込み速度が γ -カリケアマイシンより減少したことが推測されると述べられている。

2) 一般薬理試験

本薬の一般薬理試験として、一般症状及び行動、中枢神経系、平滑筋・自律神経系、循環器系、消化器系、腎機能、肝機能及び巨核球の分化に及ぼす影響が検討された。

i) 循環器系及び巨核球の分化に及ぼす影響以外の項目（添付資料ホ-11 及び 13）

マウスにおいては、一般症状及び行動、自発運動量、チオペンタール誘発麻酔、最大電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣、ストリキニーネ誘発痙攣、侵害受容（ホットプレート法）、消化管輸送能及び尿量・尿中電解質に対して本薬（一般症状及び行動：1、3、10 及び 30mg protein/kg、一般症状及び行動以外の項目：1、3 及び 10 mg protein/kg）の影響は認められなかった。

ラットにおいては、正常体温、尿量・尿中電解質及びスルホプロモフタレイン排泄に対して本薬（0.3、1 及び 3mg protein/kg）の影響は認められなかった。

モルモット摘出回腸においては、自発運動及びアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニンクレアチニン硫酸塩、塩化バリウムによる収縮に対して本薬（30 μ g protein/mL）の影響は認められなかった。

ii) 循環器系に及ぼす影響（添付資料ホ-12）

無麻酔のビーグル犬に本薬（0.19、0.63 及び 1.9mg protein/kg）を静脈内投与し、投与開始前 30 分から投与終了後 60 分にわたり平均動脈圧、心拍数、心拍出量及び心電図を測定した。

1.9mg protein/kg の急速静注では、投与後 20 分まで平均動脈圧の低下が見られたが投与後 30 分には正常レベルに回復した。心拍数は投与後 15 分以降増加傾向を示したが有

意なものではなかった。心拍出量は投与後 10 分間減少したが投与後 30 分以内に正常レベルに回復した。心電図の P 波は増大傾向が認められたが、投与後 40 分値以外は有意なものではなかった。T 波は投与後 5 分から 30 分間及び投与後 45 分に有意な増大が認められた。

0.63mg protein/kg の 30 分間持続静注では、平均動脈圧及び心拍出量には影響は認められなかった。心拍数は投与開始後 15 分以降増加が認められた。心電図の P 波は投与開始後 20 分及び投与開始後 30 分（投与終了時）以降に増大が認められた。T 波は投与開始後 15 分以降に増大が認められた。

0.19mg protein/kg の 30 分間持続静注では、平均動脈圧、心拍数、心拍出量及び心電図の P 波及び T 波に影響は認められなかった。

iii) 巨核球の分化に及ぼす影響（添付資料ホ-14）

臨床試験において一部の患者で血小板減少の回復が遅れることが見いだされたことから、正常ヒト巨核球の分化に対する本薬の作用を検討した。

健康者の骨髓からフィコールによって分離した単核細胞より CD34 陽性細胞を単離し、本薬で 2 時間処理した。洗浄後、巨核球の増殖を *in vitro* で最大限促進するサイトカインカクテルを添加し 14 日間培養し、フローサイトメトリーを用いて培地中の CD41a 陽性 CD14 陰性細胞を巨核球として計測した結果、本薬 0.002~0.5 μ g protein/mL では 4 つの標本において、本薬の巨核球の増殖への影響は認められなかった。

次に、上記より高濃度の本薬を別途単離・調製した CD34 陽性細胞に 2~24 時間曝露し、洗浄後固形培地で 12 日間培養し、コロニー数を観察した。なお、CD41a 陽性コロニーを巨核球コロニーとした。5 つの骨髓サンプルで巨核球のコロニー形成阻害が観察されたが、感受性はサンプル毎に異なっていた。

表 本薬によるヒト骨髓コロニー形成阻害作用

サンプル	全コロニー IC ₅₀ (μ g protein/mL)	巨核球コロニー IC ₅₀ (μ g protein/mL)
骨髓 1	>10	1
骨髓 2	>10	>10
骨髓 3	1	1
骨髓 4	5	1
骨髓 5	8	10

健康者 6 名からそれぞれ得た CD34 陽性細胞を本薬 2 μ g protein/mL に 2、6、11 及び 24 時間曝露し、洗浄後固形培地で 14 日間培養し、コロニー数を計測した。なお、CD41a 陽性コロニーを巨核球コロニーとした。検討した 6 つのサンプル中 4 つは、本薬の曝露時間に依存して全コロニー及び巨核球コロニーともに同程度に形成が阻害され、これらのサンプルでは 24 時間曝露によりいずれのコロニーも殆ど認められなくなった。他のサンプルの 1 つは、全コロニー及び巨核球コロニーの形成阻害は同程度ではなく、また 1 つのサンプルでは 24 時間曝露においても巨核球コロニーの形成阻害が 2 時間曝露よりも増強されることはなかった。これらの試験結果より、正常骨髓細胞の本薬に対する反応性は患者毎に様々であり、AML 患者の正常造血幹細胞及び前駆細胞が今回の *in vitro*

試験の CD34 抗原陽性細胞と同様に本薬に応答すれば、血小板の回復は個々の患者により異なり得ることが示唆されたと述べられている。

②機構における審査の概略

機構は、主に以下の点について検討した。

1) 本薬の抗腫瘍作用について

機構は、HL-60 細胞移植マウスを用いた単回投与試験において死亡例が認められた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

HL-60 細胞移植ヌードマウスへの単回投与において、本薬 68mg protein/m² (500µg/kg カリケアマイシン当量) 及び 102mg protein/m² (1000µg/kg カリケアマイシン当量) の腹腔内投与で 5 例中 1 例ずつ、136mg protein/m² で 5 例中 4 例が死亡した。薬理試験では、死亡原因について検討していないが、担癌マウスで死亡がみられた投与量 (500µg/kg カリケアマイシン当量) の 10 分の 1 量がラット単回静脈内投与毒性試験の概略の致死量 (500µg/kg カリケアマイシン当量) であることを考慮すると、高用量の投与においては CD33 抗原陰性細胞への非特異的な取り込み等により本薬の毒性が発現し、死亡したものと考えられる。

機構は、本薬の AML 患者における薬物動態の検討から初回よりも 2 回目の投与の方が曝露量が高くなる傾向が示されていること (へ (1) 2) i) 国内 I/II 相試験 参照)、また *in vivo* 薬理試験における投与経路は臨床投与経路と異なるものの、68mg protein/m² 以上から腹腔内投与で死亡動物が認められていることを踏まえ、CD33 抗原陽性白血病由来細胞に対して *in vitro* で抗腫瘍作用を示す濃度に比較してより高い血漿中濃度となる投与量を臨床用量として設定する理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の *in vitro* において HL-60 細胞に対する本薬の殺細胞活性が認められる濃度は、試験条件等の違いにより異なっている。また、本薬に対する感受性は、細胞の種類により異なることも報告されている (Blood 101: 4589-4597, 2003)。さらに、本薬のヒトでの組織移行性に関するデータはないが、本邦の臨床試験において 2 サイクル投与患者で認められた本薬の血漿中最高濃度の平均値は 3640ng protein/mL であり、本薬の主な作用部位となる骨髓組織中の本薬濃度は血漿中濃度より低下している可能性も考えられる。これらの理由により、臨床においては、培養細胞に対する *in vitro* での有効濃度より遙かに高い血漿中濃度を必要とするものと考えられる。

機構は、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及び CD33 抗原との結合を介さない非特異的な細胞内への取り込みによるヒトでの安全性について説明を求めた。

申請者は、CD33 を発現していないラット及びカニクイザルにおいても、カリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来した変化が認められたが、本薬の臨床試験における安全性プロファイルからは、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く、非臨床で認められた毒性所見のヒトでの発現は過剰量投与に

において想定されると回答した。

機構は、本薬の毒性試験で認められた肝機能検査値異常（機構注：申請者は毒性所見として扱っていない）、血液毒性等は、臨床試験において重篤な有害事象として発現しており（ト（2）4）安全性について参照）、臨床使用量において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いう申請者の説明は受け入れられない。

機構は、①ヒト体内では白血病細胞以外の CD33 抗原を発現している正常細胞に対しても本薬が作用する可能性があること、②臨床における血漿中総カリケアマイシン誘導体濃度付近の濃度（カリケアマイシン当量 100ng/mL）において、CD33 抗原陰性細胞における本薬の取り込み効率は、遊離型カリケアマイシン誘導体のそれを数倍下回る程度であり（*in vitro*）、CD33 抗原に因らない本薬の非特異的取り込みが認められ（*in vitro*）、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いることより、本薬の臨床使用においては CD33 抗原陰性細胞における本薬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考えている。

2) 本薬に対する感受性について

機構は、白血病患者から採取した骨髓細胞を用いたコロニー形成阻害作用の検討において認められた被験者間での感受性の違いについて、患者背景を踏まえて考察するように申請者に求めた。

申請者は、FAB 分類と感受性との関係については、サンプル数が 27 と少ないため不明である。また、CD33 抗原の発現レベルとコロニー形成阻害活性には正の相関 ($r=0.546$, $p<0.01$) が認められたが、P 糖蛋白の発現と阻害活性には相関が認められなかったと回答した。

機構は、多剤耐性株である NOMO-1/ADR 及び NB4/MDR に対して本薬の殺細胞活性は殆ど認められないことが *in vitro* で示されており、CD33 抗原の発現レベルを含めて本薬の感受性に影響を及ぼす可能性のある因子については、今後も文献調査等を含めて情報収集を行い、本薬の適応対象がより適切に選択されるように情報提供していくように申請者に指示した。

3) 本薬の一般薬理試験について

機構は、本薬は、ラット及びカニクイザルの正常組織に対して交差反応が認められていないが、マウス、ラット及びモルモットを使用した一般薬理試験結果のヒトへの外挿について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

一般薬理試験は、毒性試験と同様に CD33 抗原を発現していない動物を用いて行っている。このような動物では CD33 抗原への結合を介して本薬が細胞へ取り込まれることはなく、ヒトでの作用とは一部異なるものと考えられる。カリケアマイシン誘導体と蛋白の結合体である本薬が特定の細胞内に取り込まれることなく急性作用を示す可能性や、原薬及び製剤に含まれている不純物が薬理作用を示す可能性等を考慮して CD33 抗原を発現していない動物を用いて一般薬理試験を実施した。その結果、一般薬理試験において、

本薬自体の作用は認められておらず、これらの試験で検討された項目についてヒトで CD33 抗原発現細胞への取り込みを介さない急性作用が発現する可能性は少ないものと考えられる。

機構は、CD33 抗原を発現していない動物種を用いて本薬の一般薬理を検討した理由について、了承した。しかし、イヌでは循環器系への本薬の影響が認められており、本薬自体の作用は認められないとする申請者の説明は十分ではないと考え、イヌで認められた変化の機序（原因）について申請者に考察を求めた。また、これに関して、添付文書上で重点的な注意喚起をする旨が示されているが、臨床試験における安全性評価では、循環器系への本薬の有害事象に対して、どのように評価されているのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

一般薬理試験においてイヌの血圧、心拍数及び心電図への影響が観察された。本薬 40mg protein/m² の急速静脈内投与後 5～25 分にかけて血圧低下が認められたが、その後は徐々に回復した。心拍数増加は投与後 15 分から、また心拍出量低下は投与後 5～25 分に認められた。これらの変化の時間的経過を考慮すると、一回拍出量の低下に由来する心拍出量の減少によって血圧が低下し、心拍出量を維持するために心拍数が増加したことが考えられるが、一回拍出量低下の理由は不明である。また、心電図では P 波及び T 波の振幅の増大が認められているが、その原因は不明であり、他の心電図パラメータへの影響は認められていない。以上、イヌの循環器系で認められた変化については、作用機序の詳細は不明であるが、いずれの変化も静脈内投与後短時間に出現していること、イヌは CD33 を発現していないこと、血中では本薬からカリケアマイシン誘導体は殆ど遊離しないことから、遊離したカリケアマイシン誘導体の薬理作用によるものとも考え難い。多くの蛋白製剤に共通する副作用として infusion reaction が知られており、実験動物においても IgG の静脈内投与により循環器系への作用が惹起されることが報告されており（Dev Biol Stand 67: 257-265, 1987、Blood 95: 1856-1861, 2000）、ヒト化抗体とカリケアマイシン誘導体の結合体である本薬の投与においても同様の機序により循環器系への作用が惹起された可能性がある。

臨床試験における循環器系への有害事象は国内第 I / II 相試験の I 相部分（20 例）において頻脈 7 例（35%）、高血圧 3 例（15%）、低血圧 2 例（10%）がみられた。このうち Grade 3 又は 4 の有害事象は高血圧 1 例（5%）のみであった。海外第 II 相試験（試験 201、202、203）の 277 例においては、低血圧 55 例（20%）、高血圧 43 例（16%）、頻脈 28 例（10%）が発現した。Grade 3 又は 4 の有害事象は、高血圧及び低血圧がそれぞれ 21 例（8%）及び頻脈 1 例（1%未満）であった。これらの有害事象は主に、点滴投与関連毒性として本薬の投与後 24 時間以内に悪寒、発熱等とともに発現していることから、添付文書には、低血圧や高血圧も含めて「重要な基本的注意」として infusion reaction について注意喚起している。

機構は、イヌへの本薬の投与に伴う循環器系への影響について、静脈内投与後短時間に発現していること、さらに、臨床試験における循環器系への有害事象においても、本薬の投与後 24 時間以内に悪寒、発熱とともに発現していることから、一般薬理試験で認められた本薬の循環器系への影響は infusion reaction によるものとする申請者の考察は妥当なもの判断した。ただし、最終製剤中には最高 ■■■ μg/mg protein の遊離型カリケア

イシン誘導体が含まれており、遊離型カリケアマイシン誘導体の薬理作用（殺細胞作用）に対しても十分な注意喚起が必要であると考え。なお、申請者は本薬の循環器系及び巨核球の分化抑制への影響について、以下のような添付文書における対応を検討している。

本薬の循環器系への作用に関しては添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」欄に本剤の持続投与中及び投与後 4 時間は、バイタルサインをモニターすること及び「重要な基本的注意」欄に重篤な低血圧があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、症状が完全に消失するまで患者を注意深く観察する旨を記載するとともに、「その他の注意」欄に上記イヌ循環器系に対する作用を記載し注意を促す。さらに、血小板減少に関しては、「重要な基本的注意」欄に本剤を投与した全例に骨髓抑制が生じると考えられるため、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能・肝機能検査等）を行なう等患者の状態を十分に観察する旨を記載し注意喚起する。

機構は、本剤の循環器系及び巨核球の分化への影響について、添付文書の記載は妥当なものと考え、さらにインタビューフォーム等による適切な情報提供及び注意喚起は必要であると考え。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

(1) 提出された資料の概要

申請者は提出した資料に基づき、主に以下のような考察を行っている。

1) 動物における薬物動態

i) 吸収

①単回投与（添付資料へー1、2、ニー4、3）

雄性ラット又は雄性サルに、カリケアマイシン誘導体 B を ^3H 標識した本薬（以下、 ^3H CMA-676）をそれぞれ 11.2 又は 16.0mg protein/m²（カリケアマイシン誘導体 B として 49 又は 45µg/kg）単回静脈内投与した際、血漿中の総放射能濃度及び総カリケアマイシン誘導体濃度はいずれの動物種においても二相性に減少した。ラットにおける血漿中総放射能及び総カリケアマイシン誘導体の最高濃度（C_{max}）はそれぞれ 1.00µg eq/mL 及び 1.28µg eq/mL（カリケアマイシン誘導体 A 当量）、半減期（t_{1/2}）はそれぞれ 95hr 及び 66hr、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）はそれぞれ 22.9µg eq·hr/mL 及び 20.1µg eq·hr/mL であり、総放射能と総カリケアマイシン誘導体は同様の推移を示した。また、サルでは C_{max} はそれぞれ 1.62µg eq/mL 及び 1.54µg eq/mL、t_{1/2} はそれぞれ 119hr 及び 162hr、AUC_{inf} はそれぞれ 51.2µg eq·hr/mL 及び 35.7µg eq·hr/mL であり、投与後 1～120 時間まで総放射能濃度の方が総カリケアマイシン誘導体濃度より若干高い推移を示したものの、総放射能と総カリケアマイシン誘導体は投与後 0.5 時間まで及び 168 時間以降は同様の推移を示した。ラット及びサルともに、投与後 120 時間までの血漿中 ^3H 非結合カリケアマイシン誘導体は総放射能の 2%以下であり、循環血中では大部分のカリケアマイシン誘導体は hP67.6 と結合していると申請者は考察している。

雄性サルに本薬（2.46、7.38 又は 22.14mg protein/m²、カリケアマイシン誘導体 B として 5、15 又は 45µg/kg）又は hP67.6（22.14mg protein/m²）を単回静脈内投与した際、総カリケアマイシン誘導体及び hP67.6 の C_{max} 及び AUC_{inf} は用量依存的に増加し、t_{1/2} はそれぞれ 105～173hr 及び 128～169hr であった。最高用量での血漿中非結合カリケア

マイシン誘導体の C_{max} (0.010 μ g eq/mL) は、総カリケアマイシン誘導体の C_{max} (1.31 μ g eq/mL) の 0.8% であり、循環血中では大部分のカリケアマイシン誘導体は hP67.6 と結合していると申請者は考察している。

雌雄のラットに本薬 8.4mg protein/m² (カリケアマイシン誘導体 B として 30 μ g/kg) を単回静脈内投与した際、血漿中総カリケアマイシン誘導体濃度及び hP67.6 濃度推移に性差は認められなかったと申請者は述べている。

②反復投与 (添付資料二-3、5)

雄性ラットに本薬 (0.7、2.8 又は 8.4mg protein/m²、カリケアマイシン誘導体 B として 3、10 又は 30 μ g/kg) 又は hP67.6 (8.4mg protein/m²) を週 1 回 6 サイクル間欠静脈内投与した際、初回投与後の血漿中総カリケアマイシン誘導体及び hP67.6 の C_{max} 及び AUC_{inf} は用量依存的に増加し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 11~38hr 及び 56~85hr であった。最高用量での非結合カリケアマイシン誘導体の C_{max} (0.015 μ g eq/mL) は、総カリケアマイシン誘導体の C_{max} (0.491 μ g eq/mL) の 3.1% であった。また、本薬を 6 回投与後の血漿中総カリケアマイシン誘導体及び hP67.6 濃度の C_{max} は初回投与後に比べて低かった (機構注: 0.7mg protein/m² 投与群の 6 回投与後の血漿中総カリケアマイシン誘導体及び hP67.6 濃度の C_{max} は、それぞれ初回投与時の 184.5% 及び 209.5% であり、初回投与に比べ 6 回投与後の方が高値である。)。この原因は、反復投与によりラット血漿中の本薬に対する抗体が生成したためであると申請者は述べている。

雄性サルに hP67.6 産生細胞株が異なる初期製剤 (6.96mg protein/m²、カリケアマイシン誘導体 B として 15 μ g/kg) 又は申請製剤 (1.92、5.88 又は 17.76mg protein/m²、カリケアマイシン誘導体 B として 5、15 又は 45 μ g/kg) を週 1 回 6 サイクル間欠静脈内投与した際、初回及び 6 回投与後の薬物速度論的パラメータは、初期製剤及び申請製剤で同様であったことから、両製剤は同様の体内動態を示すと申請者は推察している。申請製剤では、初回及び 6 回投与後ともに、 C_{max} 及び AUC に用量依存性が認められた。また、サルでは 6 回投与時の本薬に対する抗体産生は弱~中程度であり、6 回投与後の $AUC_{0-168hr}$ (475~4086 μ g eq·hr/mL) は、初回投与後の血漿中 hP67.6 濃度の AUC_{inf} (332~3986 μ g eq·hr/mL) と同様であったことから、蓄積性はないと申請者は考察している。

ii) 分布

①組織内濃度 (添付資料へ-3)

雄性ラットに [³H]CMA-676 を 9.1mg protein/m² (カリケアマイシン誘導体 B として 29.5 μ g/kg) を単回静脈内投与した際、最高組織内放射能濃度は、血漿、血液、肺、肝臓、腎臓、脾臓、心臓の順に高い値 (431.86~35.16ng eq/mL 又は ng eq/g) を示し、その他の組織では 30ng eq/g 以下であった。また、いずれの組織のいずれの採取時間においても組織内放射能濃度は血漿中放射能濃度に比べて低かった。血液中放射能濃度 (236.25ng eq/mL) は血漿中放射能濃度 (431.86ng eq/mL) の約 1/2 であったことから、血球への移行は低いと申請者は推察している。

②胎盤・胎児への移行性 (添付資料二-8、9)

妊娠 6～17 日のラットに本薬 (0.059、0.142 又は 0.342mg protein/m²) を 1 日 1 回 12 日間静脈内投与した際の胚・胎児発生に関する試験において、催奇形性が認められたことから (ニ (1) 5) 生殖発生毒性試験 参照)、本薬又は代謝物が胎盤を通過し胎児に移行すると申請者は考察している。

iii) 代謝

① *in vitro* 代謝 (添付資料へー4～6)

ヒト肝ミクロソーム画分 (HLM) 中でカリケアマイシン誘導体 A (7～14μmol/mL) 又はカリケアマイシン誘導体 B (6～12μmol/mL) を NADPH 存在下、37℃で 2～2.5 時間インキュベートした結果、カリケアマイシン誘導体 A から M1、M2 及び M10 が生成し、カリケアマイシン誘導体 B からカリケアマイシン誘導体 A、M1、M2、M10 に加えて、M12 及び M13 が生成した。カリケアマイシン誘導体 A 及び B の主代謝経路は酸化及び O-脱メチル化と推定された。

ヒト肝可溶性画分 (HLC) 中でカリケアマイシン誘導体 A (14μmol/mL) 又はカリケアマイシン誘導体 B (12μmol/mL) を NADPH 存在下、37℃で 3.5 時間インキュベートした結果、カリケアマイシン誘導体 A からカリケアマイシン誘導体 C (M6) 及びその誘導体 (M5、M7)、M3、M4、M8、M9a 及び M9b が生成した。また、カリケアマイシン誘導体 B からはカリケアマイシン誘導体 A、M5、M6、M7、M8、M9a、M9b に加えて、カリケアマイシン誘導体 C の酸化体 (M11a、M11b) 及び酸化還元体 (M15a、M15b) が生成した。

HL-60 細胞 (2×10⁷ 細胞/mL) とカリケアマイシン誘導体 A (10μmol/mL) を 37℃で 4、8 又は 24 時間インキュベートした結果、4 及び 8 時間ではカリケアマイシン誘導体 A から M6 及び M16 が生成し、24 時間ではそれらに加え、M7、M8 及び M14 が生成した。

ヒト肝細胞 (2.45×10⁶ 細胞/mL) とカリケアマイシン誘導体 A (10μmol/mL) を 37℃で 1 又は 4 時間インキュベートした結果、4 時間ではカリケアマイシン誘導体 A から O-脱メチル体 (M1、M10)、カリケアマイシン誘導体 C 及びその誘導体 (M5、M6、M7)、M8 が生成した。

② 代謝酵素 (添付資料へー6～8)

CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の各ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いて本薬の代謝酵素を検討した結果、ヒト肝細胞画分 (機構注: HLM) とインキュベートした際に認められた酸化代謝物 (M1、M2 及び M10) は、CYP3A4 発現系ミクロソームにおいてのみ生成され、それらの生成は CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールにより阻害された。

HLC 及びヒトグルタチオン S-トランスフェラーゼ/還元型グルタチオン (GST/GSH) を用いて、カリケアマイシン誘導体 A の細胞内での代謝における GST の役割を検討し、さらに代謝に関与する GST アイソザイムの検索を行った。HLC 中でカリケアマイシン誘導体 A をインキュベートした際、代謝物 M6、M7、M8、M19 及び M20 が認められたが、GST 阻害剤である p-クロロメルクリフェニルスルホン酸により M6、M7、M19 及び M20 の生成は阻害された。HLC の代わりに GSH を含む精製ヒト GST を用い

た場合も、M6、M7、M19 及び M20 が生成し、それらの生成は GST 阻害剤で阻害された。しかし、GSH のみではそれらの代謝物は生成しなかった。また、本薬の代謝においても、GST により M6 及び M19 が生成し、GST 阻害剤共存下では、それらの生成が阻害された。さらに、精製ヒト GST の代わりに 3 種の遺伝子組換えヒト型 GST アイソザイム (A1-1、M1-1、P1-1) を用いたところ、いずれの GST アイソザイムでも M6 及び M7 が生成し、さらに A1-1 では M19 及び M20 が、M1-1 では M20 が、P1-1 では M19 が認められた。それらの生成は GST 阻害剤で阻害された。

HLM 及びブタ肝エステラーゼを用いて、カリケアマイシン誘導体 B 及び本薬のヒドラゾン結合の加水分解におけるエステラーゼの役割を検討した。HLM 中でカリケアマイシン誘導体 B は速やかにカリケアマイシン誘導体 A に加水分解し、その変換はエステラーゼ阻害剤であるパラオキシソンにより阻害された。また、HLM の代わりにブタ肝エステラーゼを用いた場合においても、カリケアマイシン誘導体 B からカリケアマイシン誘導体 A が生成した。さらに、本薬をブタ肝エステラーゼ中でインキュベートした検討においても、同様にカリケアマイシン誘導体 A が生成した。

iv) 排泄

①尿及び糞中排泄 (添付資料へー3)

雄性ラットに³H]CMA-676 を 9.1mg protein/m² (カリケアマイシン誘導体 B として 29.5µg/kg) を単回静脈内投与した際、放射能は尿及び糞中に徐々に排泄され、投与後 14 日目までの尿及び糞中総排泄率は投与放射能の 71.2% (尿中 12.6%、糞中 58.6%) であった。また、放射能の大部分は糞中に排泄されたことから、胆汁中排泄が主排泄経路であると申請者は考察している。

②乳汁への移行性

免疫グロブリンの IgA は乳汁中に移行し、新生児の感染防御に重要な機能を果たしていることが知られている (Am J Clin Nutr 42: 1299-1317, 1985)。本薬は構造的に IgA と類似性を有しているため、乳汁中に移行する可能性があるとして申請者は考察している。

2) ヒトにおける薬物動態

本薬をヒトに静脈内投与した際の薬物動態は、再発又は難治性の急性骨髄性白血病 (AML) 患者を対象にした国内臨床試験及び 4 つの海外臨床試験により検討されている。

i) 国内第 I/II 相試験 (0903A1-103: 試験 103) (添付資料トー2)

国内第 I/II 相臨床試験の第 I 相部分に組み入れられた CD33 陽性の再発又は難治性の AML 患者 20 例 (男性 11 例及び女性 9 例、平均年齢 54.6 歳) を対象に、本薬の 6、7.5 又は 9mg/m² を 2 時間点滴静脈内投与 (少なくとも 14 日間隔で最高 2 回) した際の薬物動態について検討した。

初回投与後における血漿中 hP67.6 濃度の C_{max} はそれぞれ 1837、2497、3248ng/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 67.1、108.7、133.4mg・hr/L であり、投与量と C_{max} 及び AUC_{inf} との間には正の相関がみられた。初回投与後における t_{1/2} は 51~63hr と投与量に関わらずほ

ば一定であったと申請者は述べている。2 回目投与後における血漿中 hP67.6 濃度の C_{max} は 1934、2808、3640ng/mL、 AUC_{inf} は 109.1、180.9、223.1mg·hr/L であった。2 回目投与開始直前の血漿中濃度は定量限界付近まで低下していたが、各投与量群の投与回別の AUC_{inf} の平均値を比較すると、2 回目投与では初回投与よりも高値を示す傾向がみられた。これに伴い 6 及び 7.5mg/m² 両投与群において、初回投与時よりも 2 回目投与時で hP67.6 のクリアランス (CL)、及び定常状態における分布容積 (V_{ss}) に減少傾向がみられた。

初回投与後における血漿中総カリケアマイシン誘導体濃度の C_{max} はそれぞれ 45、56、83ng/mL であり、 AUC_{inf} はそれぞれ 1.07、2.35、2.72mg·hr/L であった。総カリケアマイシン誘導体の C_{max} 及び AUC_{inf} は hP67.6 と同様、投与量の増量に伴って増加し、血漿中総カリケアマイシン誘導体濃度は血漿中 hP67.6 濃度と平行して推移したと申請者は述べている。初回投与後における総カリケアマイシン誘導体の $t_{1/2}$ は 15~24hr であった。また、hP67.6 と同様に総カリケアマイシン誘導体の AUC_{inf} についても、初回投与後より 2 回目投与後で高値 (1.79~6.16mg·hr/L) を示す傾向がみられた。

血漿中非結合カリケアマイシン誘導体濃度は、血漿中 hP67.6 濃度及び血漿中総カリケアマイシン誘導体濃度と平行して推移しているものの、6、7.5 及び 9mg/m² 初回投与後における C_{max} 又は AUC_{inf} と投与量との間に明確な関連性は認められなかったと述べている。しかしながら、hP67.6 及び総カリケアマイシン誘導体と同様に、非結合カリケアマイシン誘導体の AUC_{inf} においても、2 回目投与では初回投与後よりも高値を示す傾向がみられた。

ii) 海外第 I 相臨床試験 (0903A1-101-US : 試験 101) (添付資料ト-1)

CD33 陽性の再発又は難治性の AML 患者 41 例に、本薬 0.25、0.5、1、2、4、5、6 又は 9mg/m² を 2 時間点滴静脈内投与 (14 日間隔で最高 3 回まで) した際、最高血漿中 hP67.6 濃度到達時間 (t_{max}) は投与量に関わらず点滴投与終了直後に観察された。血漿中 hP67.6 濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量の増大に伴い緩やかなカーブを描いて上昇し、明確な線形性はみられなかった。 $t_{1/2}$ は 0.25mg/m² 投与群以外は 26~44hr の範囲にあり、投与量の増加に伴う変化はみられなかったと申請者は述べている。高用量域において、血漿中 hP67.6 濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} が投与量に比例せず、投与量の増加率以上に上昇した原因としては、高用量域では標的細胞の数に対して本薬が十分に存在することにより標的細胞への移行に飽和が生じたためと申請者は考察している。

また、本薬 (1mg/m²) の 3 回投与により完全寛解に到達した後、再発が確認されたため再度 6mg/m² を 2 回投与された症例 (10132-107) において、6mg/m² の初回及び 2 回目投与時の血漿中 hP67.6 濃度を比較したところ、2 回目投与時の血漿中 hP67.6 濃度に顕著な減少 (機構注: 2 回目投与時の C_{max} は初回投与時の 0.48% に減少) が認められた。抗体検査の結果、カリケアマイシン - リンカー部分に対する抗体が検出された。この症例については、本薬に対する抗体の産生により本薬のカリケアマイシン - リンカー部分に結合した抗体がマクロファージなどによる貪食作用を増強、又は hP67.6 濃度測定に用いた ELISA 法の 1 次抗体の結合部位近くに、発現した抗体が結合しているために、hP67.6 の測定を阻害しているなどの可能性があるとして申請者は考察している。別症例 (10132-2) に

において、本薬 (0.25mg/m²) を 3 回投与後、カリケアマイシン - リンカー部分に対する抗体が陽性と判定されたが、初回及び 2 回目投与後と 3 回目投与後の血漿中 hP67.6 濃度に変化は認められなかった。この症例については、抗体の抗原特異性 (hP67.6 と結合した状態のカリケアマイシン - リンカー部分に対する反応性) が異なっている可能性があるとして申請者は述べている。

iii) 海外第Ⅱ相臨床試験 (0903B1-201-US/CA : 試験 201) (添付資料ト-3)

CD33 陽性の初回再発 AML 患者 84 例を対象に、本薬 9mg/m² を 2 時間点滴静脈内投与 (少なくとも 14 日間隔で最高 3 回まで) した際、血漿中 hP67.6 濃度推移には大きな個体間変動が認められるとともに、個体内においても投与回数により変動がみられた。初回及び 2 回目投与における hP67.6 の C_{max} はそれぞれ 3132±2325ng/mL 及び 3831±1357 ng/mL であった。また、AUC_{inf} は 2 回目投与 (253.39±204.63mg·h/L) では初回投与 (135.87±129.93mg·h/L) に比べ 1.86 倍高く、t_{1/2} は初回及び 2 回目投与でそれぞれ 70hr と 89hr であった。

総カリケアマイシン誘導体の血漿中濃度は hP67.6 と同様の消失挙動を示し、初回及び 2 回目投与における C_{max} はそれぞれ 81±87ng/mL 及び 83±35ng/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 2.50±1.87mg·h/L 及び 5.15±3.80mg·h/L、t_{1/2} はそれぞれ 42hr 及び 62hr であり、hP67.6 と同様に初回投与に比べ 2 回目投与時に AUC_{inf} に増加傾向がみられた。また、初回及び 2 回目投与における非結合カリケアマイシン誘導体の AUC_{inf} は、総カリケアマイシン誘導体の AUC_{inf} のそれぞれ 8.8% 及び 6.2% であった。

iv) 海外第Ⅱ相臨床試験 (0903B1-202-EU : 試験 202) (添付資料ト-4)

CD33 陽性の初回再発 AML 患者 95 例を対象に、本薬 9mg/m² を 2 時間点滴静脈内投与 (少なくとも 14 日間隔で最高 3 回まで) した際、血漿中 hP67.6 濃度は単相性の消失挙動を示したが、薬物動態パラメータには大きな個体間変動がみられた。初回及び 2 回目投与における hP67.6 濃度の AUC_{inf} はそれぞれ 167.28±175.12mg·h/L 及び 317.79±439.96mg·h/L であり、他の臨床試験成績と同様に 2 回目投与では AUC_{inf} の上昇が観察された。これらの結果は試験 101 (機構注 : 試験 201) で得られた値とほぼ一致していた。また、hP67.6 の CL と分布容積 (V_z 及び V_{ss}) に初回投与に比べ 2 回目投与時に減少傾向がみられた。

総カリケアマイシン誘導体の血漿中濃度は hP67.6 と同様に単相性の推移を示し、初回及び 2 回目投与後における総カリケアマイシン誘導体の C_{max} はそれぞれ 89±41ng/mL 及び 105±51ng/mL であり、AUC_{inf} はそれぞれ 3.84±4.09mg·h/L 及び 6.66±5.87mg·h/L であった。また、初回及び 2 回目投与時の非結合カリケアマイシン誘導体の AUC_{inf} は、総カリケアマイシン誘導体の AUC_{inf} のそれぞれ 10.7% 及び 6.3% であった。

v) 海外第Ⅱ相臨床試験 (0903B1-203-US/EU : 試験 203) (添付資料ト-5)

60 歳以上の CD33 陽性の初回再発 AML 患者 98 例を対象に、本薬 9mg/m² を 2 時間点滴静脈内投与した際、hP67.6、総カリケアマイシン誘導体及び非結合カリケアマイシン誘導体の各薬物動態パラメータには大きな個体間変動がみられたが、初回投与後の t_{1/2} は

それぞれ 53 ± 29 hr、 36 ± 29 hr 及び 121 ± 161 hr であり、血漿中濃度はいずれの測定対象も緩やかに低下した。

初回及び 2 回目投与における hP67.6 の AUC_{inf} はそれぞれ 104.42 ± 98.82 mg·h/L 及び 206.06 ± 161.96 mg·h/L であり、他の臨床試験と同様に初回投与に比べ 2 回目投与では AUC_{inf} の増加が観察され、また、CL、 V_z 及び V_{ss} に減少傾向がみられた。

初回及び 2 回目投与時の総カリケアマイシン誘導体の C_{max} は 81 ± 41 ng/mL 及び 95 ± 41 ng/mL、 AUC_{inf} はそれぞれ 2.46 ± 2.00 mg·h/L 及び 5.14 ± 3.93 mg·h/L であった。初回及び 2 回目投与時の非結合カリケアマイシン誘導体の AUC_{inf} は、総カリケアマイシン誘導体の AUC_{inf} のそれぞれ 12.6% 及び 8.3% であった。

vi) 尿中代謝物の探索的検討 (参考資料へー1)

試験 201 の 3 例及び試験 203 の 1 例より採取した尿サンプル中の代謝物を同定したところ、全ての被験者からカリケアマイシン誘導体 A、M8 が検出され、また、カリケアマイシン誘導体 C (M6) とその誘導体 (M5、M7、M14) が検出された被験者も複数あった。M8 は化学構造が特定できていないが、M5、M6、M7 及び M14 はカリケアマイシンの抗腫瘍活性部位であるエンジイン構造が失われている。エンジイン構造を失ったカリケアマイシン誘導体がより多くの種類について確認されていることから、ヒトにおける主要尿中代謝物は不活性化されたカリケアマイシンの誘導体であると申請者は考察している。

vii) 海外臨床試験のまとめと母集団薬物動態解析 (添付資料トー6、参考資料へー2)

本薬 9 mg/m² を静脈内投与した 3 つの海外第 II 相試験 (試験 201、202、203) 成績を集計して、年齢、性別と hP67.6 の AUC_{inf} について検討したが、これらの間に明確な関連性は認められなかった。また、海外の臨床試験において肝機能障害 (Grade 3 又は 4 の GOT/GPT 上昇及びビリルビン上昇、並びに肝静脈閉塞症の発現) の有無に分け、初回投与時の血漿中 hP67.6 濃度の AUC の分布を比較したが、両者の間に相関は認められなかったと申請者は述べている。一方、海外第 II 相臨床試験の症例の 96% (259/271 例) が白人であったため、薬物動態への人種の影響については検討されていない。

海外で実施した第 I 相及び第 II 相臨床試験 (試験 101、201、202、203) より得られた血漿中 hP67.6 濃度データを基に 2-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析を行った結果、得られた母集団薬物動態パラメータは被験者毎の非コンパートメント解析から導かれたパラメータと類似していたと述べている。また、母集団薬物動態パラメータに対して、年齢、性別、体表面積及び民族差の影響は検出されなかった。初回投与に比べ 2 回目投与で CL の増加が認められたが、この原因を説明する共変量は見出されなかった。

(2) 機構における審査の概要

1) 用法・用量の設定根拠について

機構は、本薬の用法・用量の設定根拠について、薬物動態の面から説明するよう求めた。申請者より、以下の回答がなされた。

本薬が薬理効果を発揮するためには、殺細胞効果を引き起こすために充分な量の本薬を

取り込むことができる数の CD33 抗原が白血病細胞表面に発現しており、かつ白血病細胞における総 CD33 抗原量に対して充分な量の本薬が血液及び骨髄中に存在することが必要である。海外第 I 相試験における CD33 飽和試験の結果から、充分量の本薬を標的である CD33 陽性白血病細胞に確実に届けるためには 9mg/m² の投与量が必要であると考えられ、国内試験第 I 相部分においてもそれを裏付ける結果が得られている。

また、本薬の用法である 14 日間隔での 2 回投与については、本薬 9mg/m² の初回投与後における血漿中 hP67.6、総カリケアマイシン誘導体及び非結合カリケアマイシン誘導体濃度の t_{1/2} (平均値) がそれぞれ 51、24 及び 170hr であり、t_{1/2} が最も長い非結合カリケアマイシン誘導体においても 14 日間 (336 時間) の間隔により体内曝露量は最大曝露時の 25%程度まで低下することが期待できる。カリケアマイシン誘導体の体内への蓄積による影響を最小限にしつつ、残存する癌細胞が再増殖する時間を与えずに 2 回目の投与を行うことが本薬を有効に使用する上で最も重要と考える。

これらのことから、薬物動態の面からも現在規定している用法・用量は支持できる。

機構は、国内臨床試験では、末梢血 CD33 抗原の飽和度と、血漿中 hP67.9 又は総カリケアマイシン誘導体濃度との間に明確な関連性は認められておらず、また副作用の発現と薬物動態との関係も十分に明らかになっていないため、本薬の用法・用量の設定根拠の妥当性を説明し得る薬物動態の成績は得られていないと判断した。

2) 薬物動態に与える影響因子について

機構は、本薬の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子 (体格差、年齢、性別、遺伝子多型、疾患、肝障害及び腎障害等) について説明を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

海外臨床試験データを用いた PPK 解析において、hP67.6 の薬物動態パラメータに対する年齢、性別、体重、体表面積及び人種 (白人、白人以外) (機構注: 白人 142 例、非白人 15 例) の影響について検討した結果、いずれも統計学的に有意な違いは検出されておらず、初回投与と 2 回目投与において CL の減少がみられたのみである。投与回数における CL の変化は、本薬の薬理効果による CD33 抗原発現細胞の減少に伴う本薬の細胞内取り込みの減少によるものと考えている。このことから、薬物動態パラメータへの主たる影響因子は患者における総 CD33 抗原量であると考えられる。しかしながら、総 CD33 抗原量は白血病の種類、患者の状態によって変化するだけでなく、同一の白血病細胞であっても細胞表面の CD33 抗原の発現量は一様でない。さらに、患者における総 CD33 抗原量を定量的に測定する方法が存在しないため、本薬の薬物動態における総 CD33 抗原量の影響については検討できていない。

本薬は他の高分子蛋白製剤と同様に、肝臓又は腎臓に存在する酵素によってアミノ酸に分解され、再利用もしくは排泄されると考えられるため、肝障害又は腎障害を持つ患者に対しては薬物動態が変化している可能性もあるが、詳細な情報は得られていない。ただし、肝障害のある患者では重篤な肝静脈閉塞症 (veno-occlusive disease: VOD) の発症リスクの上昇が懸念されるため、本薬の使用には十分な注意を要すると考える。

機構は、個々の患者の総 CD33 抗原量が本薬の薬物動態に影響する因子の一つであるな

らば、CD33 発現細胞又は CD33 発現量が比較的少ない患者に本薬を投与した場合には、特に安全性上の問題が生じる可能性はないか、説明を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

本薬は分子標的医薬品としての性質を持ち、作用部位において活性物質であるカリケアマイシン誘導体が遊離して殺腫瘍活性を発揮すると考えられていることから、CD33 抗原発現細胞が比較的少ない場合においても、安全性の問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。本薬の殺 CD33 抗原発現細胞効果により、2 回目投与前では初回投与前よりも CD33 抗原発現細胞数が減少していると考えられるが、2 回目投与時に初回投与時とは明らかに異なるような安全性上の問題はみられていない。また、本薬の全身曝露量の増加と安全性上の主な論点である肝機能異常との間に、明確な関連性は見出されていない。以上のことから、CD33 抗原発現細胞数あるいは抗原量が比較的少ない患者において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、CD33 抗原を発現していない細胞に対しても本薬は殺細胞作用を示すことが薬理試験で確認されており、全身曝露量の増加に起因する副作用の発現は否定できないと考える。国内臨床試験（試験 103）において $9\text{mg}/\text{m}^2$ を初回投与した際の hP67.6 の CL は、低値（ $0.04\sim 0.10\text{L}/\text{hr}$ ：6/11 例）又は高値（ $0.20\sim 0.42\text{L}/\text{hr}$ ：5/11 例）に分かれる傾向がみられることから、その原因について患者背景等から考察するとともに、CL が高値を示す症例の多くで 2 回目の投与が行われていない理由が、初回投与後の有効性又は安全性と関連があるか考察するよう求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

本薬の初回投与時において、CD33 抗原量が比較的多い患者では、本薬は CD33 抗原と結合し、速やかに末梢静脈血中から消失し、CL は高値を示すと考えられる。しかしながら、体内における総 CD33 抗原数を正確に把握することは通常不可能であるため、患者間における CL の高低の原因が体内の総 CD33 抗原量であることを示唆するデータは得られていない。国内第 I/II 相臨床試験（試験 103）の I 相部分における CL と主要な患者背景及び中止理由との関係について、特段の関連は見出されていない。有害事象及びその他の医学事象と CL についても、国内試験の症例については直接的な関連性は見出せていない。有効性については、少なくとも飽和試験の結果において標的細胞上の CD33 抗原量に対して充分量が投与されていることが確認されており、高 CL による AUC の低下と有効性との関連性については、直接的な関係はないと考えている。

機構は、海外臨床試験における PPK 解析の結果より、投与回数が本薬の CL に影響を及ぼすことが示唆されており、2 回目投与例の全身曝露量の増加に関係する因子は不明であるが、2 回目投与例に対しては、より慎重に経過を観察するよう注意喚起する必要があると考える。

また、機構は本薬の CL には CD33 抗原量が影響すると申請者は考察しているが、現時点では生体内の総 CD33 抗原量の定量法は確立されていないことから、総 CD33 抗原量がどの程度本薬の CL に影響するのかが不明確であり、CL が個体間で大きくばらつく原因は明らかではないと判断している。

さらに、海外臨床試験成績を基にした PPK 解析において本薬の薬物動態に影響する因子は投与回数以外に見出されていないものの、CD33 抗原及びその定量法等、本薬の薬物

動態に影響する可能性がある因子及びその関連事項については、今後も調査を継続することが必要であると機構は考える。

3) 本薬の代謝について

機構は、本薬は循環血中では代謝されず、標的細胞内で特異的に hP67.6 とカリケアマイシン誘導体に加水分解されるメカニズムについて、説明を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

本薬は静脈内投与後、循環血中から CD33 標的細胞に到達し、細胞表面の CD33 抗原に結合した後、インターナリゼーションによって取り込まれ、細胞内で hP67.6 とカリケアマイシン誘導体に加水分解されると考えられている。本薬が循環血中では代謝されず、標的細胞内で特異的に hP67.6 とカリケアマイシン誘導体に代謝されるメカニズムは、非酵素的な加水分解が行われる環境の pH の違いによるものと考えている。本薬の非酵素的な加水分解は、pH 6 から pH 4.5 の弱酸性になるにつれて増大するのに対し、生理条件下の血液と同じ pH 7.4 の緩衝液中ではほとんど加水分解していない (ホ (1) 1) v) ④ 本薬からのカリケアマイシン誘導体 A の解離 参照)。このことから、本薬は循環血中では殆ど加水分解 (機構注：非酵素的な加水分解) を受けず、標的細胞への取り込み後、リソソーム中の酸性条件下において非酵素的な加水分解によりカリケアマイシン誘導体を生じるものと考えている。エステラーゼによる酵素的な加水分解の関与についても否定はできないが (へ (1) 1) iii) ②代謝酵素 参照)、循環血中において本薬の大部分が複合体の形態のまま存在していたことから、血中のエステラーゼに対しては安定であると考えられる。

機構は、申請者の考察は限られた試験成績からの推測と判断し、メカニズムの詳細は不明であると考え。製剤では紫外可視吸光度測定法による総カリケアマイシンの規格値は 24~35µg/mg (たん白質)、ELISA による非結合カリケアマイシン誘導体は 1µg/mg (たん白質) 以下に設定されているが、国内臨床試験では総カリケアマイシン誘導体の AUC_{inf} は 3.27mg·h/L、非結合カリケアマイシン誘導体の AUC_{inf} は 1.18mg·h/L という症例 (症例番号 1-007) もあり、細胞内において加水分解された非結合カリケアマイシン誘導体の血中への放出、循環血中での本薬の代謝の可能性について今後も情報収集していく必要があると考える。

4) 代謝酵素と薬物相互作用について

機構は、薬物相互作用に関する検討はなされていないことより、今後の検討計画について説明を求めた。

申請者は、薬物相互作用に関する今後の検討計画はないと回答した。

機構は、本薬の代謝に CYP3A4 が関与している可能性があることから、CYP3A4 を介した薬物相互作用の懸念があると考え、添付文書中にその旨を記載する必要性について申請者の見解を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

in vitro 代謝試験の結果から、カリケアマイシン誘導体 A の代謝経路の一つとして、CYP3A4 により酸化代謝物 (M1、M2、M10) を生成する経路が示唆されたが、それ以

外にも、カリケアマイシン誘導体 A には複数の代謝経路が存在すると推定されている。すなわち、グルタチオン S-トランスフェラーゼによってカリケアマイシン誘導体 A のジスルフィド結合が還元されて活性化した後、不活性代謝物であるカリケアマイシン誘導体 C (M6) とその誘導体 (M5、M7、M11a、M11b、M14、M15a、M15b、M19、M20) を生成する経路、さらに別の代謝物 (M3、M4、M9a、M9b、M16) を生成するいくつかの代謝経路があると考えられている。また、海外臨床試験の一部の症例で検討された尿中代謝物の検索結果から、ヒトにおいては M6 とその誘導体 (M5、M7、M14) が主な尿中代謝物であると考えられている。したがって、CYP3A4 はカリケアマイシン誘導体 A の一部の代謝に関与するものの、カリケアマイシン誘導体 A にはその他の複数の代謝経路が存在すると考えられるため、臨床において CYP3A4 の阻害により重大な薬物相互作用を起こす可能性は低いと推察される。以上の理由から、添付文書中に CYP3A4 を介した薬物相互作用について記載する必要性はないと考える。

機構は、CYP3A4 の阻害が本薬の代謝に及ぼす影響に関する回答内容は、限られた定性的な試験成績に基づくものであり、また、CYP3A4 等の基質となる併用薬の薬物動態に及ぼす影響については検討されていない。したがって、代謝酵素を介した薬物相互作用が発現する可能性は否定できない旨を添付文書において情報提供するとともに、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、市販後の指示事項とする必要があると考える。

また、機構は、本薬の代謝酵素であるグルタチオン S-トランスフェラーゼ及びエステラーゼ活性に影響を与える因子はないか、説明を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) はグルタチオン抱合反応を触媒する酵素であり、生体内では肝臓を含む各種臓器に広く豊富に存在しており、肝細胞では可溶性蛋白の約 10% を占めている。GST 活性に影響を与える主な因子としては、GST の酵素誘導、酵素阻害及び遺伝多型が考えられる。GST の酵素阻害では、グルタチオン抱合される化合物は GST の基質であるため、競合的阻害剤になる可能性が考えられる。GST の酵素誘導、酵素阻害又は遺伝多型により本薬の GST による代謝が影響を受ける可能性は否定できないものの、GST は各種臓器に広く存在する代謝能が高い酵素であり、また、本薬は 3 種のヒト型 GST アイソザイム (Alpha、Mu、Pi) のいずれによっても代謝されることから、一つのアイソザイムの酵素誘導、酵素阻害又は遺伝多型により本薬の代謝が大きな影響を受ける可能性は低いものと推察される。

代謝試験において、本薬及びカリケアマイシン誘導体 B はブタ肝エステラーゼ (カルボキシエステラーゼ、CES) によって加水分解されたことから、本薬の加水分解に CES が関与していることが示唆されている。CES はエステル及びアミド型プロドラッグの代謝活性化に関与する酵素であるため、それらのプロドラッグは CES の競合的阻害剤になる可能性が考えられる。

機構は、回答を概ね了承した。

5) 抗体産生の影響について

機構は、本薬に対する抗体産生に関する種差の有無、及びヒトにおける抗体産生につい

て説明し、有効性及び安全性への影響について考察するよう求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

6 サイクル間欠投与毒性試験において、ラット及びサルいずれの投与群でも抗 hP67.6 抗体の産生が認められた。ラットでは多くの個体で強陽性を示したのに対し、サルでは陽性は各投与群 10 例中 1~3 例であり抗体産生は弱いものであった。また、サルを用いた新旧製剤の同等性試験において、抗 hP67.6 抗体及び抗カリケアマイシン誘導体抗体の両抗体の産生が認められたものの、それらの強度は弱~中等度であった。ヒトにおける本薬に対する抗体産生の有無の確認は、全ての臨床試験で抗 hP67.6 抗体及びカリケアマイシン-リンカー部分に対する抗体について測定を行っている。抗体産生は海外第 I 相臨床試験においてのみ、2 例にカリケアマイシン-リンカー部分に対する抗体陽性例が認められ、その他の 3 つの海外第 II 相臨床試験及び国内臨床試験の第 I 相部分ではいずれの症例においても抗体は認められなかった。また、抗 hP67.6 抗体の陽性例は全ての臨床試験で認められていない。以上より、本薬に対する抗体産生には明らかな種差があり、その強さはラット>サル>ヒトの順であると推察された。

非臨床で有効性を評価した *in vivo* 試験は、ヌードマウス（免疫不全）を用いた抗腫瘍作用のみであることから、抗体産生の有効性への影響に関する検討は行われなかった。抗体産生の安全性への影響は、ラット及びサルの反復投与毒性における各動物個体の抗体産生、剖検、器官重量及び病理組織学的検査より考察した。ラット及びサルの反復投与における本薬の毒性は、主に骨髄、リンパ器官、肝臓、腎臓及び雄性生殖器で発現したが、抗体産生の陰性個体と陽性個体でそれらの毒性所見に差は認められなかったことから、それらの毒性は抗体に起因して出現した変化ではなく、主に本薬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よるものと考えられた。また、サルにおいて、アナフィラキシー様の過敏症は認められておらず、腎臓の電顕観察においても抗体産生に伴う糸球体への免疫複合体の沈着もなかった。抗体による血漿中濃度への影響は、ラットでは強い抗体産生により血漿中総カリケアマイシン誘導体及び hP67.6 濃度の低下が認められたものの、サルでは弱~中等度の抗体産生であり血漿中 hP67.6 濃度への影響はほとんどなかった。

米国第 I 相試験でカリケアマイシン-リンカー部分に対する抗体が検出された 2 例のうち 1 例は、本薬 1mg/m² を 3 回投与後に寛解が得られたものの、後に再発し 6mg/m² 群に再登録された症例であった。本症例で 6mg/m² の 2 回目投与後に抗体産生が確認され、2 回目投与時に免疫反応に起因すると考えられる症状（軽度の息切れと胸部絞扼感）と血漿中 hP67.6 濃度の顕著な低下がみられている（へ（2）ii）海外第 I 相臨床試験（0903A1-101-US：試験 101）参照）。本試験では血漿中カリケアマイシン誘導体濃度の測定は行われておらず、カリケアマイシン誘導体の薬物動態に対する影響については不明である。本症例における免疫反応起因症状はいずれも軽度であり、短時間の酸素吸入などにより回復している。最終投与の翌日からは芽球消失と判断されたが、この芽球消失は本薬 6mg/m² の初回投与による効果と考えられるため、抗体産生がみられた 2 回目の本薬投与が芽球低下にどの程度寄与したかは不明である。他の 1 例では本薬 0.25mg/m² の 3 回目投与後にカリケアマイシン-リンカー部分に対する抗体が検出されたが、血漿中 hP67.6 濃度に対する抗体産生の影響及び免疫反応起因症状はみられていない。

0.25mg/m² の投与を受けた 4 例すべてにおいて有効性は確認されておらず、末梢血における CD33 飽和度も平均 36.7%であった。したがって、この症例で本薬の効果が不十分であった主な原因は投与量の不足によるものと考えられるため、抗体産生による有効性への影響は不明である。抗体産生がみられた 2 例について、免疫反応を起因とする有害事象は発現していないか、発現しても軽度であった。

機構は、抗体産生の頻度、並びに抗体産生の程度と有効性については、疾患の背景因子が複雑であり、不明であると考ええる。一方、安全性については以下のように考える。申請用法・用量から、本薬の国内での投与回数は最大 2 回までと設定されている。抗体産生が見られた症例が、全試験において 2 人見られているが、重篤な有害事象はみられなかった。しかし、海外市販後の安全性定期報告（2004 年 7 月）において、抗体産生との関係は不明であるが、アナフィラキシーショックによる死亡例が 1 名あり、機構は本薬投与後 24 時間は、厳重な監視を行い何らかの問題が発生した場合に速やかに適切な処置を行うことが必要であると考ええる。この点については警告欄に記載し、注意喚起を行う必要があると判断した。米国 Wyeth 社より申請者が入手した情報より、2005 年 2 月 25 日時点において、米国第 I 相試験で認められた 2 例以外に、本薬の臨床試験及び市販後の臨床使用において抗体産生の症例報告はないと申請者は回答している（機構注：申請者は市販後の臨床使用において抗体測定を行った経験はないと述べている）。

また、機構は、ラットの反復投与試験において、6 回投与後では薬物濃度が検出限界以下となるまでの時間は初回投与時に比して早くなっていることから、抗体による両物質の薬物動態への影響及び濃度測定に対する影響について説明を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

抗体による総カリケアマイシン誘導体測定用の ELISA 法への影響は検討していないが、定量前のメルカプトエタノールの還元処理（ジスルフィド結合の切断）により抗体は変性していると考えられること、また遊離カリケアマイシン誘導体を定量していることから、総カリケアマイシン誘導体濃度測定に及ぼす抗体の影響は僅かであると推察される。一方、hP67.6 測定用の ELISA 法は、本薬を CD33 及び一次抗体と結合させており、血漿中の抗体（機構注：産生された抗体）と結合した本薬（免疫複合体）により CD33 及び一次抗体との結合が阻害される可能性が推察される。

上述のように、血漿中カリケアマイシン誘導体測定用の ELISA 法への抗体の影響は僅かであると考え、ラットの 6 サイクル間欠投与後の血漿中カリケアマイシン誘導体濃度の低下は、血中で形成された抗体と本薬の免疫複合体がマクロファージの貪食等により除去された結果によるものと推察される。また、総カリケアマイシン誘導体濃度が hP67.6 に比べ著しく低下（機構注：2.8 及び 8.4mg/m²を 6 サイクル投与時の C_{max} は、初回投与時の C_{max} に比べ、総カリケアマイシン誘導体で 79.6～94.2%に、hP67.6 で 35.8～74.3%に低下）していたことの原因は明らかではないが、以下の考察が可能である。ラットに hP67.6 を単独で投与したとき、抗 hP67.6 抗体の産生は強陽性を示したが、血漿中 hP67.6 濃度はほとんど低下しなかった。このことから抗 hP67.6 抗体のみでは、血漿中 hP67.6 はほとんど影響を受けないことが示唆される。一方、本試験（機構注：ラット反復投与試験）において抗カリケアマイシン誘導体抗体の検査は実施されなかったが、サルの製剤同等性試験において両方の抗体が産生されたことから類推して、ラットでも抗カ

リケアマイシン誘導体抗体が産生された可能性が考えられる。以上を考慮すると、本薬投与後の血中総カリケアマイシン誘導体及び hP67.6 の消失が速かったのは、抗 hP67.6 抗体と抗カリケアマイシン誘導体抗体の両抗体の影響を受けたためであり、また、hP67.6 投与後の血中 hP67.6 の消失が遅かったのは、上述のように血中 hP67.6 への抗 hP67.6 抗体の影響が殆どみられず、且つ抗カリケアマイシン誘導体抗体による影響も受けなかったためと推察される。なお、最低用量の本薬投与群において、血中 hP67.6 の消失が遅延する傾向が見られたが、その原因の検討は実施していないため不明である。

機構は、還元処理により抗体蛋白が変性する可能性を理由に、産生された抗体が測定系へ及ぼす影響は僅かであると推察されているが、その根拠は不明であるとする。産生された抗体の総カリケアマイシン誘導体及び hP67.6 の測定系に及ぼす影響については、十分にバリデートされたデータに基づいて考察する必要があると考える。また、血漿中総カリケアマイシン誘導体と hP67.6 の濃度推移の関係についての考察も、極めて定性的な根拠に基づく推論であると判断している。

6) 消化管障害と腸肝循環について

機構は、カリケアマイシン誘導体の大部分が胆汁中排泄されることが示唆されたことから、活性代謝物が消化管障害を惹起する可能性について考察を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

ラットに³H]CMA-676 を単回静脈内投与した際、大部分の放射能 (58.6%) が糞中に排泄されたことから (へ (1) 1) iv) ①尿及び糞中排泄 参照)、胆汁中排泄が主排泄経路であると推察された。胆汁中の代謝物の同定に関する検討は行っていないため、胆汁中に排泄された放射能化合物の構造は明らかではないが、活性代謝物が胆汁中に排泄されて消化管に何らかの影響を与える可能性は否定できない (厳密には、活性代謝物とはカリケアマイシンの分子中のエンジン構造が変換したラジカル体であるが、ここでいう活性代謝物はカリケアマイシン誘導体 A 等のエンジン構造を有しラジカル体に変換し得る代謝物を含むものとする)。ラットの反復毒性試験において、主な毒性は骨髄、リンパ器官、肝臓、腎臓及び雄性生殖器で発現していたが、消化管への影響は糞排泄量減少等の軽度なものであった (二 (1) 2) 反復投与毒性試験 参照)。したがって、胆汁中に排泄された活性代謝物による消化管障害の発現は否定できないものの、その程度は重大なものではないと推察される。また、サルの反復毒性試験においても、消化管に大きな変化は認められていない (二 (1) 2) 反復投与毒性試験 参照)。さらに、国内外の臨床試験において本薬投与後に発現した消化管障害は、嘔気・嘔吐、食欲不振を除きその殆どが低頻度かつ軽度であった。このことから、本薬及び本薬の活性代謝物が特異的に消化管障害を惹起する可能性は低いと考える。

機構は、活性代謝物による消化管障害は完全には否定できないため、消化管障害の発現には注意する必要があると考えるが、回答を概ね了承した。

また、機構は、カリケアマイシン誘導体が腸肝循環を起こす可能性について考察を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

腸肝循環に関する検討は行っていないため、胆汁中に排泄された代謝物が再吸収され

るか否かは不明であるが、ラット及びサルに $[^3\text{H}]$ CMA-676 を単回静脈内投与した際、投与後 120 時間まで血漿中非結合体は総放射能の 2%以下であったことから（へ (1) 1 i) ①単回投与 参照）、仮に腸肝循環があったとしても僅かであると推察される。一方、臨床試験においては、非結合カリケアマイシン誘導体の血漿中濃度が投与 7 日後以降に再上昇している症例も認められており、ヒトにおける腸肝循環の可能性は否定できない。しかしながら、血漿中濃度の再上昇の程度は非常に小さいことから、ヒトにおいても腸肝循環が存在したとしてもその影響は僅かであると推察される。

機構は、回答を了承した。

7) 蛋白結合について

機構は、カリケアマイシン誘導体の蛋白結合について説明するよう求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

hP67.6と結合していない非結合カリケアマイシン誘導体の蛋白結合に関する検討は実施していない。しかしながら、①日本人AML患者における本薬 $9\text{mg}/\text{m}^2$ の初回投与後の血漿中の非結合カリケアマイシン誘導体の平均 C_{max} は総カリケアマイシン誘導体の約 $1/10$ であること、②毒性試験において、非結合カリケアマイシン誘導体Cの毒性は殆ど認められず、また非結合カリケアマイシン誘導体A及びBの毒性は本薬の毒性と質的に同様なものの、その程度は本薬より弱いことから（二 (1) 7) 不純物及び代謝物の毒性試験 参照)、日本人AMLにおける非結合カリケアマイシン誘導体濃度の平均 $t_{1/2}$ (170hr) がhP67.6及び総カリケアマイシン誘導体 (51及び24hr) より長いことが血中蛋白結合によるものであったとしても、临床上に及ぼす影響は低いものと推察している。

機構は、カリケアマイシン誘導体の蛋白結合が本薬の臨床効果に及ぼす影響は小さいとの回答は理解できるものの、临床上の影響が小さいことは本薬の基礎的性質を評価しないことを正当化する理由にはならないと考える。また、蛋白結合を介した薬物相互作用の可能性についても明らかにする必要があると考え、カリケアマイシン誘導体の血漿蛋白結合について、更なる検討もするよう申請者に指示した。

ト. 臨床試験に関する資料

(1) 提出された資料の概要

評価資料として、海外第 I 相臨床試験 (1試験)、国内第 I / II 相臨床試験の第 I 相部分、海外第 II 相臨床試験 (3試験) の成績が提出された。また、参考資料として国内第 I / II 相臨床試験の第 II 相部分が提出された (機構注：承認申請時には国内第 I / II 相臨床試験成績の II 相部分は平成■■年■■月■■日までに登録された9例に関して平成■■年■■月■■日までの情報が参考資料として提出され、第 II 相部分の総括報告書 (第1版) は平成■■年■■月に参考資料として追加提出された。)

1) 海外第 I 相臨床試験 (添付資料ト - 1、試験番号 101)

CD33陽性の再発又は難治性の急性骨髄性白血病 (AML) 患者を対象として、本剤の安全性 (忍容性、MTDの確認) 及び薬物動態を検討する第 I 相臨床試験が19■■年■■月~19■■年■■月に米国■■■■他1施設で行われた。

対象患者は、①CD33陽性AML患者で、完全寛解（Complete Response: CR）に至らない症例又は再発症例（骨髄移植後再発も含む。骨髄移植後再発の場合は、血小板数20,000/ μ L以上、絶対好中球数500/ μ L以上である症例）、②Karnofsky Performance Status (PS) が60%以上、③年齢16歳以上70歳以下（19■■年■■月■■日の改訂で年齢上限は削除）であり、初回投与量を0.25mg/m²群として、0.25、0.5、1、2、4mg/m²の4用量で計画したが、この用量ではMTDに達しなかったため、6及び9mg/m²群が追加された。また、6mg/m²群でGrade 4の低血圧が認められたため、4mg/m²群と6mg/m²群の中間用量である5mg/m²群が追加された。本剤の各投与に先立ち、全ての被験者にジフェンヒドรามミン静脈内投与とアセトアミノフェン経口投与を行い、その後上記いずれかの投与量を2時間点滴静脈内投与し、14日以上投与間隔で最高3回まで投与できるとされた。投与後に発熱又は悪寒を発現した場合には、その後の点滴投与速度を遅くし、2～4時間かけて投与できるとされたが、治験薬の調製から8時間以内に点滴投与が完了することとされた。後治療は、本剤の最終投与後28日間の観察期間（パート1）終了後に少なくとも14日間をおいた場合に施行可能とされた。

本試験における用量と組み入れ症例数は、0.25mg/m²（4例）、0.5mg/m²（3例）、1mg/m²（4例）、2mg/m²（3例）、4mg/m²（6例）、5mg/m²（6例）、6mg/m²（8例）、9mg/m²（7例）であった。

本試験の治験開始時目標症例数は約50例と計画され、41例が試験に組み入れられた。患者背景は、年齢の平均値48.6歳（23～73歳）、性別：男性21例、女性20例、人種：白人34例、アジア人4例、ヒスパニック1例、黒人1例、その他1例であった。前治療歴として同種骨髄移植を受けた例は16例、自家骨髄移植を受けた例は5例であった。病期は、第1～3再発期37例（90%）、第4再発期以降1例（2%）、不明3例（7%）であった。

登録症例41症例のうち、全例が本剤の投与を1回以上受け、全例が安全性の解析対象とされた。本剤投与の回数は、1回のみが16例、2回が13例、3回が12例であった（なお、1mg/m²の1例は6mg/m²群に再度登録したため、同一症例を2例として計上されている）。3回の投与を受けた12例のうち、28日間の観察期間を終了した症例は8例、終了しなかった症例は4例であった。

試験の結果、DLTは認められなかったが、①9mg/m²でもっとも高率（7例中4例）に芽球消失が認められたこと、②末梢血中のCD33抗原部位飽和度では初回投与開始6時間後及び24時間後ともに、9mg/m²で高い数値であったこと（それぞれ90.7%及び69.2%）、③9mg/m²の7例中2例に遷延する好中球減少が出現したこと、から、これ以上の増量は行わず、第II相試験の用法・用量は、少なくとも14日間の投与間隔で、9mg/m²の3回投与とすることが決定された。

安全性の評価は、本剤の最終投与後28日間まで、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、WHOの副作用判定基準に基づき有害事象が評価された。

全ての症例に有害事象が発現し、発現頻度が高い有害事象（10%以上）は以下のとおりであった。

有害事象	例数		有害事象	例数	
発熱	37例	90.2%	口内乾燥	5例	12.2%
悪寒	32例	78.0%	歯肉出血	6例	14.6%
嘔気	25例	61.0%	肝機能検査異常	5例	12.2%
白血球減少症	23例	56.1%	メレナ	5例	12.2%
無力症	21例	51.2%	口内炎	8例	19.5%
嘔吐	17例	41.5%	貧血	6例	14.6%
頭痛	16例	39.0%	汎血球減少症	8例	19.5%
下痢	15例	36.6%	点状出血	7例	17.1%
血小板減少症	15例	36.6%	浮腫	6例	14.6%
食欲不振	14例	34.1%	低マグネシウム血症	5例	12.2%
低カリウム血症	11例	26.8%	血清 GOT 増加	5例	12.2%
乳酸脱水素酵素増加	11例	26.8%	関節痛	5例	12.2%
処置に伴う局所反応	11例	26.8%	浮動性めまい	7例	17.1%
呼吸困難	10例	24.4%	傾眠	5例	12.2%
腹痛	9例	22.0%	咳そう増加	5例	12.2%
胸痛	8例	19.5%	低酸素症	6例	14.6%
敗血症	6例	14.6%	咽頭炎	6例	14.6%
低血圧	6例	14.6%	肺所見	8例	19.5%
頻脈	7例	17.1%	血尿	5例	12.2%
便秘	5例	12.2%			

重篤な有害事象は、64件（28例）認められた。このうち、因果関係が否定できないとされたものは、発熱10件（回復7件・未回復3件）、好中球減少4件（回復3件・未回復1件）、好中球減少性発熱2件（未回復）、遷延する好中球減少2件（回復1件・未回復（死亡）1件）、血小板減少症による鼻出血1件（回復）、水分過負荷1件（回復）、息切れ1件（回復）、胸部絞扼感1件（回復）、心房細動2件（回復）、敗血症1件（死亡）、肝酵素上昇1件（未回復）、肝毒性1件（未回復）、AST増加1件（回復）、低酸素症1件（原疾患により死亡）、肺浸潤1件（原疾患により死亡）、鼓膜出血1件（回復）、うっ血性心不全1件（回復）、低血圧2件（回復）、失神様症状1件（回復）、悪寒1件（回復）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。

血液毒性に関して、本剤投与開始前の値がWHO基準のGrade 2以下であった症例に見られた有害事象は、以下のとおりであった。白血球数は、投与開始前にGrade 2以下であった29例中、本剤投与後にGrade 4となった症例は、4mg/m²未満では10例中4例（40%）、4mg/m²以上では19例中15例（79%）に認められた。好中球数は、投与開始前にGrade 2以下であった9例中、本剤投与後にGrade 4となった症例は4mg/m²未満では4例中3例（75%）、4mg/m²以上では5例中5例（100%）に認められた。血小板数は、投与開始前にGrade 2以下であった10例中、4 mg/m²未満では5例中5例（100%）、4mg/m²以上では5例中5例（100%）に認められた。

本剤の投与後24時間以内に発現した有害事象は「点滴関連毒性」と定義され、この内投与後6時間以内に発現した事象を「急性点滴投与関連毒性」とし、それ以外を「遅発性点

「急性点滴投与関連毒性」と定義されている。

急性点滴投与関連毒性は、以下のとおりであった。

投与回数別の急性点滴投与関連毒性^a

有害事象名	症例数 (%)			
	初回投与期間 n = 41	2回目投与期間 n = 25	3回目投与期間 n = 12	全投与期間 n = 41
全ての事象 ^b	27 (66)	14 (56)	5 (42)	29 (71)
悪寒	20 (49)	9 (36)	4 (33)	23 (56)
発熱	16 (39)	7 (28)	2 (17)	18 (44)
嘔気	4 (10)	1 (4)	2 (17)	7 (17)
嘔吐	3 (7)	2 (8)	1 (8)	4 (10)
低血圧	4 (10)	1 (4)	1 (8)	4 (10)

a: 全体で 10%以上に発現した事象

b: 同一症例が複数の事象を発現した場合もあった。

投与量群別の急性点滴投与関連毒性発現頻度

有害事象	投与量 (mg/m ²), 症例数 (%) ^a							
	0.25 n = 4	0.5 n = 3	1 n = 4	2 n = 3	4 n = 6	5 n = 6	6 n = 8	9 n = 7
全ての有害事象 ^b	2 (50)	2 (67)	3 (75)	2 (67)	5 (83)	6 (100)	5 (63)	4 (57)
悪寒	0	1 (33)	3 (75)	2 (67)	4 (67)	5 (83)	4 (50)	4 (57)
発熱	0	1 (33)	3 (75)	2 (67)	1 (17)	4 (67)	4 (50)	3 (43)
嘔気	0	0	0	1 (33)	1 (17)	2 (33)	2 (25)	1 (14)
嘔吐	0	0	0	1 (33)	0	2 (33)	0	1 (14)
低血圧	0	0	0	0	1 (17)	1 (17)	1 (13)	1 (14)

a: 全体で 10%以上に発現した事象

b: 同一症例が複数の事象を発現した場合もあった。

遅発性点滴投与関連毒性については以下のとおりであった。

投与回数別の遅発性点滴投与関連毒性^a

有害事象	投与量 (mg/m ²), 症例数 (%) ^a			
	初回投与期間 n = 41	2回目投与期間 n = 25	3回目投与期間 n = 12	全体 n = 41
全ての有害事象 ^b	34 (83)	18 (72)	10 (83)	36 (88)
発熱	14 (34)	5 (20)	6 (50)	18 (44)
嘔気	10 (24)	2 (8)	2 (17)	13 (32)
悪寒	7 (17)	4 (16)	4 (33)	11 (27)
白血球減少症	7 (17)	4 (16)	0	9 (22)
嘔吐	5 (12)	0	0	5 (12)
発疹	2 (5)	1 (4)	2 (17)	5 (12)
疼痛	3 (7)	1 (4)	0	4 (10)
血小板減少症	4 (10)	0	0	4 (10)

a: 全体で 10%以上に発現した事象

b: 同一症例が複数の事象を発現した場合もあった。

投与量群別の遅発性点滴投与関連毒性^a

投与量 (mg/m ²), 症例数 (%)	
-----------------------------------	--

有害事象名	0.25 n = 4	0.5 n = 3	1 n = 4	2 n = 3	4 n = 6	5 n = 6	6 n = 8	9 n = 7
全ての有害事象 ^b	3 (75)	3 (100)	4 (100)	2 (67)	5 (83)	6 (100)	6 (75)	7 (100)
発熱	1 (25)	1 (33)	1 (25)	1 (33)	4 (67)	4 (67)	2 (25)	4 (57)
嘔気	0	0	0	0	3 (50)	2 (33)	2 (25)	6 (86)
悪寒	1 (25)	1 (33)	1 (25)	0	2 (33)	2 (33)	0	4 (57)
白血球減少症	0	0	1 (25)	1 (33)	1 (17)	3 (50)	2 (25)	1 (14)
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (17)	2 (25)	2 (29)
発疹	0	0	0	0	0	3 (50)	1 (13)	1 (14)
疼痛	0	0	1 (25)	0	2 (33)	0	1 (13)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (33)	1 (17)	0	2 (25)	0

a:全体で10%以上に発現した事象

b:同一症例が複数の事象を発現した場合もあった。

粘膜炎（口内炎等）は、41例中10例に認められ、このうち、因果関係が否定されない症例は2例であった（4mg/m²群：1例、9mg/m²群：1例）。

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に対する抗体が2例で検出された。1例では再登録時の2回目の投与後に抗体が出現したため本剤投与が中止された。もう1例では3回目の投与後に抗体が出現した。

肝機能検査値異常は、以下のとおりであった。ビリルビンの高値は、41例中15例に認められ、内Grade 3以上は、9mg/m²群の1例であった。GOT/GPTの高値は、36例に認められ、内Grade 3以上は、11例（0.5mg/m²群1例、1mg/m²群1例、5mg/m²群4例、6mg/m²群3例、9mg/m²群2例）であった。

安全性の問題による中止は3例（症例番号10138-0008、10138-0015、10132-0107）であった。10138-0008（6mg/m²群）は、第1回目の本剤投与の後に本剤との因果関係が否定できない「低血圧」が発現し、本剤の投与を中止した。10138-0015（9mg/m²群）は第2回目の本剤投与の後に本剤との因果関係が否定できない「発熱、悪寒」が発現し、本剤の投与を中止した。10132-0107は本剤に対する抗体が出現したため、本剤の投与を中止した。

本剤最終投与日から30日以内に死亡した症例は7例であった。このうち、6例は原疾患の悪化によるとされ、本剤との因果関係は否定された。1例（症例番号10132-0019、6mg/m²）では、6mg/m²の3回目投与後に本剤との因果関係が否定されない「感染」により死亡した。「感染」により死亡した症例の経過は、3回目の本剤投与日に「発熱」、「好中球減少」、投与12時間後に「心房細動」、投与翌日に「発疹」及び血液培養で細菌が検出され、投与12日後に「感染（グラム陰性敗血症）」で死亡した。「発熱」、「好中球減少」、「発疹」については本剤との因果関係が否定されたが、「心房細動」及び死亡原因となった「感染」と、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31日以降に死亡した症例は31例で、死亡原因は、原疾患の悪化29例、中枢神経系ヘルペス感染及び原疾患の悪化による症例1例（本剤との因果関係なし）、感染1例（症例番号10138-0015、9mg/m²）であった。感染で死亡した症例は、本剤の2回目投与18日後に「発熱」、「悪寒」を発現し、また「遷延好中球減少症」が遷延しており抗生物質とG-CSF投与を開始されたが、投与53日後に「感染」により死亡した。これらの有害事象と本剤との因果関係は否定できないとされた。

例、女性9例、であった。病期は、寛解導入不応例1例、第1再発期15例、第2再発期2例、第3再発期1例、第5再発期1例であった。FAB分類では、M0:2例、M1:1例、M2:6例、M3:1例、M4:7例、M4E0:1例、M5:2例であった。染色体異常による予後分類では、予後良好群1例、予後中間群6例、予後不良群3例、未実施10例であった（機構注；染色体異常と予後判定の関係については照会中である）。PSは、0が12例、1が7例、2が1例であった。

登録症例の内訳は、6mg/m²群6例、7.5mg/m²群3例、9mg/m²群11例であった。症例検討委員会において被験薬が投与された20症例全てが適格例であり、安全性及び有効性の解析対象と判断されたが、9mg/m²の1例（被験者識別コード：1-008）は「不完全例」と判断された（本剤の初回投与当日に重篤な有害事象として肺出血が出現し、死亡したため、本症例は有効性の評価データが存在しないことを理由に、症例検討委員会において不完全例と判断された）。

以上より安全性評価対象は20例、有効性評価対象は20例（1-008は不完全例）とされた。投与量の増量経過は以下のとおりであった。

投与量群 (mg/m ²)	被験者識別コード	NCI Grade* 最高値	結果
6	1-001	2	Grade 3 を超える非血液毒性は 3 例ともみられなかったことから、9 mg/m ² に移行
	1-002	2	
	1-003	1	
9	1-004	3	3 例中 2 例に Grade 3 の非血液毒性がみられたため、9 mg/m ² を 3 例追加
	1-005	3	
	1-006	2	
9	1-007	2	2 例目（1-008）に重篤な有害事象（肺出血による死亡）が発現したため、一時登録を中断、6 mg/m ² から再開
	1-008	4	
6	1-009	2	3 例中 1 例に Grade 3 の非血液毒性がみられた。最初の 3 例と合わせて、6 例中 1 例に Grade 3 の非血液毒性がみられたのみであったことから、中間用量の 7.5 mg/m ² に移行
	1-010	1	
	1-011	3	
7.5	1-012	2	Grade 3 を超える非血液毒性は 3 例ともみられなかったことから、9mg/m ² に移行
	1-013	1	
	1-014	2	
9	1-015	2	6 例中 2 例に Grade 3 の非血液毒性がみられたが、9 mg/m ² は忍容性ありと判断
	1-016	2	
	1-017	2	
	1-018	3	
	1-019	2	
	1-020	3	

1-008については、本剤投与7時間後に心肺停止となっているのを発見され、9時間後に死亡した。剖検の結果、肺出血による死亡であるとされた。これを受け、症例登録が一時中断され、効果安全性評価委員会が開催された。効果安全性評価委員会での検討の結果、登録時の適格性に問題がなく、本症例は本剤投与前日まで肺炎を併発しており全身状態が

低下していたことが予想されるとして、本治験の中止の必要はないと判断された。また、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、6 mg/m²投与群より症例登録の再開が成されたものである。

有効性・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）にわけて行われ、パート3では、CR又はCRp（complete remission with incomplete platelet recovery）の症例については、CR又はCRp持続期間の18カ月間追跡調査及び再発又は死亡までの6カ月毎の追跡調査を、無効例については、3カ月毎の追跡調査を行うとされたが、治験期間とされたのはパート1のみである。本試験の有効性・安全性の情報は全てパート1のみの情報である。

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CR又はCRpとなった症例は、15日間の間隔をあけたのち寛解後療法の施行を可能とされた。

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 version 2.0に基づき有害事象が評価された。なお、同一症例で同一有害事象が複数回発現した場合には、よりGradeの高い事象のみが集計された。

全ての症例に有害事象が発現した（空欄は0例。括弧内は因果関係が否定できない有害事象数）。その内訳は以下のとおりである。

	6mg/m ² (6例)	7.5mg/m ² (3例)	9mg/m ² (11例)		6mg/m ² (6例)	7.5mg/m ² (3例)	9mg/m ² (11例)
搔痒	1		1(1)	心電図異常	1(1)		
爪囲炎			1(1)	高血圧	2(2)	1(1)	
発疹	1		1(1)	低血圧	1(1)		1(1)
皮下出血			2(2)	心筋虚血	1(1)		
毛包炎	1(1)		1(1)	心室性不整脈	1(1)		
蕁麻疹	1			心房性不整脈	1(1)		
関節痛	1(1)			頻脈	3(3)	2(2)	2(2)
筋痛	1(1)		2(2)	血腫			1(1)
めまい		1(1)	2(1)	潮紅			1
音声障害	1(1)			咽頭炎	2(2)		2(2)
知覚減退	1(1)			咳	1(1)	1(1)	2(2)
不眠		1(1)		呼吸困難			1(1)
しゃっくり			2(2)	喉頭炎	1(1)		
メレナ			1(1)	低酸素症		1(1)	
胃炎	1(1)			肺出血			1(1)
胃腸粘膜変色		1(1)		鼻出血	3(3)	1(1)	3(3)
下痢	1(1)	1(1)	2(2)	貧血	5(5)	2(2)	10(10)
口内炎	2(2)		2(2)	リンパ球減少	6(6)	3(3)	9(9)
歯周破壊			1(1)	白血球減少	6(6)	3(3)	10(10)
歯肉出血			1(1)	顆粒球減少	5(5)	3(3)	8(8)
食欲不振	4(4)	1(1)	8(8)	APTT延長		1(1)	6(6)
潰瘍性口内炎			1(1)	プロトンポン		1(1)	1(1)

吐血		1(1)		減少				
便秘	1(1)	1(1)	1(1)	血腫				1(1)
嘔気	4(4)	3(3)	9(9)	血小板減少	6(6)	3(3)		10(10)
嘔吐	3(3)	3(3)	6(6)	フィブリノーゲン増加	1(1)	2(2)		
ビリルビン血症	3(3)	1	2(2)	紫斑	3(3)			2(2)
γ GTP 上昇	2(2)			線維素溶解現象亢進	2(2)	3(3)		6(6)
GOT 上昇	4(4)	3(3)	9(9)	皮下出血		1(1)		1(1)
GPT 上昇	2(2)	3(2)	8(8)	血尿				1(1)
LDH 上昇	6(5)	3(3)	8(7)	膣出血	1(1)			
NPN 上昇*		1(1)	1(1)	ほてり				1(1)
ALP 上昇	1(1)	3(2)	4(4)	アレルギー反応	1	1		
高カルシウム血症	1(1)			悪寒	4(4)	1(1)		6(6)
高トリグリセリド血症	2(2)			顔面浮腫				1(1)
高血糖	5(3)	2(1)	7(3)	胸痛				1(1)
体重減少		1(1)	2(1)	倦怠感	3(3)	2(2)		7(7)
体重増加			2(1)	頭痛	4(4)	2(2)		3(3)
低アルブミン血症	3(3)	2(2)	3(3)	発熱	5(5)	3(3)		10(10)
低カリウム血症	3(1)	2	2(1)	腹痛	1(1)	1(1)		1(1)
低カルシウム血症	3(1)	2(1)	5(5)	腹部腫脹				1(1)
低ナトリウム血症	2(1)		1(1)	注射部腫脹				1(1)
低リン酸血症	2(2)	2(2)		モニリア症				1(1)
低蛋白血症	1(1)	2(2)	2(2)	感染	5(5)	3(3)		6(6)
浮腫		1(1)		単純疱疹	1(1)	1(1)		

*NPN上昇は、症例報告書では「クレアチニン上昇」と記載されていた。

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。
パート1では、血液毒性は以下のとおりであった。

器官別大分類 ^a 基本語	6mg/m ² , n=6		7.5mg/m ² , n=3		9mg/m ² , n=11		全体, n=20	
	G3+G4	G1-G4	G3+G4	G1-G4	G3+G4 (%)	G1-G4 (%)	G3+G4 (%)	G1-G4 (%)
有害事象発現症例数	6	6	3	3	10 (91)	10 (91)	19 (95)	19 (95)
赤血球障害	4	5	1	2	8 (73)	10 (91)	13 (65)	17 (85)
貧血	4	5	1	2	8 (73)	10 (91)	13 (65)	17 (85)
白血球・網内系障害	6	6	3	3	10 (91)	10 (91)	19 (95)	19 (95)
リンパ球減少	5	6	2	3	5 (45)	9 (82)	12 (60)	18 (90)
白血球減少 (症)	6	6	3	3	10 (91)	10 (91)	19 (95)	19 (95)
顆粒球減少 (症)	5	5	3	3	8 (73)	8 (73)	16 (80)	16 (80)
血小板・出血疑血障害	6	6	3	3	10 (91)	10 (91)	19 (95)	19 (95)
血小板減少 (症)	6	6	3	3	10 (91)	10 (91)	19 (95)	19 (95)

好中球数の500/μL以上に回復するまでの期間の中央値は27.5日 (G-CSFが用いられた症例は1例) (機構注:好中球数の500/μL以下となった19例のみを対象として解析された)、

血小板の25,000/ μ L以上に回復するまでの期間の中央値は12日（機構注：血小板回復日数については、機構における審査の概要参照）であったとされた。

Grade 3以上の非血液毒性は、食欲不振3例、嘔気2例、嘔吐1例、GOT上昇1例、GPT上昇2例、高血糖3例、低カリウム血症1例、肺出血1例、アレルギー反応1例、発熱1例、感染1例であった。

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。

初回投与時に発現頻度10%以上で発現したものは、以下のとおりであった。初回投与時に点滴関連毒性が見られた症例数は20例全例であった。

有害事象	例数	有害事象	例数
発熱	16例	低カルシウム血症	4例
嘔気	12例	頭痛	4例
悪寒	11例	GOT上昇	3例
嘔吐	7例	低アルブミン血症	3例
頻脈	7例	高血圧	2例
食欲不振	7例	低血圧	2例
倦怠感	6例	貧血	3例
リンパ球減少	5例	繊維素溶解現象亢進	2例
白血球減少（症）	4例	GPT上昇	2例
血小板減少（症）	4例	LDH上昇	2例

Grade 3又は4の点滴投与関連毒性は、血小板減少（症）（4例）、白血球減少（症）（4例）、食欲不振（3例）、嘔気（2例）、貧血（2例）、リンパ球減少（2例）、嘔吐（1例）、肺出血（1例）、顆粒球減少（1例）、発熱（1例）、血清GOT上昇（1例）、血清GPT上昇（1例）であった。

2回目投与時には、13例中12例で点滴関連毒性が見られた。発現頻度10%以上で発現したものは、発熱（8例）、嘔気（5例）、嘔吐（5例）、頻脈（4例）、悪寒（3例）、頭痛（3例）、LDH上昇（2例）であった。Grade 3又は4の点滴投与関連毒性は、貧血（1例）及び白血球減少（症）（1例）であった。

パート1での粘膜炎または口内炎に関連する有害事象は、20例中11例に発現した（6mg/m²群で6例中6例、7.5mg/m²群で3例中1例、9mg/m²群で11例中4例）。このうち、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

パート1での感染に関連する有害事象は、20例中17例に発現した（6mg/m²群で6例中6例、7.5mg/m²群で3例中3例、9mg/m²群で11例中8例）。このうち、Grade 3以上の有害事象は、感染が1例（6mg/m²群で1例）であった。

パート1での出血に関連する有害事象は、20例中、15例に発現した（6mg/m²群で6例中5例、7.5mg/m²群で3例中2例、9mg/m²群で11例中8例）。このうち、Grade 3以上の有害事象は、肺出血が1例（9mg/m²群）であった。

パート1での肝毒性に関連する有害事象は、20例中、18例に発現した（6mg/m²群で6例

中6例、7.5mg/m²群で3例中3例、9mg/m²群で11例中9例)。このうち、Grade 3以上の有害事象は、GOT上昇1例(9mg/m²群)、GPT上昇2例(7.5mg/m²群及び9mg/m²群)、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。

重篤な有害事象と判定されたものは2件で、「感染」(1-009、6mg/m²群の初回投与期間)及び「アレルギー反応」(1-014、7.5mg/m²群の初回投与期間)であった。「感染」については、本剤との因果関係は否定できないとされた。

治験の中止例は以下のとおりであった。

投与量群	6mg/m ²	7.5mg/m ²	9mg/m ²	全体
その他の医学的事象	0	0	2	2
不十分な効果・有効性	3	0	3	6
有害事象	0	1	1	2
小計	3	1	6	10

(症例数)

本剤の2回目の投与を受けたのは13例で、2回目投与を受けなかった7例の理由は、原疾患の悪化が3例、有害事象が2例、その他の医学的事象が2例であった。投与量群別では、6mg/m²群で6例中1例(原疾患の悪化)、7.5mg/m²群で3例中1例(Grade 3のGPT上昇及びGrade 2のGOT上昇)、9mg/m²群で11例中5例(原疾患の悪化2例、肺出血1例、その他の医学的事象2例)であった。9mg/m²群の「その他の医学的事象」とは、中枢神経系浸潤の疑いが否定できなくなった1例と、本剤を2回投与した場合に感染症のコントロールが不能となる恐れがあると判断された1例であった。

また、2回目の投与をうけた13例のうち、3例で最終観察期間が予定された28日(パート2)より短かった(原因は原疾患の悪化による。)

本剤最終投与日から30日以内に死亡した症例は2例であった。

被験者識別コード	年齢(歳)	性別	投与量群(mg/m ²)	初回投与からの日数(日目) ^a	有害事象	因果関係
初回投与						
1-008	67	男性	9	1	肺出血	関連性ないともいえない
1-018 ^b	46	女性	9	22	肺炎	関連なし

1-008は、67歳男性で、初回再発例に対して本剤を投与された。本剤投与後にGrade 2の発熱(39.5度)と悪寒を認めた。7時間後に心肺停止となっているところを発見され、心肺蘇生を行うも回復せず、9時間後に死亡した。剖検の結果、死因は肺出血であった。

1-018では、本剤投与後に、原疾患増悪のため治験を中止し、後治療の化学療法開始後に肺炎が出現したものであるとして、本剤と肺炎との因果関係はないとされた。

最終投与後31日以降に死亡した症例は14例で（転院した死亡理由不明の1例を除く）、全例で本剤と死亡の因果関係はなしとされた。

有効性の評価は、以下の結果であった。

パート1の終了時に抗腫瘍効果を判定した。CRは、①末梢血中芽球消失、②骨髄中芽球が5%以下、③ヘモグロビン9g/dL以上、④ANC 1,500/ μ L以上、⑤血小板100,000/ μ L以上、⑥赤血球輸血及び血小板輸血に依存しない、⑦髄外白血病を認めない、の全てを満たす場合と定義され、これらのうち⑤のみ満たさない場合をCRpと定義された。

9 mg/m²を2回投与した2例でCRが認められたが、CRpは認められなかった。

また、パート1の終了時にCR又はCRp基準を満たさないものの、末梢血中又は骨髄中に芽球が認められない症例（骨髄中は5%以下）（芽球消失例）は、9mg/m²で認められたCR（2例）の他、6 mg/m²群1例、7.5 mg/m²群2例、9 mg/m²群2例の計5例に認められた。

CR例の患者背景は、51歳男性・M3・予後中間群（初診時）・第3再発期にトレチノインによる寛解導入療法行うも非寛解（症例番号1-004）の症例、及び、40歳男性・M4・予後中間群（初診時）・第1再発（症例番号1-016）であった。CR例の、寛解後療法については現在照会中である。

芽球消失例の患者背景については66歳女性・M4・予後中間群（初診時）・第1再発期に化学療法行うも非寛解（症例番号1-001）、35歳男性・M4・予後中間群（初診時・スクリーニング時）・第1再発期に化学療法行うも非寛解（症例番号1-012）、63歳男性・M4・予後中間群（初診時・スクリーニング時）・第2再発期に化学療法行うも非寛解（症例番号1-013）、63歳男性・M4・予後分類不明・第5再発期に化学療法行うも非寛解（症例番号1-017）、65歳男性・M1・予後中間群（初診時）・第1再発（症例番号1-019）であった。

CRになった2例のCR達成日は1-004で45日目、1-016で57日目であった。1-016はCR達成日から104日後に再発が確認されたが、1-004は再発及び死亡は確認されておらず、無再発生存が確認された観察期間は930日以上であった。

全生存期間の中央値は305日であった。

本剤を投与された適格例20例中19例について、投与開始前、投与開始3時間後及び6時間後に末梢血を採血し、単核細胞表面のCD33抗原部位への飽和度を測定した結果、9 mg/m²でもっとも高い飽和度（平均値93.3%（77.9~100%））であった。

3) 海外第II相臨床試験（添付資料ト-3、試験番号201）

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、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■■月に米国の14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6カ月以上の症例、②年齢18歳以上、③PSが0~2、であった。

用法・用量は、9mg/m²の2時間静脈内投与を、最高で3回行うとされた。本剤の各投与に先立ち、全ての被験者にアセトアミノフェンの経口投与及び塩酸ジフェンヒドラミン

50mg/body を本剤投与前に行い、アセトアミノフェンの経口投与は、初回のアセトアミノフェン投与後約4時後、8時間後に追加投与するとされた。

本剤の2回目の投与を受ける基準は、「初回投与による非血液毒性の回復、コントロール不能な感染症がない、疾患悪化がない、カリケアマイシン又は hp67.6 に対する抗体がない、初回投与後14日間～28日間後である」場合とされた。3回目投与を受ける基準は、19■■年■■月■■日改訂により追加された基準で、「2回目投与によってもCR又はCRpに至らない、2回目投与のための基準を満たしている、骨髄中の芽球数が50%未満である、骨髄の細胞密度が15%以上」とされた。

本試験時の治験開始時目標症例数は55例と計画された。スクリーニングを受けた症例は139例であったが、84例が試験に組み入れられ本剤を1回以上投与され、安全性・有効性の評価対象とされた（機構注：本試験に再登録された症例数が8例あり、最初の登録と別の症例番号として投与された）。

患者背景は、年齢の平均値51.9歳（22～82歳）、性別：男性43例、女性41例、であった。初診時FAB分類は79例で判定され、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例であった。染色体異常による予後分類では61例で判定され（初診時）、予後良好群1例、予後中間群37例、予後不良群23例、であった（染色体異常と予後判定の関係は照会中である）。

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、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に相当する症例は、30日間の間隔をあげたのち、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/m²を5日間とエトポシド100mg/m²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。

評価症例数の内訳を以下に示す。

内 訳	登録症例数 n=84
パート1	
初回投与を受けた症例	84
2回目投与を受けた症例	66
3回目投与を受けた症例	2
パート1で死亡した症例	11
パート2	
6カ月間の追跡症例	73
パート2で死亡した症例	35
パート3	
18カ月間の追跡症例	38
パート3で死亡した症例	22
18カ月間の追跡を終了した症例	16

有効性の評価は、パート1、パート2での抗腫瘍効果により行った。CRは、①末梢血中

芽球消失、②骨髓中芽球が5%以下、③ヘモグロビン9g/dL以上、④ANC 1,500/ μ L以上、⑤血小板100,000/ μ L以上、⑥赤血球輸血及び血小板輸血に依存しない、の全てを満たす場合を完全寛解（Complete Response: CR）と定義され、これらのうち⑤のみ満たさない場合をCRpと定義された。

CRは14例（17%）、CRpは13例（15%）に認められた。年齢別では、以下のとおりであった。

抗腫瘍効果		CR	CRp	OR (CR+CRp)
年齢別				
60歳以上 (n=29)	症例数 (%)	5 (17%)	3 (10%)	8 (28%)
	95%信頼区間	6-36%	2-27%	13-47%
60歳未満 (n=55)	症例数 (%)	9 (16%)	10 (18%)	19 (35%)
	95%信頼区間	8-29%	9-31%	22-49%

全生存期間中央値は5.3カ月であった（20■年■月■日時点。機構はこの時点よりも後に情報の集積があれば提出するように求めている）。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7.2カ月（CR例のみでは7.3カ月、CRp例では7.2カ月）。また、60歳以上のCR5例及びCRp3例の無再発生存期間の中央値は5.1カ月であった。

CR14例中、5例が同種造血幹細胞移植、4例が自家造血幹細胞移植、4例が化学療法、CRp13例中、6例が同種造血幹細胞移植、2例が自家造血幹細胞移植、2例が化学療法を寛解後療法として施行された。なお、CR1例、CRp3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。

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
腹部腫脹	11例 13%	ビリルビン血症	13例 15%
腹痛	40例 48%	脱水	8例 10%
無力症	48例 57%	浮腫	10例 12%
背部痛	24例 29%	高血糖	10例 12%
蜂巣炎	9例 11%	低カルシウム血症	10例 12%
悪寒	67例 80%	低カリウム血症	31例 37%
顔面浮腫	8例 10%	低マグネシウム血症	12例 14%
発熱	69例 82%	低リン酸血症	13例 15%
頭痛	47例 56%	乳酸脱水素酵素増加	11例 13%
感染	8例 10%	末梢性浮腫	19例 23%
好中球減少性発熱	24例 29%	関節痛	12例 14%

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%	膿出血	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 ^a	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。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 ^a	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10mg/ m²を5日間とエトポシド100mg/m²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)
		症例数 (%)	95%信頼区間			
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 ^a	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) ^a	治験薬との関連性 ^b
20268-0006 ^c	抵抗性の敗血症性ショック	20	関連なし
20273-0001 ^c	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 ^c	発熱	13	否定できない
20284-0004 ^c	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 ^c	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 ^a
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10 mg/m²を5日間とエトポシド100mg/m²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。CR8例中4例が化学療法、CRp12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。CR4例、CRp6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CR6例及びCRp4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 ^a 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か

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 ^a
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/m²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CRp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、CRpに達した被験者又は骨髄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、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、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
	M6	0	0	1
FAB分類（スクリーニング時）	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/ μ L 以下となった。）、500/ μ 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/ μ 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/ μ 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/ μ 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、帯状疱疹 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、喀血 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、 γ 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, 11th 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。

i) 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/m² 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 α 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 ヶ月未満、6～12 ヶ月未満 12 ヶ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/m²/日の5日間、400mg/m²/日の5日間、3g/m²×2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/m²×2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/m²/日群では24%、400mg/m²/日群では29%、3g/m²×2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、EMA 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、EMA 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 率が臨床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 EMA の指摘は極めて適切であると考えます。

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 EMA 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

一般の申請用法・用量は、1 回量は 9mg/m² で、これを少なくとも 14 日間の投与間隔において最大 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/m² 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

i) 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 率で比較するべきであることを、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 率で比較する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%無再発生存期間で見れば、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 μ 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。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* の) 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/m² 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る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/m² 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/m² 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/m² 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 ¹³¹I で標識した薬剤 (¹³¹I -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、¹³¹I - 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 ¹³¹I - 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にこの 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/m²) におけるラット正常体温及び単回投与毒性試験 (0.5mg/m²) 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する。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、そのような症例はい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する。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する。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する。

これらについては警告欄で注意喚起する必要があるとする。

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/ μ 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/ μ 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るため、本剤の使用を専門医に限定する必要があると判断し、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態を確保できる施設、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、本剤を単剤で使用する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/ μ 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/ μ 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/ μ L までであり、30,000/ μ 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/ μ 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高いと考える。

更に、機構はシタラピ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考え。

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 CR_p 例の転帰調査）を行うことが必要であると考え。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する必要があると考え。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考え。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 陽性と診断するのかについても明らかにする必要があると考え、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考え、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考える。

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援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、及び本剤が救済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、「骨髓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）。骨髓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。」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（シタラビン大量療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者
 - (2) 高齢者（60 歳以上の初回再発患者）
 - (3) 再発を 2 回以上繰り返す患者
 - (4) 同種造血幹細胞移植後の再発患者（「警告」の項参照）
 - (5) 急性前骨髄球性白血病患者で、再寛解導入療法（トレチノイン療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される患者
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/m² で、これを少なくとも 14 日間の投与間隔において最大 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/m² 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 INT-2 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/m² 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/m² 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/ μ L 未満が 10 例、20,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 未満が 4 例、50,000/ μ 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ないと判断し、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/ μ 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/ μ 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/ μ 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考え。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/ μ 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/ μ 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的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/ μ 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。市販後に関しては、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考えた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考えられる。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、医療現場ヘ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に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 ではリポ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 ～ \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 ～ \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 ～ \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。

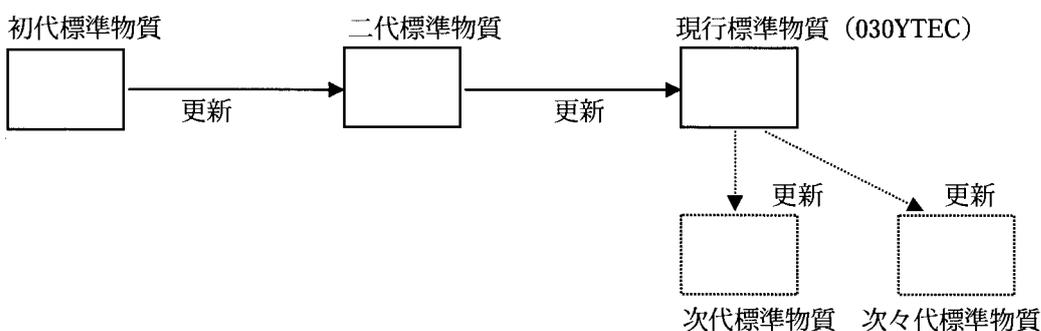
(3) 標準物質について

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/m²（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體、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 μ 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/m²（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/ μ 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（シタラビン大量療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者
 - (2) 高齢者（60 歳以上の初回再発患者）
 - (3) 再発を 2 回以上繰り返す患者
 - (4) 同種造血幹細胞移植後の再発患者（「警告」の項参照）
 - (5) 急性前骨髄球性白血病患者で、再寛解導入療法（トレチノイン療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される患者
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。

【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 μm 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ライド製等）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い。

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したことであった。

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℃60%RH	40℃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 ² 群及び 9mg/m ² 群)	GPT 上昇 3 例 (7.5mg/m ² 群 1 例及び 9mg/m ² 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 ^a
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 ^a
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。