

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- $\gamma$ -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 $^3\text{H}$ 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- $\gamma$ -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- $\gamma$ -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、 $^3\text{H}$ 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- $\gamma$ -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  $\text{IC}_{50}$ 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 $\mu\text{g}$  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

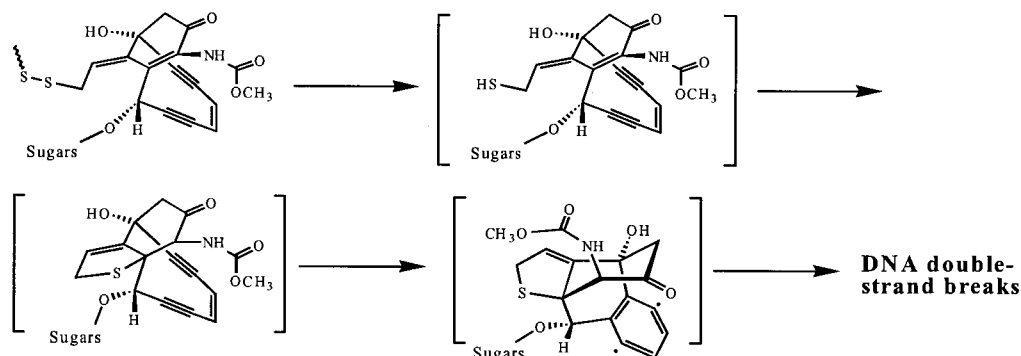


図 カリケアマイシンの活性体への変換反応

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)

5 $\mu$ g/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 $^{\circ}$ 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 15~20 $\mu$ mol/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。

#### ② $\gamma$ -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)

$\gamma$ -カリケアマイシンにグルタチオンを付加した誘導体 ( $\gamma$ -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。 $\gamma$ -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 $\gamma$ -カリケアマイシン及び $\gamma$ -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 [ $^3$ H]チミジンの取り込み量から細胞増殖を測定し、各薬剤の IC<sub>50</sub> を算出した。

$\gamma$ -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  $\gamma$ -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 $\gamma$ -カリケ

アマイシンと同程度であった。

表  $\gamma$ -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 (IC<sub>50</sub> ng/mL)

細胞	曝露条件	$\gamma$ -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 $\gamma$ -カリケアマイシン	$\gamma$ -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： $\gamma$ -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、 $\gamma$ -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 $\gamma$ -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 $\gamma$ -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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 <sub>50</sub> ( $\mu$ g protein/mL)	巨核球コロニー IC <sub>50</sub> ( $\mu$ 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 $\mu$ 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/m<sup>2</sup> (500µg/kg カリケアマイシン当量) 及び 102mg protein/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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髄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ィールからは、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髄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/m<sup>2</sup> 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 の遊離型カリケアマ

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  $^3\text{H}$  標識した本薬（以下、 $^3\text{H}$  CMA-676）をそれぞれ 11.2 又は 16.0mg protein/m<sup>2</sup>（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<sub>max</sub>）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<sub>1/2</sub>）はそれぞれ 95hr 及び 66hr、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC<sub>inf</sub>）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<sub>max</sub> はそれぞれ 1.62µg eq/mL 及び 1.54µg eq/mL、t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 119hr 及び 162hr、AUC<sub>inf</sub> 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 $^3\text{H}$ 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/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>）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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は用量依存的に増加し、t<sub>1/2</sub> 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 $\mu$ g eq/mL) は、総カリケアマイシン誘導体の  $C_{max}$  (1.31 $\mu$ 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/m<sup>2</sup> (カリケアマイシン誘導体 B として 30 $\mu$ 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/m<sup>2</sup>、カリケアマイシン誘導体 B として 3、10 又は 30 $\mu$ g/kg) 又は hP67.6 (8.4mg protein/m<sup>2</sup>) 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 $\mu$ g eq/mL) は、総カリケアマイシン誘導体の  $C_{max}$  (0.491 $\mu$ 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>、カリケアマイシン誘導体 B として 15 $\mu$ g/kg) 又は申請製剤 (1.92、5.88 又は 17.76mg protein/m<sup>2</sup>、カリケアマイシン誘導体 B として 5、15 又は 45 $\mu$ 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 $\mu$ g eq·hr/mL) は、初回投与後の血漿中 hP67.6 濃度の  $AUC_{inf}$  (332~3986 $\mu$ 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 [<sup>3</sup>H]CMA-676 を 9.1mg protein/m<sup>2</sup> (カリケアマイシン誘導体 B として 29.5 $\mu$ 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/m<sup>2</sup>) 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 (7~14 $\mu$ mol/mL) 又はカリケアマイシン誘導体 B (6~12 $\mu$ mol/mL) を NADPH 存在下、37°C 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 (14 $\mu$ mol/mL) 又はカリケアマイシン誘導体 B (12 $\mu$ mol/mL) を NADPH 存在下、37°C 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 $\times$ 10<sup>7</sup> 細胞/mL) とカリケアマイシン誘導体 A (10 $\mu$ mol/mL) を 37°C 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 $\times$ 10<sup>6</sup> 細胞/mL) とカリケアマイシン誘導体 A (10 $\mu$ mol/mL) を 37°C 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<sup>3</sup>H]CMA-676 を 9.1mg protein/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> はそれぞれ 1837、2497、3248ng/mL、AUC<sub>inf</sub> はそれぞれ 67.1、108.7、133.4mg・hr/L であり、投与量と C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> との間には正の相関がみられた。初回投与後における t<sub>1/2</sub> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> を 2 回投与された症例 (10132-107) において、6mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> はそれぞれ 3132±2325ng/mL 及び 3831±1357 ng/mL であった。また、AUC<sub>inf</sub> 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<sub>1/2</sub> 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<sub>max</sub> はそれぞれ 81±87ng/mL 及び 83±35ng/mL、AUC<sub>inf</sub> はそれぞれ 2.50±1.87mg·h/L 及び 5.15±3.80mg·h/L、t<sub>1/2</sub> 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<sub>inf</sub> 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<sub>inf</sub> は、総カリケアマイシン誘導体の AUC<sub>inf</sub> 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/m<sup>2</sup> 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<sub>inf</sub> 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<sub>inf</sub> 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<sub>z</sub> 及び V<sub>ss</sub>) 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<sub>max</sub> はそれぞれ 89±41ng/mL 及び 105±51ng/mL であり、AUC<sub>inf</sub> 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<sub>inf</sub> は、総カリケアマイシン誘導体の AUC<sub>inf</sub> 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/m<sup>2</sup> 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<sub>1/2</sub> は

それぞれ  $53 \pm 29$ hr、 $36 \pm 29$ hr 及び  $121 \pm 161$ 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  $104.42 \pm 98.82$ mg·h/L 及び  $206.06 \pm 161.96$ 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  $81 \pm 41$  ng/mL 及び  $95 \pm 41$ ng/mL、 $AUC_{inf}$  はそれぞれ  $2.46 \pm 2.00$ mg·h/L 及び  $5.14 \pm 3.93$ 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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<sub>1/2</sub> (平均値) がそれぞれ 51、24 及び 170hr であり、t<sub>1/2</sub> 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前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<sub>inf</sub> は 3.27mg·h/L、非結合カリケアマイシン誘導体の AUC<sub>inf</sub> 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/m<sup>2</sup> を 3 回投与後に寛解が得られたものの、後に再発し 6mg/m<sup>2</sup> 群に再登録された症例であった。本症例で 6mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>を 6 サイクル投与時の C<sub>max</sub> は、初回投与時の C<sub>max</sub> 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<sup>3</sup>H]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<sup>3</sup>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9mg/m<sup>2</sup>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<sub>max</sub>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<sub>1/2</sub>（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/ $\mu$ L以上、絶対好中球数500/ $\mu$ 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/m<sup>2</sup>群として、0.25、0.5、1、2、4mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>群が追加された。また、6mg/m<sup>2</sup>群でGrade 4の低血圧が認められたため、4mg/m<sup>2</sup>群と6mg/m<sup>2</sup>群の中間用量である5mg/m<sup>2</sup>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イ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/m<sup>2</sup>（4例）、0.5mg/m<sup>2</sup>（3例）、1mg/m<sup>2</sup>（4例）、2mg/m<sup>2</sup>（3例）、4mg/m<sup>2</sup>（6例）、5mg/m<sup>2</sup>（6例）、6mg/m<sup>2</sup>（8例）、9mg/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>の1例は6mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>で高い数値であったこと（それぞれ90.7%及び69.2%）、③9mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>未満では10例中4例（40%）、4mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>未満では4例中3例（75%）、4mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>未満では5例中5例（100%）、4mg/m<sup>2</sup>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<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	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 <sup>2</sup> ), 症例数 (%) <sup>a</sup>							
	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 <sup>b</sup>	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<sup>a</sup>

有害事象	投与量 (mg/m <sup>2</sup> ), 症例数 (%) <sup>a</sup>			
	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 <sup>b</sup>	<b>34 (83)</b>	<b>18 (72)</b>	<b>10 (83)</b>	<b>36 (88)</b>
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<sup>a</sup>

投与量 (mg/m <sup>2</sup> ), 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 <sup>b</sup>	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/m<sup>2</sup>群：1例、9mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>群1例、1mg/m<sup>2</sup>群1例、5mg/m<sup>2</sup>群4例、6mg/m<sup>2</sup>群3例、9mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>）では、6mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>）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。

有効性の評価は、本剤の最終投与後28日後に判定され、①末梢血中芽球消失、②骨髓中芽球が5%以下、③骨髓が正常細胞で構成、④ヘモグロビン9 g/dL以上、⑤ANC 1,500/ $\mu$ L以上、⑥血小板100,000/ $\mu$ L以上、⑦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) として、CRと無再発生存期間を検討した。

有効性については、以下のとおりであった。41例中2例 (1mg/m<sup>2</sup>及び4mg/m<sup>2</sup>) がCRとなった (10132-0007、10132-0012)。症例番号10132-0007は、42歳男性・第3再発の症例で、1mg/m<sup>2</sup>投与群であった。本剤最終投与 (3回目の投与) 後8日後にCRとなり、以降140日間寛解が持続した。症例番号10132-0012は、28歳男性・第1再発 (同種造血幹細胞移植後) の症例で、4mg/m<sup>2</sup>投与群であった。本剤最終投与 (3回目の投与) 後35日後にCRとなり、以降214日間寛解が持続した。この2例における寛解後療法の内容は申請者に照会中である。

7例で、CR基準を満たさないものの、末梢血並びに骨髓中の芽球が消失した (5mg/m<sup>2</sup> (1/6例)、6mg/m<sup>2</sup> (2/8例)、9mg/m<sup>2</sup> (4/7例) であった)。内、1例 (10132-0107) は、10132-0007と同一症例であり、10132-0007が再発後に再登録された症例で、6mg/m<sup>2</sup>投与の第1回目を受けたのち芽球の消失が見られた。この症例は、第2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見られたため、3回目の投与はおこなわれなかった。

## 2) 国内第 I / II 相臨床試験 (添付資料ト - 2、試験番号 103)

CD33陽性の再発又は難治性のAML患者を対象として、本剤投与後の安全性、有効性及び薬物動態を検討する第 I / II 相試験が19■■年■■月～20■■年■■月に■■■■■■■■■■、他4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 (骨髓移植後再発も含む。骨髓移植後再発の場合は、血小板数20,000/ $\mu$ L以上、絶対好中球数500/ $\mu$ L以上である症例) ②年齢18歳以上70歳以下、③PSが2以下であった。

用法・用量は、初回投与量は6mg/m<sup>2</sup>群とされ、当初の計画では、6 mg/m<sup>2</sup>と9 mg/m<sup>2</sup>の忍容性評価を行うこととしたが、9 mg/m<sup>2</sup>の5例目にDLTに該当するGrade 4の肺出血が発現し死亡したため、再度、6mg/m<sup>2</sup>に移行後に調整用量である7.5mg/m<sup>2</sup>の忍容性を確認した上で9mg/m<sup>2</sup>まで増量し、忍容性の評価を行った。

投与量の2時間静脈内投与を行い、少なくとも14日間あけて、2回の投与を行うとされた。ただし、1回目の本剤投与後に発熱・悪寒・硬直を発現した場合、2回目の本剤投与は4時間まで延長を可とされた。本剤の各投与に先立ち、全ての患者にアセトアミノフェン及び塩酸ジフェンヒドラミンの経口投与が行われた。アセトアミノフェンは、初回のアセトアミノフェン投与後4時間目、8時間目に追加投与された。

本試験の治験開始時目標症例数は12～15例と計画された。スクリーニングを受けた症例は24例であったが、3例が選択・除外基準に抵触、1例が同意取得できなかったため、20例が試験に組み入れられた。患者背景は、年齢の平均値54.6歳 (34～68歳)、性別：男性11

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/m<sup>2</sup>群6例、7.5mg/m<sup>2</sup>群3例、9mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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 <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>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 <sup>2</sup> (6例)	7.5mg/m <sup>2</sup> (3例)	9mg/m <sup>2</sup> (11例)		6mg/m <sup>2</sup> (6例)	7.5mg/m <sup>2</sup> (3例)	9mg/m <sup>2</sup> (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 <sup>a</sup> 基本語	6mg/m <sup>2</sup> , n=6		7.5mg/m <sup>2</sup> , n=3		9mg/m <sup>2</sup> , n=11		全体, n=20	
	G3+G4	G1-G4	G3+G4	G1-G4	G3+G4 (%)	G1-G4 (%)	G3+G4 (%)	G1-G4 (%)
<b>有害事象発現症例数</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>10 (91)</b>	<b>10 (91)</b>	<b>19 (95)</b>	<b>19 (95)</b>
<b>赤血球障害</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>8 (73)</b>	<b>10 (91)</b>	<b>13 (65)</b>	<b>17 (85)</b>
貧血	4	5	1	2	8 (73)	10 (91)	13 (65)	17 (85)
<b>白血球・網内系障害</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>10 (91)</b>	<b>10 (91)</b>	<b>19 (95)</b>	<b>19 (95)</b>
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)
<b>血小板・出血疑血障害</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>10 (91)</b>	<b>10 (91)</b>	<b>19 (95)</b>	<b>19 (95)</b>
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/μL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/m<sup>2</sup>群で6例中6例、7.5mg/m<sup>2</sup>群で3例中1例、9mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>群で6例中6例、7.5mg/m<sup>2</sup>群で3例中3例、9mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>群で6例中5例、7.5mg/m<sup>2</sup>群で3例中2例、9mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>群で6例

中6例、7.5mg/m<sup>2</sup>群で3例中3例、9mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>群)、GPT上昇2例(7.5mg/m<sup>2</sup>群及び9mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>群の初回投与期間)及び「アレルギー反応」(1-014、7.5mg/m<sup>2</sup>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 <sup>2</sup>	7.5mg/m <sup>2</sup>	9mg/m <sup>2</sup>	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/m<sup>2</sup>群で6例中1例(原疾患の悪化)、7.5mg/m<sup>2</sup>群で3例中1例(Grade 3のGPT上昇及びGrade 2のGOT上昇)、9mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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 <sup>2</sup> )	初回投与からの日数(日目) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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/ $\mu$ L以上、⑤血小板100,000/ $\mu$ 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>で認められたCR（2例）の他、6 mg/m<sup>2</sup>群1例、7.5 mg/m<sup>2</sup>群2例、9 mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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日間の間隔をあけたのち、無治療または自家造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植、ミトキサントロン10mg/m<sup>2</sup>を5日間とエトポシド100mg/m<sup>2</sup>の5日間投与を1コース投与のいずれかを選択可能とされた。

評価症例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/ $\mu$ L以上、⑤血小板100,000/ $\mu$ 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％）、