

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る。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る。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ため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える。

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こと、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。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 tmax 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 tmax 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 tmax 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 tmax 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。

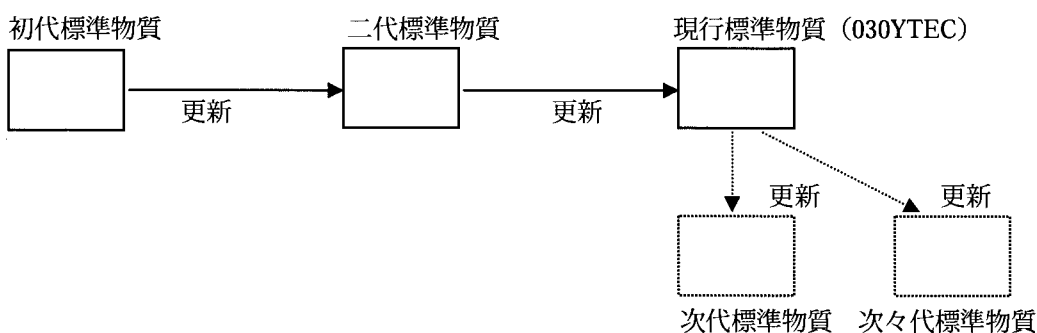
(3) 標準物質について

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する。



- ・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 10 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 μ m 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リド製等）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：血液毒性与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、血液毒性与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、血液毒性与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°C 60%RH	40°C 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。