

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

iii) 代謝

① *in vitro* 代謝 (添付資料へ-4~6)

ヒト肝ミクロソーム画分 (HLM) 中でカリケアマイシン誘導体 A (7~14µmol/mL) 又はカリケアマイシン誘導体 B (6~12µmol/mL) を NADPH 存在下、37°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 (14µmol/mL) 又はカリケアマイシン誘導体 B (12µmol/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 (2×10⁷ 細胞/mL) とカリケアマイシン誘導体 A (10µmol/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 (2.45×10⁶ 細胞/mL) とカリケアマイシン誘導体 A (10µmol/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-6~8)

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

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

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

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

iv) 排泄

①尿及び糞中排泄 (添付資料へー3)

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

②乳汁への移行性

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

2) ヒトにおける薬物動態

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

vi) 尿中代謝物の探索的検討 (参考資料へー1)

試験 201 の 3 例及び試験 203 の 1 例より採取した尿サンプル中の代謝物を同定したところ、全ての被験者からカリケアマイシン誘導体 A、M8 が検出され、また、カリケアマイシン誘導体 C (M6) とその誘導体 (M5、M7、M14) が検出された被験者も複数あった。M8 は化学構造が特定できていないが、M5、M6、M7 及び M14 はカリケアマイシンの抗腫瘍活性部位であるエンジン構造が失われている。エンジ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 $9\text{mg}/\text{m}^2$ 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十分な量の本薬を

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

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

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

2) 薬物動態に与える影響因子について

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

申請者より、以下の回答がなされた。

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

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

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

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

申請者より、以下の回答がなされた。

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

機構は、CD33 抗原を発現していない細胞に対しても本薬は殺細胞作用を示すことが薬理試験で確認されており、全身曝露量の増加に起因する副作用の発現は否定できないと考える。国内臨床試験（試験 103）において $9\text{mg}/\text{m}^2$ を初回投与前した際の 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 回目の投与前が行われていない理由が、初回投与前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。

本薬の初回投与前時において、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前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、投与前回数が本薬の CL に影響を及ぼすことが示唆されており、2 回目投与前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 回目投与前例に対しては、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 に影響するのかわから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前回数以外に見出されていないものの、CD33 抗原及びその定量法等、本薬の薬物

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

3) 本薬の代謝について

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

申請者より、以下の回答がなされた。

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

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

4) 代謝酵素と薬物相互作用について

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

申請者は、薬物相互作用に関する今後の検討計画はないと回答した。

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

申請者より、以下の回答がなされた。

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

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

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

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

申請者より、以下の回答がなされた。

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

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

機構は、回答を概ね了承した。

5) 抗体産生の影響について

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

て説明し、有効性及び安全性への影響について考察するよう求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

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

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

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

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

機構は、抗体産生の頻度、並びに抗体産生の程度と有効性については、疾患の背景因子が複雑であり、不明であると考え。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。この点については警告欄に記載し、注意喚起を行う必要があると判断した。米国 Wyeth 社より申請者が入手した情報より、2005 年 2 月 25 日時点において、米国第 I 相試験で認められた 2 例以外に、本薬の臨床試験及び市販後の臨床使用において抗体産生の症例報告はないと申請者は回答している（機構注：申請者は市販後の臨床使用において抗体測定を行った経験はないと述べている）。

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

申請者より、以下の回答がなされた。

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

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

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

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

6) 消化管障害と腸肝循環について

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

申請者より、以下の回答がなされた。

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

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

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

申請者より、以下の回答がなされた。

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

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

機構は、回答を了承した。

7) 蛋白結合について

機構は、カリケアマイシン誘導体の蛋白結合について説明するよう求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

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