

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と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、米国本社の記録では、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 ではリボ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（ $\blacksquare \sim \blacksquare$ 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「 $\blacksquare \sim \blacksquare$ 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「 $\blacksquare \sim \blacksquare$ ng（たん白質）/mL」と設定することについて了解したものの、市販後に力価（殺細胞活性）と有効性及び安全性の関係について更なる情報を収集し、殺細胞活性の規格値の妥当性を検討していく必要もあると考える（5）市販後の対応についての項 参照）。

(2) hP67.6 のセルバンクの管理について

機構は、WCB の管理試験項目、試験方法及び判定基準について説明がなされているものの、初回調製時及び更新時にどの試験を実施するのか規定されていなかったことから、初回調製時及び更新時の試験項目について説明を求めた。

申請者は、初回調製時には、生存率試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、

in vitro ウイルス試験、アイソザイム分析、DNA プロファイル試験及び DNA コピー数解析を実施し、更新時には、生存率試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、アイソザイム分析を実施すると回答し、機構はこれを了承した。

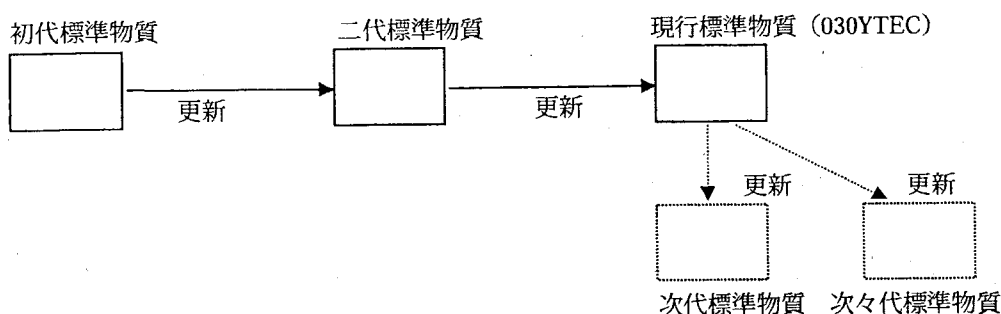
(3) 標準物質について

ゲムツズマブオゾガマイシン (CMA-676) 標準物質について

機構は、提出された資料で規定されている標準物質の規格及び試験方法は、現行の製剤の規格を準用して順次更新されるよう設定されており、初めに設定された標準物質と複数回更新された後の標準物質が同一であることを保証し難いと考えられることから、標準物質の位置付けを再考し、その規格設定を根本的に見直すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した（審査報告 (1) 口項参照）。

- ・これまで作成した標準物質の関係は以下のとおりであるが、今後の標準物質の更新には、現行標準物質を原器として用いることから、今後規格のずれは生じないと考える。



- ・標準物質の規格及び試験方法等に関して、i) 抗原結合能（力価）を ELISA から表面プラズモン共鳴を用いた試験方法に変更し、絶対的な値として求めることとした。ii) 新たにペプチドマップを設定し、クロマトグラムから分離されたペプチドを質量分析装置で分析することとした。iii) オリゴ糖マップによりオリゴ糖組成を確認することとした。

これらのことから、より質の高い管理が可能となり、一定の品質を有する標準物質を確保することが可能と考える。

機構は、現行の標準物質（030YTEC）を「自家一次標準物質」、次代標準物質、次々代標準物質を「自家用標準物質」として規格を設定するよう求めた。また、標準物質の確認試験は、現行の標準物質と比較する方法であり、「自家一次標準物質」の試験方法としては適切でないと考えられたことから、これも改めるよう求めた。

申請者は、以下の理由により「自家用標準物質」を規定することなく、「自家（一次）標準物質」のみで各生産ロットを評価・管理することが可能であると回答した。

- ・例えば、現行の標準物質（030YTEC）は、製剤の生産量から鑑み、約■年程度使用可能であり、標準物質の更新は頻回ではないと考えられる。
- ・現行の標準物質と比較する試験は、確認試験（SDS-PAGE、IEF、オリゴ糖マップ）

及び ELISA を用いた抗原結合能（力価試験）であり、これらについては絶対的な規格値で規定することとする（あるいは絶対的な規格値も付す）。

これらのことから、今後、標準物質が更新される際に現行の標準物質の品質特性から逸脱する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

hP67.6 標準物質について

機構は、ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体（hP67.6）の試験に用いられる hP67.6 標準物質についても、規格を設定するよう求めたところ、適切な対応がなされたことから、これを了承した。

(4) ウイルス安全性について

機構は、ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体（hP67.6）の精製工程における Poliovirus Sabin Type 1（POL）の除去効率が 4.15log と比較的低いことから、安全性を担保する上で、十分であるか説明を求めた。

申請者は、POL の除去効率は 4.15log でしかないものの、i) 組換え体、MCB、WCB において種々のウイルス（否定）試験が規定されていること、ii) 製造に用いられるヒト・動物由来原材料について、各種ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験が実施されていること、iii) 生産培養工程終了後の未精製バルクにおいて工程内管理試験として、*in vitro* ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験が設定されていることから、ウイルスに対する安全性は確保されていると考えると回答した。

機構は、hP67.6 の製造工程（培養工程）に用いられているヒトトランスフェリンは、60℃ 10 時間の加熱により病原体の不活化及び除去処理を行ったものであるが、この加熱処理によるウイルス除去効率が、HIV-1、BVDV、HAV、PRV で 5 ログ以上であるものの、PPV で約 3log と低いことについては、培養工程後の精製工程があり、審査報告（1）（p10 参照）に記載されているウイルス除去効率が見込まれることを踏まえ、本剤のウイルス安全性に特段の問題はないものと判断した。

(5) ウシ由来原材料について

本剤（ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体（hP67.6））の製造工程にアメリカ合衆国産のウシ血清アルブミン及びウシ胎児血清が使用されていることから、当該原材料を用いることのリスクとベネフィットについて評価した。

機構は、TSE 感染のリスクを完全に否定し得ないものの、そのリスクは（リスク評価の数値が示すとおり）極めて低いものであり、本剤による治療上の有益性が当該原材料を用いることによるリスクを上回る、つまり生物由来原料基準の第 4 の 1 の（5）に該当するものと判断した。また、本剤が致死性疾患でかつ他の治療法の選択肢のない再発又は難治性の急性骨髄性白血病に用いられることを鑑み、BSE 未発生国を原産国とするウシ血清への切替えがなされるまでの間、承認を待つ必要はないと判断した。これらの機構の判断は専門委員に支持された。ただし、本剤による TSE 感染のリスクは完全に否定し得ないこと、再発又は難治性の急性骨髄性白血病においても造血幹細胞移植等により延命が図

れる場合があることから、速やかに低リスク国産の原材料に切替えるとともに、添付文書等でインフォームドコンセントに供するための十分な情報提供を講じる必要があると考え、申請者に指導した。これに対し、添付文書等に適切な対応がなされたことを機構は確認した。

⑥ 安定性について

機構は、原液の光に対する安定性の検討（苛酷試験）が行なわれておらず、また溶解後の製剤は光に不安定であることから、原液の貯蔵方法についての検討が十分であるか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ・ 活性本体のカリケアマイシンは、分子内に enediyne 構造を有するため、光（主に紫外線）により enediyne 構造が Bergman 環化し、ベンゼン環に変換され、活性が失われることが知られている。
- ・ 活性 *N*-アセチルカリケアマイシン DMH AcBut (CL-191,548) を日光光線下で 時間保存した結果、リンカー部分が脱離したチオール化合物等の異性体の増加が認められた。
- ・ CMA-676 製剤（凍結乾燥品）について、284 万 Lux・hr（白色蛍光灯）及び 222.5W・hr/m²（近紫外蛍光灯）を照射した結果、非結合カリケアマイシン誘導体の増加が認められた。

以上より、原液は光に対して不安定であると推察できるため、原液の光に対する安定性の検討（苛酷試験）は実施していないが、原液の保存条件を設定するために、遮光条件下で長期保存試験（5℃）及び加速試験（25℃/60%RH）を行い、凝集体及び水分のわずかな増加が認められるものの、その他の試験項目に変化がないことが確認されていることから、貯蔵方法についての検討は十分であると回答した。

機構は、本品の光に対する安定性について、申請時に十分な説明がなされるべきであったと考えるものの、原液の貯蔵方法に問題はないと判断した。

申請時には、添付文書の適応上の注意として、溶解時には「バイアルに入った状態の溶解液は、遮光下 2～8℃の保存条件下で最大 8 時間保存可能であるが、速やかに使用すること」、希釈時には「希釈後は速やかに点滴バックを用いて投与すること」とされていた。その後、溶解方法として「・・・本剤が完全に溶解していることを確認した後、速やかに希釈すること」、希釈方法として「保存を必要とする場合、遮光下常温で 16 時間以内に投与を開始すること」とされたことから、変更の経緯と設定根拠を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

本記載内容の根拠は、米国で実施された「使用時の容器/用具との適合性試験」の結果によるものである。同試験では、バイアル中で溶解した状態で室温にて 2 時間放置し、その後、溶解液を生理食塩液の点滴バッグに入れ、25℃/60%RH/遮光条件下で、16 時間保存した後、更に 2 時間かけて送液したサンプルの安定性を確認した。その結果、CMA-676 製剤を注射用水で溶解して 1mg/mL とし、室温で 2 時間放置した後、溶状、pH、非結合カリケアマイシン誘導体、たん白質量は規格に適合しており、溶解後室温で 2 時間

は安定であると考えられたが、医療現場での本剤の使用実態を勘案して、溶解後、速やかに希釈して使用することを推奨手順とした。また、希釈後 16 時間保存したサンプル及び更に 2 時間かけて送液したサンプルの溶状、pH、非結合カリケアマイシン誘導体、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（シタラピン大量療法等）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。
 - (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、調査継続の可否や調査項目の変更の可否について判断を行うこと。なお、検討を行っている間も全例調査の登録を継続しておくこと。また、市販後早期から定期的（市販後より 1 カ月毎）に症例集積状況や情報入手状況等を勘案して調査の問題点について検討を行い、調査延期や調査方法の変更等の必要性について判断を行うこと。
4. 市販後に得られた情報・解析結果（米国 Wyeth 社での infusion reaction の危険因子の解析結果を含む）については、医療現場へインターネットやインタビューフォーム等の手段で遅延無く情報提供を行うこと。
5. 本薬及び代謝物について代謝酵素の阻害及び誘導作用に関する検討を行い、情報提供すること。また、カリケアマイシン誘導体の血漿蛋白結合について検討し、蛋白結合を介した薬物相互作用の可能性を明確にすること。

4. 審査報告 (1) の追記

ホ. 薬理作用に関する資料

p40 下 4 行目：本薬の CD33 抗原との結合を介さない細胞内への取り込みのメカニズムに関する照会に対して、申請者は CD33 陰性細胞における本薬の非特異的取り込み作用のメカニズムについては検討していないが、一般的に高分子化合物が取り込まれるメカニズムとして想定されるエンドサイトーシスによって、本薬も取り込まれている可能性が考えられると回答した。

ト. 臨床試験に関する資料

審査報告 (1) において照会中であつた事項に対する回答は、以下のとおりであつた。

p62 10 行目：寛解後療法の内容・施行の有無は不明であつた。

p63 5 行目：試験 103 においては、医学専門家が予後判定を行った。機構は、この判定が妥当なものであることを確認した。

p.67 103 試験 I 相部分の死亡例として情報が追加された。1-014 は、1 回目の投与のみで試験を中止した（1 回目投与 4 日後の血小板輸血によるアレルギー反応出現のため）。末梢血芽球は消失したが再発が確認され、イダルビシンとシタラビンによる化学療法が行われたが寛解に至らず、治験外提供により本剤が再投与されていた。本剤 2 回目の投与の翌日より敗血症、肺炎を発現し、肺炎並びに原疾患の悪化により本剤の治験外提供より 32 日後に死亡している。治験外提供された本剤と死亡との因果関係は否定できないとされた。

p68 14 行目：CR 例の寛解後療法の内容については、不明であつた。

p69 16 行目：染色体異常による予後判定は規定されており、機構は、この予後判定方法は妥当であることを確認した。

p70 6 行目：20■■年■■月■■日時点以降の情報集積は成されていなかった。

p.70 下 7 行目：CR 又は CRp 例で寛解後療法が施行されなかった症例の、寛解後療法

が施行されなかった理由は不明であった。

p71 下5行目：血液毒性と本剤の因果関係は判定されていなかった。

p72 下2行目：肝機能異常に関連する有害事象が発現した28例中、「肝機能検査値異常」として集計された22例において、本剤との因果関係が否定されないとされたのはAST高値13例、ALT高値7例であるとの情報であった。

p73 12行目：201B3-0012はGVHDにより死亡した。

p73 16行目：201B3-0011は、肝不全により死亡した。

p73 下2行目：本剤最終投与日から28日以内に死亡した11例のうち、本剤との因果関係が否定できない死亡原因の症例は3例（頭蓋内出血、多臓器不全、真菌血症・菌血症）であった。

p74 1行目：本剤と死亡の因果関係が否定できないとされた症例数は16例であった。

p75 5行目：20■■年■■月■■日時点以降の情報集積は成されていなかった。

p76 2行目：表中の症例数については申請者の集計にミスがあったことが判明した（5. 審査報告（1）の改訂参照）。また、血液毒性と本剤との因果関係は判定されていなかった。

p77 14行目：肝機能異常に関連する有害事象が発現した38例のうち、本剤との因果関係が否定できないとされたのは全例であった。

p77 下9行目：表中のGOT増加2例と、GPT増加3例は肝機能検査値異常の集計に含まれていない。

p78 下2行目：本剤最終投与日から28日以内に死亡した14例のうち、本剤との因果関係が否定されていないとされた症例数は9例（脳溢血4例、呼吸不全2例、肺炎1例、敗血症性ショック1例、静脈閉塞性疾患1例）であった。

p78 表 最終投与28日以内に死亡した症例：被験者認識コード20282-0003の症例の死因については、申請者より「肺炎は存在したものの、肺炎と本剤との因果関係がないとされている」との情報であった。

p79 1行目：本剤と死亡との因果関係が否定できないとされたのは8例であった。

p80 5行目：CR又はCRp例で寛解後療法が施行されなかった症例の、寛解後療法が施行されなかった理由は不明であった。

p81 2行目：表 Grade 3又は4の血液毒性の発現頻度において症例数に誤記はないとされた。また、血液毒性と本剤との因果関係は判定されていない。

p82 2行目：粘膜炎または口内炎に関連する有害事象が認められた27症例中、本剤との因果関係が否定できないとされたのは16例であった。

p82 17行目：肝機能異常に関連する有害事象が認められた症例での本剤との因果関係は、25例中、18例で因果関係が否定されないとのことであった。

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。