

審査報告書

平成 16 年 8 月 16 日

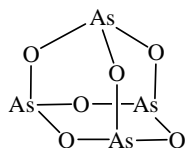
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] トリセノックス注 10mg
[一般名] 三酸化ヒ素
[申請者名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 6 月 12 日
[剤型・含量] 1 管 (10mL) 中三酸化ヒ素 10mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
医療用医薬品 (6) 新用量医薬品

[化学構造]



分子式 : As_2O_3

分子量 : 197.84

化学名 :

(日本名) 三酸化ヒ素

(英 名) Arsenic trioxide

- [特記事項] 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局
研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る
医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能・効果及び用法・用量
の追加申請。
優先審査。

- [審査担当部] 新薬審査第一部

審 査 結 果

平成 16 年 8 月 16 日作成

[販 売 名] トリセノックス注 10mg
[一 般 名] 三酸化ヒ素
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 6 月 12 日

審 査 結 果

公知の妥当性

本薬は、米国及び欧州において再発又は難治性急性前骨髄球性白血病の寛解導入療法及び地固め療法について承認されており、2004 年 2 月 29 日時点で 883 例での使用実績が確認されている。また、国内では厚生省がん助成金「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究」班において再発又は難治性急性前骨髄球性白血病に対する本薬の寛解導入療法及び寛解後療法（地固め療法）に関する臨床研究が実施されている。したがって、再発又は難治性急性前骨髄球性白血病の治療体系の内の寛解導入療法及び寛解後療法（地固め療法）における本薬の有効性及び安全性は医学・薬学上公知であると判断できる。

有用性

再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病に対する寛解導入療法及び寛解後療法に対して、提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

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

[効能・効果]

再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

[用法・用量]

通常、三酸化ヒ素として、0.15mg/kg を 5% ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 100～250mL とし、1～2 時間かけて投与する。

1. 寛解導入療法：骨髄寛解が得られるまで 1 日 1 回静脈内投与する。合計の投与回数は 60 回を超えないこと。
2. 寛解後療法：寛解が得られた場合には、寛解導入終了後 3～6 週間後に開始する。5 週間の間に 1 日 1 回、計 25 回静脈内投与する。

[承認条件]

1. 市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、有効性及び安全性について調査するとともに、本剤の副作用発現のリスク因子（年齢、併用薬）、至適用量・用法に関する事項、薬物動態に関する事項並びに重篤な副作用（QT/QTc 延長、肝機能障害、腎機能障害、高血糖等）の発生について重点的に検討し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の適正使用に関する情報は、最大限に活用し、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。

審査報告（１）

平成 16 年 7 月 8 日

１．品目の概要

- [販 売 名] トリセノックス注 10mg
[一 般 名] 三酸化ヒ素
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 6 月 12 日
[剤型・含量] 注射剤 本剤は 1 管（10mL）中三酸化ヒ素 10mg を含有する。
[申請時の効能・効果] 再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病における寛解導入療法及び地固め療法
[申請時の用法・用量]

- １．寛解導入療法：通常、三酸化ヒ素として 0.15mg/kg を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 100～250mL とし、1～2 時間かけて、骨髄寛解が得られるまで 1 日 1 回静脈内投与する。合計の投与回数は 60 回を越えないこと。急性の血管反応が認められた場合には 4 時間まで投与時間を延長することができる。
- ２．地固め療法：寛解が得られた場合には、寛解導入終了後 3～6 週間後に、上記用量を 5 週間までの間に計 25 回 1 日 1 回静脈内投与する。急性の血管反応が認められた場合には 4 時間まで投与時間を延長することができる。

[特 記 事 項]

平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能追加申請。

優先審査品目。

２．提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia；APL）は成人の急性骨髄性白血病（acute myelocytic leukemia；AML）全体の 15～20%を占める疾患であり、FAB 分類によれば AML の亜型 M3 に分類される。骨髄形態は 30%を超える芽球と時に束状を呈する複数のアズール顆粒とアウエル小体を有する異常な前骨髄球を特徴とし、前骨髄球

の段階で分化の停止した腫瘍と考えられている。

APL の遺伝子的特徴は染色体転座 $t(15;17)$ であり、17 番染色体上のレチノイン酸受容体 (RAR) 遺伝子と 15 番染色体上の PML 遺伝子 (promyelocytic leukemia gene) が転座し PML-RAR 融合タンパク質が産生される。この融合タンパク質は PML あるいは RAR の機能を阻害し、骨髄分化の前骨髄球段階で成熟阻害を引き起こし、APL の発症に重要な役割を果たすと考えられている。

初発 APL 患者の治療は寛解に導入させるための寛解導入療法とこれに続く地固め療法の 2 つの相から成る。現在ではこれら初期治療に続いて維持療法が施行される。APL に対する寛解導入療法は主にレチノイン酸 (all-*trans* retinoic acid ; ATRA) 及びアントラサイクリン系薬剤の併用療法がなされている。この療法によって完全寛解 (complete remission ; CR) が得られる症例は約 90%、その後の化学療法によって CR 例の 60% 以上に治癒が期待されており、これらの割合から、再発又は難治例の割合は約 46% と推定される (国内では年間推定 175 ~ 350 人)。再発 APL 患者は ATRA 及び化学療法のいずれにも抵抗性を示すことが多く、2 回目の CR 後の幹細胞移植 (stem cell transplantation ; SCT) のみが現時点での有効な治療法とされる。しかし、SCT は適合ドナーの存在、年齢、合併症などの制約条件があり、全ての患者に施行することは不可能である。また、同種 SCT では移植前の強力な化学療法の副作用や拒絶反応、移植後の移植片対宿主病などによる治療関連死が問題である。さらに、初発 APL 患者もすべて ATRA 及び化学療法に対して反応性を示す訳ではないことから、これらの APL 患者に対し特異性が高く、安全性の高い治療法が強く望まれている。

ヒ素化合物は、古くから医薬品として使用されていたが、1865 年に Fowler 液 (三酸化ヒ素 ; arsenic trioxide ; ATO) が慢性骨髄性白血病 (chronic myelocytic leukemia ; CML) で白血球数の増加をコントロールする薬剤として報告され、20 世紀初期に放射線療法が出現するまで、抗白血病療法の主力薬剤となっていた。その後、1930 年代に CML の治療薬として再び注目を集めたが、CML 治療を受けた患者に慢性的ヒ素中毒が発現したことが報告され、Fowler 液の使用は徐々に減少し、放射線療法や細胞傷害性化学療法がこれに変わる治療薬となっていく。1960 年代から中国北東部において砒石を主原料とする薬物をさまざまな悪性腫瘍に用いた過程で、経験的に特定の白血病 (後に APL と判明) に有効であることが知られていた。その後、1990 年代に、中国のハルビン医科大学及び上海第二医科大学で、ATO が APL に対して ATRA 同様に高い有効性を有することが報告され、ATO による APL 治療法が全世界に知られるようになった。なお、現在国内において、本剤の有効成分である ATO は日本薬局方の収載品であり、1957 年 3 月に歯髄失活剤「ネオアルゼンブラック」(外用・配合剤) が ATO を有効成分の 1 つとして承認を取得し販売されている。

今般、厚生省がん助成金「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究」班 (班長 : 大野竜三 / 現 愛知県がんセンター総長) 共同研究 [As₂O₃ によるレチノイン酸難反応性 APL の治療研究] が浜松医科大学で実施され (年 月 ~

年 月) これにより得られた臨床データ、米国食品医薬品局 (FDA) へ申請された資料並びに公表文献を基に、ATO の有用性を示し得ると判断したため、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審

査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして、新たに試験を実施することなく申請が行われたものである。なお、平成 14 年 3 月 28 日に日本血液学会より再発・難治性APLに対するATOの早期承認について要望書が厚生労働大臣宛提出されている。

本剤は、2000 年 9 月 25 日に米国において承認され同年 10 月に発売開始、2002 年 3 月 5 日には欧州（EMEA 中央審査）において承認がなされ、2002 年 6 月以降 EU 各国で発売が開始されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本製剤は、日本薬局方（以下、日局）三酸化ヒ素を水酸化ナトリウム溶液で溶解し、pH に調整後、ガラスアンプルに充てんした注射用製剤である。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（日局 定性反応 亜ヒ酸塩）、pH、純度試験（ヒ素）、エンドトキシン、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、実容量、定量法（滴定法）が設定されている。

機構は製剤設計で処方変更（Formula 1 から Formula 2）した理由を申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。臨床初期の処方（Formula 1）及びその後の臨床処方（Formula 2）の違いは、溶解剤である水酸化ナトリウムの添加量のみである。Formula 1 では、三酸化ヒ素を溶解する目的で等量（mg）の水酸化ナトリウムを用いていた。一方、三酸化ヒ素と水酸化ナトリウムの溶解反応は、理論的な反応比率はおおよそ：であり、三酸化ヒ素 mg に対する水酸化ナトリウム添加量は mg である。このことから、Formula 2（申請処方）ではより理論式に従った処方に変更された。なお、水酸化ナトリウムの添加は溶解目的であり、三酸化ヒ素溶解後は、塩酸で pH を に調整していることから、水酸化ナトリウム添加量を変更しても原薬の物性に影響を与えるものではないと考える。

機構は、この回答を了承した。

純度試験（ヒ素）の規格値は、実測値を踏まえ見直す必要がないか検討するよう、機構は申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。ヒ素の規格値に関しては、

ヒ素の毒性が三酸化ヒ素より低いこと等から安全性面からの設定は必要ないと考えられ、実生産スケールで製造されたロットの製造上及び分析上の変動、並びに保存中における変化に対応しうる規格値を設定する必要がある。ヒ素は原料として使用している粗製の三酸化ヒ素に由来するが、社で製造されたロットの 36 カ月の安定性試験結果からも、ヒ素含量が増加する傾向は認められておらず、保存中の変化は考慮する必要はないと考えられる。更に、分析上の変動も大きくないことから、製造上の変動から設定すればよいと考えられた。しかしながら、今後製造を担う社でこれまでに製造されたロットは 4 ロットと少なく、実測値の変動も小さかったことから、現時点では製造上の変動を十分に考慮することが困難である。したがって、現段階では米国で販売許可を有する CTI 社が FDA から承認された規格「%以下」を採用し、製造実績を重ねた時点で規格値を見直したいと考えている。なお、CTI 社は製造実績を積んだ段階で規格値を見直すことを FDA に対し約束している。

機構は、製造実績を積んだ段階で規格値を見直すとの回答を了承した。

ハ．安定性に関する資料

製剤については、長期保存試験（25℃/暗所/10mL無色アンプルで 36 ヶ月）、加速試験（40℃/暗所/10mL無色アンプルで 6 ヶ月）、苛酷試験（25℃/昼光色蛍光ランプ/10mL無色アンプルで 30 日（120 万Lux・hr、200W・hr/m²以上）、25℃/昼光色蛍光ランプ/10mL無色アンプル+紙箱入りで 30 日（120 万Lux・hr、200W・hr/m²以上）、25℃/昼光色蛍光ランプ/10mL無色アンプル+アルミホイルカバーで 30 日（120 万Lux・hr、200W・hr/m²以上））が実施され、いずれの保存状態でも顕著な変化は認められなかったことから、本剤の有効期間は、無色アンプルで 3 年と設定された。なお、長期保存試験は 48 ヶ月まで継続中である。

配合変化については、本剤 3mL、25mL 及び 50mL（三酸化ヒ素 3mg、25mg 及び 50mg に相当）を取り、輸液（5%ブドウ糖注射液、生理食塩液及び乳酸リンゲル注射液）250mL に各々加えて、三酸化ヒ素の含量、pH 及び不溶性微粒子の検討がなされた。その結果、室温（20～24℃）あるいは冷蔵庫（1～8℃）保存において、配合後 72 時間まで明らかな変化は認められなかった。しかしながら申請者は、配合時の微生物汚染の可能性を考慮し、本剤の輸液配合液は、室温にて保存する場合は配合後 24 時間、冷蔵保存においても 48 時間までに使用することを推奨している。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

ヒ素化合物の毒性については既によく知られており、本品目の毒性については種々の公表文献のデータを用いて考察がなされている。研究の多くは三酸化ヒ素あるいは亜ヒ酸塩を使用しているが、これらはいずれも生体の pH（7.4 前後）では、ほぼ全てが亜ヒ酸の形で存在することから、これらの三価無機ヒ素化合物を使用した試験データを安全性評価資料として用いることは妥当であると判断されている。また、これらのデータの中には静脈内投与以外に経口投与や腹腔内投与のデータが含まれるが、いずれの投与経路においてもヒ素の吸収は良好であることから、利用可能なデータであると判断されている。

単回投与毒性試験のデータは、三酸化ヒ素で実施されたものであり、マウスにおける LD₅₀は静脈内投与で 10.7mg/kg、皮下投与で 9.8～12.0mg/kg、腹腔内投与で 11.0～11.8mg/kg、経口投与で 39.4mg/kg、ラットにおける経口投与での LD₅₀は 15.1mg/kgとされている。また、イヌの最小致死量は経口投与で 10mg/kgとされている。

反復投与毒性試験は、マウス、ラット、イヌ及びサル（注）のデータが提出されている。マウスでは亜ヒ酸ナトリウムの飲水による 64 日間投与のデータが示されており、肝臓の相対重量増加と脾臓重量の低下が認められている。無毒性量は 0.8mg/kg/日と判断されている。

ラットでは三酸化ヒ素または亜ヒ酸ナトリウムを混餌、経口あるいは腹腔内投与により、2 年間までの期間で反復投与したデータが示されている。投与群では、体重増加抑制をはじめとする一般状態の悪化が認められており、高用量（およそ 10mg/kg/日）では死亡動物も認められている。また、肝臓、腎臓、心臓、中枢神経系の細胞変性、貧血に伴う反応性の骨髓組織の増加等が観察されている。肝臓、中枢神経系及び骨髓の変化については回復性が認められていないが、その他の変化については回復性であると判断されている。無毒性量は 2 年間混餌投与試験において 1.7mg/kg/日と判断されているが、無毒性量が得られていない試験も散見される（ラット 18 日間腹腔内投与試験：1mg/kg/日未満、ラット

7 ヶ月混水投与試験：0.05mg/kg/日未満）

イヌでは三酸化ヒ素の 90 日間静脈内投与試験及び亜ヒ酸ナトリウムの 2 年間混餌投与試験のデータが示されている。90 日間静脈内投与試験では、肝臓、腎臓及び精巣に退行性病変が認められ、赤血球系パラメータの低値も認められている。これらの変化は 28 日間の休薬により、回復性が認められている。2 年間混餌投与では、3.125mg/kg/日群の死亡動物で腸管に出血が認められた他、一般状態の悪化、消瘦、肝臓の細胞変性等が認められている。無毒性量は 90 日間投与試験で 0.3mg/kg/日、2 年間投与試験で 1.25mg/kg/日と判断されている。

サルでは乳児期（3 日齢、8 週齢）あるいは青年期（2.0～2.5 年齢）のアカゲザルにヒ酸塩をミルクに懸濁して 52 週間の経口投与した試験のデータが示されている。死亡動物は 3 日齢動物では 3.74mg/kg/日で、8 週齢及び 2.0～2.5 年齢動物では 7.5mg/kg/日で認められている。死亡動物では小腸に出血を伴う急性炎症等の消化管障害、一般状態の悪化、制御不能な頭振り動作が認められた他、肝臓の細胞変性が認められている。生存動物については特記すべき毒性は認められていない。無毒性量は乳児期サルで 3.74mg/kg/日未満、青年期サルで 3.74mg/kg/日と判断されており、乳児期動物は青年期動物よりヒ素に対する感受性が高いものと推察されている。

遺伝毒性試験については、ヒト発がん性メカニズム検討の目的で種々の試験が実施されている。三酸化ヒ素及び亜ヒ酸ナトリウムは共に枯草菌において DNA 損傷を起こさせたが、三酸化ヒ素は *in vitro* の細菌系で、亜ヒ酸ナトリウムは哺乳動物細胞系において遺伝子突然変異作用を有さないことが示されている。また、亜ヒ酸ナトリウムは *in vitro* の哺乳動物細胞系において染色体異常、姉妹染色分体交換、形質転換を、*in vivo* の哺乳動物系（マウス）において骨髄で染色体異常を誘発させた。しかし、*in vitro* の哺乳動物細胞系において DNA 鎖切断作用は見られず、マウスを用いた優性致死試験においても生殖細胞への影響はないことが示されている。その他、亜ヒ酸ナトリウムは、遺伝子増幅誘導作用、DNA 修復（DNA リガーゼ活性）阻害作用、DNA メチル化作用を有し、既知遺伝毒性物質と同時期に暴露させると DNA 損傷作用を増強させることが示されている。

がん原性試験において、亜ヒ酸ナトリウムのマウス（濃度 5 µg/mL）及びラット（濃度 5ppm）の生涯飲水投与試験並びにラットの 2 年間混餌投与試験（濃度 15.63～250ppm）では、いずれも発がん性は認められていない。しかし、三酸化ヒ素をハムスターに 15 回（1 回/週）気管内注入し、生涯観察を行った試験では、3mg/kg 以上の投与量で軽度の肺腫瘍の発生が認められ、ベンゾピレン 6mg/kg 併用投与で発がん作用の増強が認められている。ヒトの疫学調査ではヒ素の暴露により皮膚癌及び肺癌のリスクが増大することが報告されている（IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Volume 2ed.1972；48-73）。ヒ素におけるがん原性が明確になるには非常に長期間の暴露を要し、また、ヒトの場合飲料水中で数百 µg 単位と考えられる閾値が存在することが示唆されている（NRC：Arsenic in drinking water. National academy press, Washington, D.C. 1999；83-84）。

生殖発生毒性試験において、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌ラットに三酸化ヒ素を 10mg/kg 経口投与した場合に胎児体重の減少が認められたが、その他の生殖パラメータに異常は認められていない。

胚及び胎児発生に関する試験では、雌マウス、ラット及びハムスターに三酸化ヒ素、亜ヒ酸ナトリウム、ヒ酸二ナトリウム、あるいはヒ酸を投与した結果、高用量群で死亡胚数・吸収胚数の増加、胎児体重の減少、外脳、眼瞼開裂、小眼球/無眼球、小肢、小顎等の奇形が観察されている。なお、ウサギでは吸収胚数の増加、生存胎児数の減少が認められたが、催奇形性は認められていない。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、雌マウスに亜ヒ酸ナトリウムを 5mg/kg 経口投与すると新生児死亡率の増加及び迷路学習時にエラー数の増加が認められている。

以上のような催奇形性を含む生殖発生毒性が知られているため、本薬の投与においては妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与は禁忌とし、妊娠する可能性のある婦人についても原則禁忌の取り扱いとし、リスク・ベネフィットを考慮した投与を行うべきであるとされている。

局所刺激性試験は実施されていないが、三酸化ヒ素のイヌを用いた 90 日間静脈内投与毒性試験で投与部位に異常所見が認められなかったこと、臨床試験において最高 60 日まで静脈内投与した際にも投与部位に問題となる所見は認められていないことから、問題はないものと判断されている。

また、毒性試験では認められていないが、モルモットを用いた安全性薬理試験においては本薬が QT 間隔の延長作用を有することが示唆されている。

機構は、申請者が臨床投与量（0.15mg/kg）と非臨床試験における無毒性量（0.3～3.74mg/kg/日）の比較から本薬には 2 倍以上の安全域が存在すると主張している点について、反復投与試験では無毒性量が得られていない試験が多数存在する。ラット 7 ヶ月混水投与試験では無毒性量が 0.05mg/kg 未満である。臨床使用時に本薬投与に関連すると考えられる副作用（末梢神経障害、消化器症状、QT/QTc 延長等）が比較的高頻度で観察されている。等の理由から、本薬には安全域は存在しないと考えの方が妥当ではないかと申請者に質した。この点について申請者より、機構の考え方に同意し、安全域はないものと判断するのが妥当と考えるとの回答を得た。

機構は、臨床試験において高頻度に高血糖が観察されており、ヒ素投与との関連性が述べられていることから、高血糖の発生機序について考察すると共に、非臨床試験において瘳毒性を示唆する所見が観察されていないかどうか申請者に質した。申請者より、文献調査等を行ったが、瘳毒性を示唆する報告は見当たらなかった。高血糖の発現機序については、ラットを用いた種々の実験から次のように考察されている。本薬が中枢に作用し、アセチルコリンの分泌を促進する。分泌されたアセチルコリンは副腎髄質に働き、カテコールアミンの遊離を増強する。その結果カテコールアミンが肝臓の酵素活性を高めてグリコーゲンの分解が促進され、血糖の増加に繋がる。との回答を得た。機構は申請者の回答を了承し、回答内容については概要中に記載させた。

機構は、イヌの反復投与毒性試験で精巣の萎縮や精細管の萎縮が認められており、雄性生殖能に関する検討についても行われていないことから、臨床における男性患者への投与時の安全性について申請者に質した。また、ヒ素は精液中にも分布すると考えられることから、避妊等の注意喚起の必要性についても申請者の見解を求めた。申請者より、文献調査により、げっ歯類（マウス及びラット）においても精巣毒性を持つことが示された。ま

た、精巢毒性は回復性の認められる変化ではあるものの、臨床用量と比較した安全域は広くないことが示された。さらにマウスにおける結果より、ヒ素が精液中に分布する可能性が高いことが示された。これらを踏まえ、添付文書の重要な基本的注意の項に「本剤は動物実験で雄性生殖能に及ぼす影響が認められていることから、男性患者の使用に際しては、投与期間中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月は避妊させること。」と記載し、注意喚起を行う予定であるとの回答を得た。機構は申請者の回答を了承し、回答内容及び追加調査した文献については審査資料中に追加させた。

機構は、非臨床試験の腎臓において組織学的変化が認められていることから、本薬の腎毒性に関して申請者に見解を求めた。申請者より、ラット、イヌ及びサルで腎臓の組織学的変化が認められたが、血液生化学的パラメータには異常は認められておらず、1mg/kg 以下の投与群では何ら変化が認められていないことから、腎毒性に関する安全域は臨床投与量 (0.15mg/kg) に比して約 7 倍あると考えるとの回答を得た。機構は、血液生化学的検査が十分に行われておらず、尿検査のデータもないことから、現時点で所見が認められていない低用量で尿細管機能障害が生じている可能性が否定できないと考えた。しかし、動物実験で所見が認められた用量と臨床用量との間に差異があること、及び臨床使用において本薬投与に関連する腎関連の副作用の頻度が比較的低いことから、現状において本薬の臨床使用における腎毒性はそれほど大きな問題とはならないものと判断した。よって、本薬の腎毒性については市販後に十分なフォローを行い、安全使用に努める必要があるのではないかと申請者に質した。申請者より、本薬においては市販後に全例調査を実施する予定であり、調査項目中には血液生化学的検査 (BUN、クレアチニン等)、尿検査 (蛋白、糖、pH、ウロビリノーゲン等) を設定し、腎毒性に関する有害事象を収集する。集積された情報については評価・検討を行い、必要に応じて使用上の注意の改訂等の適切な対応を実施する予定であるとの回答を得た。機構は申請者の回答を了承した。

機構は本薬の適応となる疾患が致命的なものであることを考慮し、リスク・ベネフィットの観点から本薬の使用は許容されうるものと判断した。しかし、本薬について安全域は存在しないと考えられることから、臨床使用においては QT/QTc 延長、末梢神経障害、肝障害、腎障害、高血糖、消化器症状等の副作用の発現に注意し、慎重な投与を行うことが必要と考えられる。

ホ．薬理作用に関する資料

1．提出された資料の概要

本申請に伴い新たに実施された評価資料は提出されていないが、参考資料として公表論文を基に以下の補足情報が提出された。

1．効力を裏付ける試験

1) *in vitro* におけるアポトーシス誘導作用の解析

ヒト急性前骨髄球性白血病 (Acute Promyelocytic Leukemia ; APL) 由来細胞株 NB4 に対する三酸化ヒ素 (arsenic trioxide ; ATO) のアポトーシス誘導作用について、10 μ mol/L の ATO は 24 時間以内にポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) 切断を伴う DNA 断片化を引き起こし、それは非特異的カスパーゼ阻害剤 N-benzyloxycarbonyl-Val-Asp-fluoromethyl ketone (Z-VAD.fmk) で抑制された (Med Oncol 16: 58-64, 1999) こ

と、また、 $1\mu\text{mol/L}$ の ATO を 3 日間処理した NB4 細胞でも同様であり、さらにミトコンドリア膜電位の低下も確認された (Blood 94: 2102-2111, 1999) ことから、NB4 細胞に対する ATO によるアポトーシス誘導は典型的なミトコンドリア経路のカスパーゼカスケードによるものであることが明らかになった。

三価ヒ素化合物による生理活性は、従来より、生体物質に存在する vicinal thiol 基のような近接した二つのチオール基に対する結合に基づくものと考えられている。また、細胞毒性に関してはミトコンドリア呼吸鎖のピルビン酸オキシダーゼの阻害によるものと考えられており、ジメルカプロールや 2,3-ジメルカプトコハク酸のような vicinal thiol 基をもつ化合物が解毒剤として用いられている。しかしながら、NB4 細胞に対する ATO による細胞傷害性は、逆にジメルカプロール及びジチオスレイトール等の二つのチオール基を持つ化合物が有意に増強するとの報告 (Mol Pharmacol 56: 102-109, 1999) があり、二つのチオール基をもつ化合物及び ATO の併用によって引き起こされる細胞死もカスパーゼカスケードによるもので、カスパーゼ活性の上昇と DNA 断片化を伴うことから、ATO による APL 細胞のアポトーシス誘導に関しては、現在考えられているヒ素化合物の細胞毒性機序とは異なったものであることが示された。また、ヒト骨髓腫細胞株及び骨髓腫患者の血液及び骨髓由来の形質細胞において、メルカプロールと結合した有機ヒ素剤である Melarsoprol が ATO と同程度のアポトーシス誘導作用を示すとの報告 (Cancer Res 59: 1041-1048, 1999) があり、ATO は vicinal thiol 基に依存しないアポトーシス誘導作用を有するものと考えられる。

一方、NB4 細胞及び臨床から得られた APL 細胞について、ATO 処理で PML-RAR 融合蛋白質及び PML 蛋白質の PML-Nuclear body (NB) への移行を伴った NB 形態の再構築と、それに続く融合蛋白質の分解が報告されており (Proc Natl Acad Sci USA 94: 3978-3983, 1997) 正常 PML 蛋白質と PML-RAR 融合蛋白質が同じ挙動を示したことから、ATO は PML 蛋白質側に作用し融合蛋白質の分解を誘導することが示唆される。NB にはアポトーシスシグナル伝達に関わる分子が集積していることが知られており、ATO の APL 細胞に対するアポトーシス誘導は PML-NB の機能を介したアポトーシス誘導という APL 特有の作用機序の存在を示すものである。

2) ATO に対する *in vitro* での細胞感受性

Zhang らは、APL 由来細胞株 NB4、急性骨髄性白血病 (AML) 由来細胞株 HL-60 及び NKM-1、非ホジキンリンパ腫 (NHL) 由来細胞株 NOL-3、多発性骨髄腫 (MM) 由来細胞株 NOP-1、EBV 陽性リンパ腫由来細胞株 Raji 及び Daudi、末梢白血球細胞 (健康成人、NHL 及び CLL 患者) に対し、 $0.1\sim 2\mu\text{mol/L}$ の ATO を最長 7 日間連続曝露した後、各細胞の生存率やフローサイトメーター (FCM) 解析、細胞形態観察、及び DNA 断片化検出によるアポトーシス誘導効果の評価を行った (Leukemia 12: 1383-1391, 1998)。Chen らは、NB4、NB4 由来のレチノイン酸 (all-trans retinoic acid ; ATRA) 耐性株 MR2、HL-60 及びリンパ腫由来 U937 を用いて (Blood 88: 1052-1061, 1996) Lu らは NB4、巨核球性白血病由来 HEL、Meg-01、UT7 及び M07e を用いて、Zhang らと同様の方法にて ATO の細胞傷害性及びアポトーシス誘導効果の評価を行った (Exp Hematol 27: 845-852, 1999)。さらに、Chen らは $0.1\sim 0.5\mu\text{mol/L}$ の ATO で 10 日間以

上連続曝露したときの形態学的変化及び膜表面抗原の変化についても評価した (Blood 89: 3345-3353, 1997)。

いずれの報告においても APL 由来の NB4 及び MR2 は、ATO に対して時間及び濃度依存的に高い感受性を示し、NOP-1、NOL-3、NKM-1 及び末梢白血球細胞 (Zhang ら)、HEL、Meg-01、UT7 及び M07e (Lu ら) に対しても時間及び濃度依存的に高い感受性を示した。一方、HL-60、Raji、Daudi、U937 は ATO に対して感受性を示さなかった。ATO 高感受性細胞を ATO で処理したときの形態学的変化は、ATRA 処理時にみられる細胞分化像ではなく、典型的なアポトーシス像が観察された。これらの細胞においては DNA の断片化が進行しており、FCM による解析においても、断片化した DNA の集積や TUNEL 陽性細胞の増加といったアポトーシスに特徴的な事象が確認された。また、NB4 及び初代 APL 細胞に低濃度で長期間 ATO を処理することで、部分的ではあるが、染色体凝集、核の縮小、核/細胞質比率の低下、細胞質内顆粒の出現及び膜表面上の CD11b の発現等の分化を示す変化が観察された。

3) PML-RAR 融合遺伝子ノックイン APL モデルに対する ATO の延命効果

Rego らは、ヒト由来の PML-RAR 融合遺伝子を骨髓芽球に高発現して白血病化した APL モデルマウスに対して、レチノイン酸 (RA) 又は ATO を処理したときの平均生存日数及び末梢血中の芽球数について検討した。白血病化したマウスに、RA (1.5mg/kg/日)、ATO (2.5mg/kg/日) 及び RA (1.5mg/kg/日) + ATO (2.5mg/kg/日) を 21 日間連続腹腔内投与し、末梢血中の芽球数と生存日数を測定した。生存率の解析は Kaplan-Meier 法により行い、群間比較は log-rank 検定により行った。PML-RAR 誘発 APL モデルマウスは、一度白血病化すると病態は急速に進行し、無処置群 (n=13) では平均 9.3 日 (95%信頼区間 (C.I.): 6.6 ~ 12 日) で死亡した。この APL モデルマウスに ATO を投与 (n=6) すると、投与期間内において白血病細胞にアポトーシスが誘導され末梢血中の芽球数が検出限界以下に減少し血液学的寛解が得られた。投与終了後は徐々に再発し全例死亡したが、白血病化してからの平均生存日数は 36.7 日 (95% C.I.: 29.5 ~ 43.9 日) で、無処置群に比し有意 ($p < 0.0001$) に延長した。RA (n=6) も ATO と同様に、血液学的寛解が得られた後に再発して平均 44.3 日 (95% C.I.: 36.7 ~ 51.9 日) で死亡したが、無処置群に比し有意 ($p < 0.0001$) な延命効果を示した。RA 及び ATO の同時投与 (n=6) は投与終了後の白血病の再発を明らかに遅延させ、平均生存日数は 72.0 日 (95% C.I.: 47.2 ~ 96.8 日) で各単独処理時に比し有意 (RA 単独: $p = 0.04$ 、ATO 単独: $p = 0.03$) に延長し、両薬物間に相補的な薬理作用の存在が示唆された (Proc Natl Acad Sci USA 97: 10173-10178, 2000)。

Lallemand-Breitenbach らは、Rego らとは異なるプロモーターを用いて APL を発症させ、骨髓及び脾臓から単離された白血病細胞を静脈内移植した FVB-NICO マウスに対し、移植 4 日後から、5mg/kg/day の ATO 又は対照群として Tris-buffered saline (TBS) を 38 日間腹腔内に連日投与した。白血病細胞を移植した FVB-NICO マウスの平均生存日数は、対照群 (n=10) 及び ATO 5mg/kg/日 (n=10) 群においてそれぞれ 50 ± 4 日及び 124 ± 6 日であり、ATO 群は対照群に比し明らかな生存日数の延長がみられた (J Exp Med 189: 1043-1052, 1999)。

4) ATRA 耐性 APL 細胞株に対する ATO の効果

Kinjo らは、ヒト顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) トランスジェニック重度複合免疫不全マウスに、ATRA 耐性あるいは抵抗性に陥った APL 患者の末梢血から樹立された UF-1 細胞を皮下移植し、ATO の抗癌活性を評価した。UF-1 細胞は、形態学的に典型的な APL 細胞であり、PML-RAR 融合遺伝子上の点突然変異に起因して ATRA に対する耐性を獲得していることが知られている。UF-1 細胞をヒト GM-CSF トランスジェニック重度複合免疫不全マウスの皮下に移植し、40 日後に皮下腫瘍が形成されていることを確認し、ATO (9.43mg/kg/日) を 21 日間連続皮下投与若しくは ATRA pellet (25mg/pellet、21 日間 release) を皮下に埋め込み、皮下腫瘍体積を毎週測定した。

対照群 (Phosphate-buffered saline (PBS) 投与群 (n=2)) の皮下腫瘍は、投与開始時から 21 日間で腫瘍体積が 4.5 倍に増大し、ATRA pellet 埋め込み群 (n=3) の皮下腫瘍も PBS 投与群と同等の腫瘍増殖を示したが、ATO 投与群 (n=4) の皮下腫瘍は、投与開始時から 21 日間で腫瘍体積が半減し、有意な腫瘍増殖抑制効果が認められた。ATO を投与されたマウスの皮下腫瘍を組織学的に解析すると、投与終了直後の皮下腫瘍にはアポトーシスが誘導されており、UF-1 細胞の顆粒球への分化が認められたことから、GM-CSF 存在下での ATO の分化誘導作用の可能性が示唆された (Leukemia 14: 431-438, 2000)。

2. 副次的薬理試験

1) PLZF-RAR 融合遺伝子ノックイン APL モデルマウスに対する ATO の延命効果

PLZF-RAR 融合遺伝子を有する APL 患者は、ATRA に対して不応答性であることが知られている。Rego らは、PLZF-RAR 融合遺伝子を骨髓芽球に高発現して白血病化した APL モデルマウスに対して、ATO 若しくは RA を処理したときの平均生存日数及び末梢血中の芽球数について検討した。PLZF-RAR 誘発 APL モデルマウスは、一度白血病化すると病態は急速に進行し、無処置群 (n=7) では平均 14.6 日 (95% C.I.: 11.1~18 日) で死亡した。この PLZF-RAR 誘発 APL モデルマウスに RA、ATO 及び両薬物併用群の平均生存日数はそれぞれ 30.3 日 (95% C.I.: 17.9~42.6 日)、21.0 日 (95% C.I.: 11.7~30.3 日) 及び 29.7 日 (95% C.I.: 13.4~45.9 日) であり、各群ともに血液学的寛解は得られず無処置群に比し有意な延命効果は得られなかった。これらの結果より、PLZF-RAR 融合遺伝子を持つ患者に対して ATO は治療効果を示さないことが示唆された (Proc Natl Acad Sci USA 97: 10173-10178, 2000)。

2) ATO の凝固系への効果

APL 患者は、APL 細胞における組織因子 (TF) の発現によりしばしば重篤な出血症候群を起こすことから、Zhu らは、APL 患者より採取した APL 細胞及び血液サンプルを用いて、TF 及び膜 Procoagulant activity (PCA) に及ぼす ATO の影響を検討した。また、in vitro において NB4 を用いて同様の検討を行った。APL 患者に ATRA (20 mg/m²/日) 又は ATO (0.1% 溶液 10 mL/日) を投与し、各患者より APL 細胞及び血液サンプルを投与開始

前、投与開始 7、14、21 日後と寛解導入直後に採取した。採取した APL 細胞を用いて、TF 抗原レベル、PCA 及び TF mRNA レベルを測定した。ATRA 又は ATO 投与により TF 抗原量、膜 PCA 及び TF mRNA は減少し、ATRA 又は ATO 投与 14 日後において、骨髓は依然として APL の芽球で占められてはいたものの、出血症候群は消失し、TF 抗原量は検出限界未満となった。また、NB4 を用いた *in vitro* の系でも同様の現象が再現された (Leukemia 13: 1062-1070, 1999)。

3. 安全性薬理試験

モルモット摘出乳頭筋標本において、ATO は 0.1 Hz の刺激頻度にて、10 及び 25 μ mol/L で活動電位持続時間 (90% 再分極時間; APD90) を濃度依存的に延長したが、1 及び 2 Hz では影響を及ぼさなかった。また、ウレタン麻酔下のモルモットにおいて、ATO は 10、30 及び 50mg/kg で、心拍数に影響を及ぼさなかったが、QT 間隔及び QTc 間隔 (Bazett 法) を用量依存的に延長した。一方、ATO (5mg/kg) を 2 日毎に 4 回反復経口投与において、モルモットの心拍数に影響を及ぼさなかったが、QT 間隔及び QTc 間隔 (Bazett 法) を延長し、最終投与 2 日後に摘出した乳頭筋の APD90 は、0.1、1 及び 2 Hz において対照群より延長し、APD90 は刺激頻度が増すにつれ減少した。また、ウレタン麻酔下のモルモットにおいて、ATO は 0.15、0.45 及び 1.5mg/kg 静脈内投与にて、心拍数に影響を及ぼさなかったが、QT 間隔及び QTc 間隔 (Bazett 法) を用量依存的に延長した。投与 2 時間後に摘出した乳頭筋の APD90 は、0.1、1 及び 2 Hz において対照群より延長しており、その作用は用量依存性がみられ、APD90 は刺激頻度が増すにつれ減少した。ATO による治療を受ける患者は QT 及び QTc 間隔を延長させる薬剤との併用は避けるべきである (Blood 100: 2249-2252, 2002)。

これらの結果より、ATO は比較的低濃度から QT 及び QTc 間隔延長を示すが、少なくとも非致死性の投与量で PML-RAR 融合蛋白質を持つ白血病細胞に対して ATRA と同等の効果を示し、その効果は ATRA 耐性には影響されなかった。現在、広く受け入れられている Goldie-Coldman 仮説に基づいた併用薬物の選択では、交差耐性の生じる可能性があるだけ低いことが前提であり、現在知られている作用機序に関する知見や薬効試験の成績から、本薬は ATRA 治療が前提となる再発・難治例の治療に相当であると考えられる。また、同様の観点から、本薬及び ATRA の併用療法も良い効果が期待できるものと申請者は考察している。

4. 機構における審査内容

機構は、提出された公表論文の具体的な検索方法、検索結果及び申請資料としての採択基準について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

今回提出した薬理資料 (参考資料) のほとんどは、Cell Therapeutics, Inc (CTI) 社 (本薬の導入先会社) が米国・欧州での申請 (年) において提出した資料である。なお、一部、新たな知見として、表 1 に示す調査方法で、本薬の薬理作用に関する文献について検索した。

今回提出した薬理資料に関する採択基準やセレクションバイアスについて、レトロスペ

クティブに検討した結果、CTI 社の申請資料及び追加資料については、in vitro 及び in vivo とともに申請当時の代表的な薬理試験成績は全て網羅されており、セレクションバイアスはなかったと考える。

表 1 本薬の薬理試験成績に関する調査方法

検索方法	検索データベース：PubMed（2003 年以前） キーワード：「As ₂ O ₃ 」＋「Arsenic trioxide」＋「Trisenox」と「APL」＋「Acute Promyelocytic Leukemia」の積集合
検索結果	報告件数：309
選択基準	文献については以下のものを選択した。 1. 白血病研究の専門誌として評価の高い「Blood」、 「Leukemia」、 「Leukemia and Lymphoma」の 3 誌に掲載されたもの。 2. 定評のある基礎医学・生物学研究専門誌及び「Nature」、 「Science」、 「PNAS」の一般誌 3 誌に掲載されたもの。

機構は、本薬の推定作用機序である二つのチオール基に対する結合作用及び PML 蛋白に対する作用が、臨床用量において、APL 細胞及び正常細胞にどの程度影響しているのかについて、申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。

1) 二つのチオール基に対する結合作用

本薬は臨床用量において、チオレドキシンペルオキシダーゼ（呼吸系の酵素）の二つのチオール基に結合することにより、ミトコンドリアの呼吸鎖を阻害し、結果的に細胞傷害を引き起こす。この作用は、APL 細胞及び正常細胞に対し同程度発現し、本薬の薬効及び毒性に関与しているものと推察される。

詳細は以下のとおりである。

本薬と生体物質との結合は 2 つのチオール基のイオウ原子との錯体形成によるものであり、本薬の細胞傷害性の機序としては、ピルビン酸脱水素酵素複合体（PDH）の阻害に基づくミトコンドリアの呼吸鎖の障害が知られている。しかし、PDH については、精製酵素に対する本薬の阻害濃度（IC₅₀=80 µmol/L）と HL60 細胞に対する培養系（in vitro 試験）での阻害濃度（IC₅₀=2.1 µmol/L）に大きな乖離があることが報告されている。したがって、in vitro 試験における阻害濃度で、本薬が結合し呼吸鎖を障害する他の分子の存在が示唆されている（Chem Res Toxicol: 16, 409-14, 2003）。また、細胞の中の酸化還元状態を制御するレドックス系の酵素であるチオレドキシンペルオキシダーゼが本薬の高親和性標的として提示されており（Biochem J: 371, 495-503, 2003）間接的に PDH を阻害している可能性が高い。チオレドキシン系は生体内の各細胞に存在しており、APL 細胞、正常細胞共に本薬の薬理効果発現濃度（0.1～1 µmol/L）で阻害されることが考えられる。

2) PML 蛋白に対する作用

PML 蛋白に対する作用に関して、本薬は臨床用量で十分に APL 細胞の PML-RAR 蛋白質の分解を誘導するものと考えられる。また、正常細胞の場合も臨床用量で PML 蛋白質の分解が誘導される。

詳細は以下のとおりである。

本薬は濃度依存的 ($0.01 \sim 1 \mu\text{mol/L}$) に培養 APL 細胞である NB4 の PML-RAR の分解を誘導することが知られている (Proc Natl Acad Sci USA: 94, 3978-3983, 1997)。これらの曝露量を AUC で表すと $18\text{ng} \cdot \text{hr/mL} \sim 1800\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ となる。さらにこの分解誘導には時間依存性も認められている (Blood: 89, 3345-3353, 1997)。一方、米国臨床試験 (97-66 試験) における薬理学的パラメータ平均値 ($C_{\text{max}} = 27.4\text{ng/mL}$; $\text{AUC}_{0-24\text{h}} = 450\text{ng} \cdot \text{hr/mL} \times 60 \text{ 日}$) から比較すると、本薬は臨床用量で十分に APL 細胞の PML-RAR 蛋白質の分解を誘導すると考える。また、正常細胞について培養細胞を用いた実験で $1 \mu\text{mol/L}$ の濃度で正常 PML 細胞質の分解が確認されている。

機構は、新たな作用機序に関する研究のその後の進展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。

作用機序に関する研究の新たな進展はないが、現在知られている APL 細胞に対する本薬の作用機序としては、 $0.1 \sim 1 \mu\text{mol/L}$ 程度の ATO 濃度で APL 細胞に対して PML-RAR の 160 番目及び 490 番目のリジン残基に対する SUMO 化を誘導し、PML 機能の活性化や PML-RAR の分解を誘導することによって治療効果を現す。一般的な正常細胞に対する作用機序としては、 $2 \sim 5 \mu\text{mol/L}$ といったより高い濃度ではミトコンドリアの障害や電位依存性アニオンチャンネルの二量体化によるチトクロム C 放出～カスパーゼ経路の活性化を誘導し、アポトーシスやネクローシス、オートファジー性細胞死といった多彩な細胞死を誘導する。ミトコンドリア障害を誘導する濃度域では神経や骨格筋・心筋等のミトコンドリアの障害に対して感受性の高い組織への障害が懸念されるため、感受性の高い癌腫を選択することが必要である。

機構は、ATO の凝固系への効果 (Leukemia 13: 1062-1070, 1999) において、本薬が APL 患者における出血を改善させる可能性が示されているが、臨床においてこの作用を反映する結果が得られているのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

APL 患者では APL 細胞により産生される組織因子による凝固促進活性の亢進に伴って、微小血栓が形成されると同時に凝固因子が枯渇し出血を起こしやすくする。米国臨床試験及び浜松医科大学治療研究では、本薬投与後に DIC (播種性血管内凝固症候群) の発生率が上昇することはなく、本薬の治療効果 (白血病細胞消失) により凝固パラメータを改善する傾向が認められた。したがって、臨床においては、出血改善の直接的な可能性までは示されていないが、DIC が悪化する可能性は低いものとする。

機構は、提出された公表論文の具体的な検索方法、検索結果及び申請資料としての採択基準について、本薬の作用機序及び ATO の凝固系への効果に関する申請者の回答を概ね妥当なものであると判断した。

一方、安全性薬理試験において、ATO は比較的低用量 (0.15mg/kg) から QT 及び QTc 間隔を延長させたことから、ATO による治療を受ける患者は QT 及び QTc 間隔を延長させる薬剤との併用は避けるべきと考察されていること、及び ATO の長時間暴露により、心臓のカルシウム電流の増加と hERG タンパクの細胞内輸送阻害による細胞膜表面の hERG チャンネルの減少が報告されている (Mol Pharmacol 66: 33-44, 2004) ことから、臨床での本薬の使用にあたっては添付文書等により、QT 及び QTc 間隔の延長に対する十

分な注意喚起を行う必要がある。また、本薬の QT 及び QTc 間隔延長のメカニズムは複雑多岐にわたると推察されることから、QT 及び QTc 間隔を延長する他の薬剤との併用にあたっても十分な注意喚起が必要であると考ええる。

ヘ．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

非臨床試験成績として 23 報の文献が参考資料として提出された。動物における三酸化ヒ素の体内動態について、マウス、ラット、ハムスター、マーモセット、ウサギ及びサルを用いた試験結果が示されている。なお、三酸化ヒ素及び亜ヒ酸塩を用いた検討結果が示されているが、両者は生体の pH (7.4 前後) の水溶液中ではいずれもほぼ全てが亜ヒ酸の形で存在することから、両者の薬物動態は同じものと見なすことができる。

動物における成績

(1) 吸収

雄性マウスに⁷⁴As標識した亜ヒ酸塩を経口投与した際、48 時間後の放射能での尿中排泄率は 0.4 及び 4mg/kg投与時で 90%及び 65%であり、0.4 mg/kg皮下投与時では 73%であった。一方、それぞれの投与法における 48 時間後の放射能での糞中排泄率は 7.1、9.1 及び 3.8%であった。吸収部位について、雌雄ネコを用いた検討より、ヒ素は主として小腸より吸収され、胃からの吸収は少ないことが示された。

(2) 分布

雄性ラットに⁷⁴As標識した亜ヒ酸塩の水溶液を静脈内投与 (2~4 µg/kg) した際、ヒ素は投与後 5 分以内に組織へ分布し、投与量の 11%は腎臓、16%は肝臓に、10%が血中に認められ、4 時間後では投与量の 67%が血中に存在し、肝臓及び腎臓には 2 時間後で 3%以下であった。

三酸化ヒ素の溶液 (4 及び 12 µg/mL) を 2~3 カ月間摂取した雌性ラットにおいて、全血中ヒ素のほとんどが赤血球中の hematin 画分に存在し、ラット血中へのヒ素の残留は、ヘム部分への直接結合によることが示唆された。なお、ラットでみられた赤血球への蓄積は、他の動物種では認められていない。

雌性マウスに⁷³As標識した三酸化ヒ素 (10mg/kg) を単回経口投与した際、血液と大部分の組織濃度は 2~4 時間で最高値となった。投与後 2~4 時間での全血、血漿及び血球画分での放射能の最高濃度は 0.25~0.4 µg/100mgであり、投与後 32 時間まで速やかに減少し、その後緩やかに低下した。初期分布相及び消失相の血中半減期は、2.3 及び 33 時間であった。血液中放射能濃度に基づく全身クリアランス値は 13mL/hr、分布容積は 40.6mLであり、ヒ素が組織に良好に移行することを示唆した。投与 2 時間後では腎臓、小腸粘膜、肺及び肝臓の組織中濃度が最も高く、血液中濃度の 4.3~7.2 倍であった。

雄性マウスに⁷⁴As標識した亜ヒ酸塩の水溶液 0.4mg As/kgを静脈内投与した試験においても、経口投与時と同様に、投与後 6 時間までの組織中放射能濃度は肝臓、腎臓、肺及び膀胱で高く、72 時間では皮膚、毛、精巣上体、肝臓及び胃で高く、またオートラジオグラムでは、投与 4 日目で皮膚、毛、眼 (レンズ) 消化管上部、甲状腺及び骨に残存していた。また、雄性マウスに⁷⁶As標識した三酸化ヒ素の水溶液を皮下投与した際、脑中放

射能濃度は 0.5 時間 (0.04% of dose) から 8 時間 (0.11% of dose) まで緩やかに上昇し、ヒ素標識体の脳への取り込みは他の組織に比べて緩やかであることが示された。

雄性マーモセットでは肝臓への特異的な分布 (投与後 4 日での組織中分布量 18.9% of dose) が認められ、他の組織では 0.65% 以下であった。⁷⁴As 標識した亜ヒ酸塩の水溶液を腹腔内投与 (0.4mg As/kg) した際、投与後 4 日での組織中放射能は肝臓中に投与量の約 20% が残存し、そのうちの半分はミクロゾーム画分に結合していた。マーモセットでの肝臓への残留性は、他の動物種と異なり、メチル化による代謝を受けないことに起因すると申請者は推測している。

妊娠中のラットに三酸化ヒ素 5 及び 10mg/kg を妊娠全期間にわたって 1 日 1 回 21 日間経口投与した後に胎児を摘出し、母獣の肝臓、腎臓、脾臓、脳、胎盤及び胎児の肝臓、脳及びそれ以外の臓器のヒ素量を測定した結果、胎盤中濃度が最も高く、胎児の肝臓中濃度は、母獣の肝臓と同レベルであった。

マーモセットでは肝臓中ヒ素濃度の高いことが知られているが、⁷⁴As 標識した亜ヒ酸塩の水溶液を静脈内投与後 8 時間で摘出した胎児でも同じ分布傾向がみられ、胎児で肝臓、胆汁、皮膚、肺組織中に分布し、各組織中濃度は、胎児に比べて母獣のほうが高く、胎盤中濃度は母獣血液の約 4 倍高かった。

(3) 代謝

三酸化ヒ素は、哺乳動物では肝臓中のメチルトランスフェラーゼの作用により、メチルアルソン酸 (MAA) 及びジメチルアルシン酸 (DMAA) に代謝されることが明らかになっている。

雄性ラットに三酸化ヒ素を 20 mg/kg 経口投与した際、血中総ヒ素濃度は投与後 6 時間以降に急速に上昇し、2 日目にピークに達しコントロール値 (平均 0.9 µg As/mL) の約 200 倍、120 日目でも約 50 倍の高値を示した。投与後 2 日目では、血中総ヒ素の 99% 以上が DMAA であり、その大部分は赤血球中に含まれていた。この時の血球中 DMAA 量は、投与量の 60% 以上に相当すると推定され、赤血球中に顕著に高いことはラットの種特性性によると報告者は考察している。

雄性ラットに三酸化ヒ素を 20mg/kg 経口投与した際、尿中ヒ素排泄量は、投与後 1 日目に最も多く、以降は徐々に減少し、投与後 1~3 日目までは三価ヒ素が多く排泄された。投与 2 日目以降では、DMAA が最も多く排泄され、糞中排泄量は五価ヒ素、MAA、DMAA の順に高く、三価ヒ素の排泄は微量であった。

亜ヒ酸塩を飲水に 100 又は 10mg As/L 混ぜて雄性ラットに 1 週及び 7 カ月間与えた際、ヒ素摂取量は、1 週間投与で 13.5mg As/rat、7 カ月間投与で 385mg As/rat であったが、亜ヒ酸塩を 1 週間投与したラットの尿中で最も多かった代謝物は DMAA であり、回収された全ヒ素化合物の 62% であった。なお、MAA は回収されたヒ素の 1% にすぎなかった。1 週間投与で回収された全ヒ素量は 2.44 mg As/L 尿であり、7 カ月間投与後ではヒ素化合物の総排泄量は 19.3mg As/L に増加し、この総量における DMAA の割合は 86% で、7 カ月間投与で回収された MAA 量は 1 週間投与での回収量と異ならなかった。ヒ素化合物を慢性的に投与すると排泄量が増加したことは、ヒ素の排泄と DMAA へのメチル化は組織中タンパクのチオール結合部位が飽和されるまで起こらない事を示唆すると報告者は考察している。

雄性ハムスターに三酸化ヒ素 4.5mg/kg を単回経口投与した際、投与後 5 日間で投与量の 60%が排泄物中（尿中に 49%、糞中に 11%）に回収され、その約半分が無機ヒ素であり、DMAA が 24%、MAA が 5.5%であった。

雄性ラットに三酸化ヒ素を 20mg/kg 経口投与した際、投与後 6 時間以内では、いずれの組織でも五価ヒ素の割合が最も高く、肝臓と腎臓で無機ヒ素量が多かった。投与 1 及び 2 日目には無機ヒ素は徐々に減少し、メチル化代謝物、主として DMAA が著しく増加した。DMAA の蓄積が特に高い組織は脾臓及び肺であり、投与後 2 日目にピークに達した。また、皮膚及び体毛での組成は他の組織と異なっており、皮膚では投与後 7 日目まで、体毛では投与後 120 日でも五価ヒ素の割合が最も高かった。体毛中の総ヒ素濃度は徐々に上昇し、10 日目でピークに達し、30 日目で減少傾向が見られた。

雄性ハムスターに三酸化ヒ素 4.5mg/kg を単回経口投与した際、投与後 1 及び 6 時間では組織中ヒ素の 90%が無機物であったが、その後 MAA の比率が経時的に増加し、投与後 1 日以降では MAA 濃度が最も高くなった。DMAA は MMA と同様に経時的に増加したが、その濃度は約 10%と低く、組織中代謝物組成に種差が認められた。

三価ヒ素をメチル化する酵素の局在と、これらの酵素活性に影響を及ぼすコファクターを調べるため、ラットの脳、腎臓、肺、腸、肝臓のホモジネートや赤血球と亜ヒ酸塩をインキュベートした後、MAA 及び DMAA の生成量を測定した結果、肝臓以外の組織におけるメチル化代謝物の生成量は、肝臓と比べると僅かであった。また、肝臓における代謝活性は全て可溶性画分に存在した。DMAA は MAA より遅れて出現することから、MAA は DMAA の前駆体と推測されるが、可溶性画分中で MAA をインキュベートしても DMAA が検出されず、無機ヒ素化合物のメチル化は二つの異なる酵素が関与する可能性がある」と報告者は考察している。

ヒ素代謝経路におけるメチル化過程をより明らかにするため、ラット肝可溶性画分におけるメチル化又は基質として使用した MAA 及び DMAA のメチル化に影響する条件、特にグルタチオンや他のチオール類、三価ヒ素の濃度等の影響について検討した結果、MAA や DMAA の生成量は、三価ヒ素濃度に依存し（ $p < 0.01$ ）、グルタチオンを対照値の 42%、20%及び 3%にまで減少させると、MAA 及び DMAA の生成は減少した。過剰量のチオール類は、遊離の三価ヒ素量を減少させることによってメチル化反応を妨げると申請者は推測している。また、MAA から DMAA へ、あるいは DMAA からトリメチル化体への反応は起こらなかった。

（４）排泄

ヒ素化合物の排泄については、マウス、ラット、ハムスター、サル等多くの種において検討され、どの種でも主要排泄経路は腎臓であり、ヒ素は迅速に尿中排泄された。As trichloride は加水分解して塩酸と三酸化ヒ素を生成するため、As trichloride の静脈内投与試験について検討がなされた。

雄性ラットに⁷⁴As trichlorideを静脈内投与（0.21～4.6mg/kg）した際、投与後 2 時間までの胆汁中に、投与した放射能の約 25%が排泄された。また、胆汁を体外に導出したラットにおける血液中ヒ素濃度は正常ラットに比べて低いこと、ヒ素を投与されたラットの胆汁を十二指腸内投与したラットの血中にヒ素が検出されたことより、腸肝循環を受けることが示された。ヒ素の胆汁排泄には種差が見られ、ウサギとイヌでの胆汁排泄速度の

最大値は、ラットの 1/40 及び 1/840 であった。

(5) 薬物動態学的相互作用

GLP 準拠で実施された主なシトクロム P450 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A9/11) を用いた *in vitro* 試験により、三酸化ヒ素の P450 代謝を阻害する効果について評価した結果、治療域での血漿中濃度 (C_{max} は約 130ng/mL) において、三酸化ヒ素は 3.75 ~ 15000 ng/mL の濃度でどの P450 分子種に対しても可逆的阻害剤として作用しなかった。

(6) ジチオール類によるヒ素中毒の解毒効果

ジチオール類によるヒ素中毒の解毒効果 (*in vivo*) の検討では、雄性マウスに⁷⁶As標識した三酸化ヒ素を単回皮下投与 (8.4mg/kg) した後、DL-2,3-dimercaptopropanol (BAL) の生理食塩水あるいはピーナツオイル溶液、DL-2,3-dimercaptopropane sulfonate (DMPS) の生理食塩水又は meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) の生理食塩水を等モル量 (0.7mmol/kg) で経口投与した際、DMPS及びDMSAは、BALに比べてより効果的にほとんどの組織 (心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、筋肉、皮膚、脳及び血液) でヒ素含有量を有意に減少させた。同様に、マウスとモルモットを用いた他の試験においても、DMPSとDMSAを腹腔内投与すると、ほとんどの組織でヒ素濃度が有意に低下し、ヒ素による急性毒性の減弱することが示された。他の試験では、マウスの急性ヒ素中毒における 6 種のジチオール類 (dimercaptosuccinic acid類縁体) の解毒効果を比較した。雄性マウスに三酸化ヒ素をLD₈₀ 値 (65 µmol/kg) で皮下投与し、30 分後に 0.7 mmol/kg のDMSAを腹腔内投与、又は等モルのDMSAアナログを腹腔内及び経口投与した時の生存率を 30 日間記録した。さらに、⁷³As標識した三酸化ヒ素を 42.5 µmol/kg皮下投与し、組織中放射能濃度を測定した結果、DMSA投与群では全動物が生存したのに対し、コントロール群は 2 日以内に死亡した。また、DATSA (meso-2,3-di (acetylthio) succinic acid) 及びDBTSA (meso-2,3-di (benzoylthio) succinic acid) を経口投与すると、生存率はそれぞれ 29 及び 43%に増加し、腹腔内投与では 86%に増加した。DnPDMS (di-n-propyl meso-2,3-dimercaptosuccinate) の腹腔内投与及びDEDMS (diethyl meso-2,3-dimercaptosuccinate) + DiPDMS (diisopropyl meso-2,3-dimercaptosuccinate) の腹腔内投与では、生存率はそれぞれ 72 と 86%に上昇した。また、DATSA、DBTSA、DEDMS及びDnPDMSの腹腔内及び経口投与、並びにDiPDMSの腹腔内投与は、組織中ヒ素濃度を有意に低下させた。

モルモットに三酸化ヒ素を 5 日間連続で 1 日 2 回 2.5mg/kg 皮下に前投与し、同時に 0.1 又は 0.7mmol/L の BAL、DMPS、DMSA 又は BAPSA を投与した肝灌流試験では、肝臓からの総ヒ素消失は DMPS、DMSA 及び BAPSA の併用により亢進し、最も効果的であった BAPSA では、0.7mmol/L の濃度で肝臓からの総ヒ素消失が 40%亢進した。

ヒトにおける成績

(1) 中国での試験

1994～1996年に中国で実施された APL 患者を対象として行った試験では、15名の再発性の APL 患者に 0.1%三酸化ヒ素 (arsenic trioxide ; ATO) 溶液 (10 mg) を 2～3 時間かけて 1 日 1 回点滴静注し、ATO のみを投与された 10 名の患者のうち 9 名が 28～44 日の治療期間 (総投与量 280～440mg) に完全寛解に到達し、残りの 5 名は化学療法剤 (塩酸ダウノルビン、シタラピン、harringtonine、ヒドロキシカルバミド、ATRA) 等との併用療法により、28～54 日の期間で完全寛解に到達した。

薬物動態のデータは化学反応を利用したガスクロマトグラフィーにより 8 名の患者について血中ヒ素濃度が測定された。その結果、投与初日のヒ素血漿中濃度は 30 日目の血漿中濃度推移と変わらず、反復投与により体内動態は変動しなかった。また、寛解導入初日と地固め療法初日の血漿中濃度間にも差はなかった。この試験では毛髪と爪へのヒ素の蓄積についても検討されており、反復投与中に毛髪と爪のヒ素濃度は徐々に上昇して投与前値 (0.35～0.40 $\mu\text{g/g}$) の 5～7 倍となったが、寛解導入療法と地固め療法の間に低下傾向を示した。

(2) Cell Therapeutics, Inc (CTI 社) での試験

本剤の PK は、再発又は難治性 APL 患者を対象とした第 I 相薬物動態試験 (97-66PK 試験)、進行性の造血器腫瘍患者を対象とした補足薬物動態試験 (98-23PK 試験)、進行性の非造血器腫瘍患者を対象に実施した補足薬物動態試験 (98-46PK 試験) の合計 3 試験で評価されている。いずれの試験でも血漿、赤血球及び尿中の総ヒ素濃度を誘導結合プラズマ質量分析装置 (inductively coupled plasma-mass spectrometer ; ICP-MS) を用いて測定し、三価又は五価の無機ヒ素やその代謝物であるメチルアルソン酸及びジメチルアルシン酸の同定は行われなかった。なお、血漿及び赤血球中のヒ素濃度の定量限界値は 5ng/mL、尿中の定量限界値は 2ng/mL であった。

第 I 相薬物動態試験 (97-66PK 試験)

再発又は難治性の APL 患者 12 例 (男性 8 例、女性 4 例) において、小児 1 例に 5 mg/body (0.17mg/kg)、小児 1 例を含む 6 例に 10mg/body (0.06～0.18mg/kg)、3 例に 15 mg/body (0.16mg/kg 2 例及び 0.20mg/kg 1 例)、2 例に 14.3mg/body 及び 15 mg/body (共に 0.15mg/kg) を投与している。本薬をそれぞれ 1～4 時間かけて静脈内投与した際の平均投与量は $0.15 \pm 0.04\text{mg/kg}$ であった。すべての患者において血漿及び赤血球中のヒ素濃度は、投与終了時付近で最高濃度 (C_{max}) となり、最高濃度到達時間 (t_{max}) の平均値は血漿中で 3.2 ± 1.9 時間 (範囲：1～8 時間)、赤血球中で 3.3 ± 1.2 時間 (範囲：1～4 時間) であった。 C_{max} の平均値は血漿中で $27.4 \pm 9\text{ng/mL}$ (範囲：18～48 ng/mL)、赤血球中で $30.3 \pm 12\text{ng/mL}$ (範囲：16～64 ng/mL) であった。以後徐々に低下し、消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は血漿中で 100 ± 72 時間 (範囲：18～197 時間)、赤血球中で 34 ± 26 時間 (範囲：6～98 時間) であった。投与開始から 24 時間後までの血中濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$) の平均値は血漿中で $450 \pm 119\text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ 、赤血球中で $424 \pm 125\text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ であった。血漿中ヒ素濃度は投与日数とともに漸増し、治療 1 週間後の濃度は投与初日の C_{max} の約 2～5 倍に達し、投与 2 週目には定常状態に達し

た。血漿中及び赤血球中のヒ素濃度が定常状態に到達した後の数日間（8～10日目）において、24時間で尿中排泄される平均の最大ヒ素量は1日用量の60%であった。

補足薬物動態試験（98-23PK試験）

本試験では、進行性の造血器腫瘍患者12例（男性9例、女性3例）に0.10mg/kg（8例）、0.15mg/kg（3例）及び0.30mg/kg（1例）を2時間かけて静脈内投与がなされた。血漿及び赤血球中のヒ素濃度は、投与終了時付近でC_{max}となり、t_{max}の平均値は血漿中で1.75±0.5時間（範囲：1～2時間）、赤血球中で2.25±0.9時間（範囲：1～4時間）であった。以後徐々に低下した。各用量のC_{max}の平均値は、血漿中で16±3、35±16及び53 ng/mL、赤血球中で25±9、35±7及び74ng/mLであり、APL患者（97-66PK試験）の値と同等であった。また、投与開始から8時間後までのAUC_{0-8hr}の平均値は血漿中で98±14、135±28及び244ng・hr/mL、赤血球中で138±57、160±4及び349 ng・hr/mLであった。これは観察時間の相違を考慮すると、APL患者で確認された値と同等であると申請者は考察している。血漿と赤血球中濃度のC_{max}及びAUC_{0-8hr}はほぼ投与量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた。投与8日目の血漿及び赤血球中ヒ素濃度は投与1日目の約2倍に上昇した。また、7例の患者において、初回投与24時間後までに尿中に排出されたヒ素量は投与量の約10%であった。

補足薬物動態試験（98-46PK試験）

本試験では、種々の非造血器腫瘍の患者22例（男性14例、女性8例）に0.15mg/kg（6例）、0.20mg/kg（3例）、0.25mg/kg（4例）、0.30mg/kg（6例）及び0.35mg/kg（3例）を2時間かけて静脈内投与がなされた。血漿及び赤血球中のヒ素濃度は、投与終了時付近でC_{max}となり、t_{max}の平均値は血漿中で5±7.7時間（範囲：2～24時間）、赤血球中で2.3±0.9時間（範囲：2～6時間）であった。以後徐々に低下し、t_{1/2}の平均値は血漿中で17～253時間、赤血球中で36～57時間であった。各用量の血漿中ヒ素濃度の平均C_{max}値は、85±86、47±6、52±8及び75±52ng/mLであった。また、血漿中のAUC_{0-24h}値は551±108、613±73、625±93及び876±180ng・hr/mLであり、投与量に比例して上昇した。さらに、赤血球中のAUC_{0-24h}値も投与量に比例して上昇しており、体内動態は線形であった。レジメンB（5日間の1サイクル投与開始の1週間前に、単回持続投与を行う）（5例）では血漿及び赤血球中のヒ素濃度は治療の進行とともに上昇し、10日目に定常状態に達した。レジメンBにおいて、単回投与後96時間までのt_{1/2}は血漿中で308±431時間、赤血球中で136±159時間であった。患者を3つの年齢層（33～47、49～59、60～72歳）に分類してヒ素濃度を比較すると、血漿と赤血球中の平均C_{max}値は年齢と共に低下する傾向が認められ、一方、AUC_{0-24h}値は最も高齢のグループで高かった（下表参照）。性別による濃度の違いは明らかでなかった。初回投与終了後24時間に尿中に検出されたヒ素の量は投与された1日用量の2～13%であった。この患者集団でのヒ素濃度の変動幅は小さく、有害事象を懸念するものではなかった。

試験番号	年齢幅	症例数	平均 投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC ^a (ng・hr/mL)	
				血漿	赤血球	血漿	赤血球
97-66PK	< 18	2	0.18	20 ± 2	30 ± 8	397 ± 85	435 ± 79
	18-59	7	0.14	26 ± 5	27 ± 5	399 ± 71	375 ± 103
	> 59	3	0.15	37 ± 13	41 ± 20	606 ± 101	530 ± 160
98-23PK	32-59	7	0.14	27 ± 18	33 ± 21	129 ± 59	167 ± 94
	60-70	5	0.11	19 ± 5	30 ± 7	107 ± 11	153 ± 47
98-46PK	33-47	8	0.24	93 ± 71	104 ± 37	662 ± 70	782 ± 281
	49-59	6	0.21	61 ± 54	87 ± 49	607 ± 133	768 ± 192
	60-72	8	0.28	54 ± 22	81 ± 35	851 ± 197	939 ± 341

a. 97-66PK 及び 98-46PK は 0-24h、98-23PK は 0-8h

(3) 薬物動態試験の結果と比較

申請者は 3 件の薬物動態試験の結果から、以下の考察をしている。

血漿及び赤血球中ヒ素濃度の AUC は用量に比例して増加することが示され、ヒ素の血漿中濃度は投与終了時近くで C_{max} となり、以後ゆっくりと低下した。連日投与により血漿中濃度は投与 8～10 日後に定常状態に達した。再発又は難治性 APL 患者を対象にした 97-66PK 試験では 12 例中 11 例の患者が完全寛解に達したことから、この 11 例での血漿及び赤血球中ヒ素濃度は APL 治療における本剤の有効濃度を表すものであることが強く示唆された。3 件の薬物動態試験において、「多分あり」(probably related) 又は「あり」(related) の有害事象を発現した患者とそのような事象を発現しなかった患者との間に血漿中濃度の差は認められなかった。

(4) 代謝についての考察

申請者は本薬の代謝について、以下の考察をしている。

多くの文献によりヒ素の代謝経路及び排泄パターンが立証されている。ヒトとヒト以外の哺乳動物（ラット、マウス、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ及びウシ）での無機ヒ素の代謝経路は、五価ヒ素 → 三価ヒ素 → メチルアルソン酸（MAA） → ジメチルアルシン酸（DMAA）であり、ヒ素のメチル化代謝物の活性は無機三価ヒ素より低い。本剤を投与された APL 患者も同様の代謝・排泄パターンを示すと考えられる。代謝に関与する酵素は 1) 五価ヒ素を三価ヒ素（すなわちヒ酸から亜ヒ酸）に還元するヒ酸リダクターゼ、2) 三価ヒ素をメチル化する亜ヒ酸メチルトランスフェラーゼ、3) MAA をメチル化する MAA メチルトランスフェラーゼである。メチルトランスフェラーゼ 2 種類はウサギ肝ホモジネートから単離されており、ゲル濾過クロマトグラフィーによっていずれも分子量 60,000 と判明している。メチルトランスフェラーゼはシトクロム P450 アイソザイムファミリーには属さず、したがって多くの処方薬の代謝を阻害するとは考えにくい。また、シトクロム P450 アイソザイムファミリーが他の併用薬によって阻害されても、ATO の

メチル化に影響するとは考えにくい。五価ヒ素はメチル化されず、したがってその消失は尿中への未変化五価ヒ素としての排泄、又は三価ヒ素への変換による。

(5) タンパク結合についての考察

申請者は本薬の血漿中のタンパク結合について、以下の考察をしている。

ヒト血漿におけるヒ素の結合に関する研究は十分ではない。血漿タンパク質に対するヒ素の結合は複雑な現象であり、種によって異なる。マウス、ウサギ、イヌ、サルにおいては、血清中タンパク質への結合は 10～70%の範囲である。Styblo らはラット肝可溶性画分中の三価ヒ素の 55%がタンパク結合しているとの知見を得ている (J Chromatogr B 677; 161-166, 1996)。腹膜透析患者 3 人における血清タンパク質への結合 (主としてトランスフェリン) は約 0.5%であり、血清タンパク結合が飽和しても ATO による治療に相当の変化が起こることはないと言われる。

(6) 組織分布についての考察

申請者は本薬の組織分布について、以下の考察をしている。

ヒ素の組織分布は投与期間及び投与したヒ素化合物の種類によって異なることが知られている。ヒ素は主として肝臓、腎臓、心臓、肺、毛髪及び爪に蓄積する。筋肉及び神経組織にはごく少量が分布する。ヒ素は血液胎盤関門を容易に通過し、動物及びヒトで胎児への障害が報告されている。約 8 g の ATO を摂取した 28 歳男性 (自殺例) の場合、最も高濃度のヒ素が検出されたのは肝臓及び腎臓であり、筋肉、心臓、脾臓、膵臓、肺及び脳では一様に低濃度であった。

(7) 排泄についての考察

申請者は本薬の排泄について、以下の考察をしている。

ヒトにおいて本剤はメチル化され、ほとんどが尿中に排泄される。98-23PK 試験では、本剤初回投与 24 時間後の尿中に排泄されたヒ素の総量は投与量の約 10%、98-46PK 試験では 2～13%であった。ヒ素の尿中半減期は 3～5 日と報告されている。したがって、総投与量の 100%が排泄されるまで 18～30 日を必要とすると考えられる。97-66PK 試験では血漿中及び赤血球中のヒ素濃度が定常状態に到達した後の数日間 (8～10 日目) に 24 時間で尿中排泄される平均の最大ヒ素量は 1 日用量の 60%であった。PK パラメータ及び臨床観察所見より、本剤の 2 回目の投与サイクルを開始する前には 2～3 週間の休薬期間を設ける必要があると考えられた。98-46PK 試験では 5 例の患者において単回投与後 96 時間までの PK パラメータが算出されている。5 例中 2 例では消失がきわめて遅く、そのうち 1 例は $t_{1/2}$ が 954 時間、他の 1 例は算出不能であった。残り 3 例はそれぞれ 87、99 及び 93 時間とほとんどばらつきがなく、これら 3 例の値はヒ素の尿中排泄半減期として報告された 3～5 日と矛盾しない。

ヒトにおける排泄試験の文献報告は、97-66PK試験、98-23PK試験及び 98-46PK試験により得られた所見とほぼ同等である。Pomroyらは放射能標識ヒ素 (^{74}As 、ヒ素 0.06 ng) をゼラチンカプセルに入れて志願者に投与した (Toxicol Appl Pharmacol 53; 550-556, 1980)。103 日後まで全身モニターで放射能を測定し、最初の 7 日間はずべての尿と糞中の放射能を測定した。8 日目までの尿中累積ヒ素排泄率は投与量の 62%に達した。また、5 日目までの累積糞中排泄率は投与量の 6%であった。6 日目から 8 日目までにこれ以上のヒ素は糞中に回収されなかった。

MappesはATOを水溶液として自身に投与し、総ヒ素の尿中排泄を測定した (Int Arch Occup Environ Hlth 40; 267-272, 1977)。1日用量 1 mgにおいて尿中排泄率は5日後に定常状態に達し、摂取した1日用量の70%となった。Buchetらは志願者4人に対してヒ素 (NaAsO₂として125、250、500、1000 µg) を1日1回5日間連日経口投与した。ここでは尿が14日間採取され、ヒ素の尿中排泄率は各用量において5日後に定常状態に到達し、摂取用量の60%であった。

(8) 性差についての考察

申請者は性差について、以下の考察をしている。

APL、進行性の造血器腫瘍、非造血器腫瘍患者に対する3試験 (男性31例、女性15例) での男女別のPKパラメータについて、97-66PK試験ではC_{max}とAUC_{0-24hr}ともに、男女で同等であった。98-23PK試験でも、用量換算したときのC_{max}とAUC_{0-24hr}は男女で同等であった。98-46PK試験ではC_{max}が女性より男性の方で高値であったが、AUC_{0-24hr}は同等であった。以上の結果、血漿及び赤血球中のヒ素濃度に及ぼす性差の影響はないものと考えられた。

(9) 加齢の影響

申請者は年齢について、以下の考察をしている。

APL、進行性の造血器腫瘍、非造血器腫瘍患者に対する3試験での年齢別のPKパラメータを算出した (ヘ項1ヒトにおける成績 (2) の表参照)。種々の用量の本剤を投与したとき、97-66PK試験では、年齢の上昇とともに血漿中のC_{max}とAUC_{0-24hr}が増加している傾向が認められたが、赤血球中のC_{max}とAUC_{0-24hr}については加齢の影響は認められなかった。98-23PK試験ではC_{max}、AUC_{0-8hr}ともに年齢による影響は認められなかった。98-46PK試験では97-66PK試験と異なり、年齢の上昇とともにC_{max}が減少し、AUC_{0-24hr}は増加する傾向が認められた。以上、97-66PK試験と98-46PK試験では60歳以上の患者で血漿中AUC_{0-24hr}が高値を示す傾向が認められたが、これらAUC_{0-24hr}の平均値は変動範囲内と考えられ、血漿中ヒ素濃度において60歳を超える患者に対して臨床的意味を持つような差はないと判断した。以上より、ヒ素の体内動態に及ぼす年齢の影響はないものと考えられた。

米国FDAによる本剤承認後、FDAの指示により「難治性白血病小児患者を対象とした第Ⅲ相試験及び薬物動態試験」が現在実施されており、その中間データがFoxらにより報告されている (ASCO Annual Meeting, May 18-21, 2002, in Orlando, Florida)。この試験ではAPL患者には0.15 mg/kg (5例)、APL以外の白血病患者には0.15 mg/kg (4例) 又は0.20 mg/kg (4例) をそれぞれ2時間かけて静脈内投与を1週間につき5回投与した。1サイクルの投与回数を20回とし3サイクルまで投与可能とした。評価可能な8例 (APL: 4例、APL以外の白血病: 4例) のうち、APL患者では4例全例がCR (投与回数の中央値20回、範囲: 17-30回) を得、このうち3例は分子的寛解 (投与回数の中央値40回、範囲: 30-60回) を得た。この試験での用量別のC_{max}、AUC及びt_{1/2}は0.15 mg/kgで115±35nmol/L、408±178nmol·hr/L及び5.0±1.8hr、0.20 mg/kgで187±56nmol/L、705±132nmol·hr/L及び6.6±0.1hrであった。本試験では活性本体である三価ヒ素のみを測定している。

(10) 人種の影響

申請者は人種の影響について、以下の考察をしている。

97-66PK 試験では 12 例（白人 9 例、黒人 3 例）の人種別の血漿中濃度の C_{max} (27 ± 10 及び 28 ± 2 ng/mL) 及び AUC_{0-24hr} (481 ± 113 及び 358 ± 94 ng·hr/mL) 並びに赤血球中濃度の C_{max} (31 ± 14 及び 29 ± 3 ng/mL) 及び AUC_{0-24hr} (431 ± 124 及び 401 ± 155 ng·hr/mL) に人種差は認められなかった。

浜松医科大学治療研究では血漿中ヒ素濃度は測定していないため、日本人における本剤の薬物動態は明らかではない。しかし最近、我が国において日本人の ATRA 不応性再発 APL 患者 1 例に ATO を投与し、血清及び尿中ヒ素の PK データを記載した報告がなされている（深井康臣ら：第 15 回バイオメディカル分析科学シンポジウム講演要旨集 2002: 163-166、深井康臣ら：日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2003;4:150、深井康臣ら：第 11 回ヒ素シンポジウム講演要旨集 2003; 67-68）。

報告内容は、72 歳の男性（体重 57.5 kg）に、三酸化ヒ素 0.08mg/kg/day（4.6mg/日）を 2 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与したものである。寛解導入療法として 35 回投与、維持療法として 28 回投与された。投与開始後 35 日目で完全寛解に到達した。投与中は重篤な副作用はなく、発現した副作用は頭痛、下痢、皮膚炎、VPC（心室性期外収縮）の散発（ヒ素投与開始の 2 週間）、QTc 延長：430-466msec と報告された。検体採取は維持療法の投与 4 及び 5 日目に実施し、採取 3 日前から採取終了まで海産物の摂取を制限した。採血は、投与直前（0 時間）投与 2、3、4、5、6、7、8、10、19、24 時間後に施行し、採尿は 24 時間蓄尿を施行した。結果は以下のとおりであった。

血清中のヒ素の各代謝物の濃度推移（ $\mu\text{g/L}$ ）

経過時間 (hr)	0	2	3	4	5	6	7	8	10	19	24
As ()	9.1	13.1	6.8	5.56	5.08	6.48	6.2	7.6	11	6	5.8
MAA ()	8.2	13.2	12.3	13.1	-	10.4	9.5	6.6	9	7.5	5.5
DMAA ()	10.4	14.4	6.8	5.1	9.9	8.1	4.9	6.9	12.2	7.4	6.9
総ヒ素	27.7	40.7	25.9	23.76	-	24.98	20.6	21.1	32.1	20.9	18.2

24 時間蓄尿 1200mL のヒ素の各代謝物の濃度（ $\mu\text{g/L}$ ）

	濃度（ $\mu\text{g/L}$ ）
As ()	840
MAA ()	1570
DMAA ()	1310
総ヒ素	3720

申請者はこの報告に対し、以下のように考察している。

長野赤十字病院における 1 例の成績は、維持療法（反復投与）中の薬物動態のため PK パラメータは算出できていない。

定常状態の血中総ヒ素濃度としては、 C_{max} が $40 \mu\text{g/L}$ 程度（投与後 2 時間）ト
ラフ値が $20 \mu\text{g/L}$ 程度であった。

24 時間で排泄された尿中の総ヒ素量は投与量の 128%相当であった。

97-66PK 試験（再発・難治 APL 12 例）での C_{max} は約 27ng/mL ($\mu\text{g/L}$)、 t_{max} は約 3 時間であり、血漿中ヒ素濃度は投与日数とともに漸増し、治療 1 週間後の血漿中濃度は投与初日の C_{max} の約 2～5 倍に達し、投与 2 週目には定常状態に達した。長野赤十字病院の成績は、この成績と比較して大きな差はないと考えられる。

97-66PK 試験では、血漿中及び赤血球中のヒ素濃度が定常状態に到達した後の数日間（8～10 日目）に 24 時間で尿中排泄される平均の最大ヒ素量は 1 日用量の 60%であった。長野赤十字病院の成績は、この成績より高い排泄率を示していた。この原因については、長野赤十字病院は 1 例の成績ということもあり、不明である。

機構は、申請者は 97-66PK 試験のデータをもって人種差は認められなかったとしているものの、「有効性及び安全性試験に登録された 99 例のうち 80%以上が白人であったため、薬物動態パラメータに当てる人種の影響は評価できなかった。」との概要での記載があり、そこで示されている 99 例の詳細については確認中である。加えて機構は日本人における PK データの収集についての今後の計画等を申請者に尋ねた所、申請者はへ 2 項記載の通り、これまで本薬を投与された日本人で収集した保存血液（深井らの既報告 1 例を含む 例分）のヒ素分析を詳細に行うと回答した。

（11）臓器機能障害の影響

申請者は腎機能及び肝機能障害について、以下の考察をしている。

腎機能及び肝機能障害時の本薬の薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。しかし、97-66PK 試験において 15 mg/body (0.16mg/kg) で治療した 1 例（患者 1007）では、血漿中 C_{max} が 1 カ月間の投与後に約 200ng/ml ($2.7\mu\text{mol/L}$) に達するまで持続的に漸増し、この患者は治療 14 日目から腎不全（抗生物質治療及び低血圧による）の管理のために血液透析を開始した。本薬が主に腎臓から尿中排泄されることを加味すると、腎機能障害時の本薬の薬物動態について更なる検討が必要であることを示唆しており、現在米国において腎機能障害を有する患者を対象に本薬の薬物動態を検証することを目的とした臨床試験が実施されている。また、98-46PK 試験において 0.30 又は 0.35 mg/kg を投与された 9 例中 5 例において肝酵素の上昇が認められ、それより低用量の患者 13 例においては認められなかった。したがって、肝酵素上昇が本薬の用量と相関しておこる可能性が示唆された。一方、Bucht らは無機ヒ素 500 μg 投与後の尿中排泄について、健康被験者 12 例（静脈内投与 4 例、経口投与 8 例）及び肝障害を有する患者 12 例（静脈内投与）を対象に検討した（Arch Toxicol Suppl 5, 326-327, 1982）。投与 1 日後の総ヒ素の尿中排泄量は、健康被験者では静脈内投与で $136.9 \pm 7.4\mu\text{g}$ 、経口投与で $115.0 \pm 7.8\mu\text{g}$ であったのに対して肝不全患者では $143.0 \pm 9.8\mu\text{g}$ とヒ素の排泄は肝機能の影響を受けないことを報告している。無機ヒ素の代謝の場が肝臓であることを加味すると、肝機能障害時の本薬の薬物動態について更なる検討が必要であると示唆され、現在米国において肝機能障害を有する患者を対象に本薬の薬物動態を検証することを目的とした臨床試験が実施されている。

2. 機構における審査の概要

機構は、98-46PK 試験の単回投与後 96 時間において、半減期が著しく長い症例があるため、患者背景等からその要因について考察を求めた。

これに対し、申請者より以下の回答がなされた。

進行性非造血器腫瘍患者を対象とした 98-46PK 試験では、5 例の患者において単回投与後 96 時間までの PK パラメータが算出され、5 例中 3 例は、同程度の消失半減期（それぞれ 87、99、93 時間）を示し、この 3 例の平均消失半減期は 93 時間であり、97-66PK 試験の結果と矛盾していない。一方、5 例中 2 例（症例番号 1091 及び 1094）の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）はそれぞれ 954 時間及び Not Available で、血漿中ヒ素の消失速度が極めて遅く、ヒ素の代謝に大きく影響を与える因子が存在することが示唆された。ヒ素代謝速度が正常であった 3 例のクレアチニン値は正常範囲内であるが、血漿中ヒ素の消失速度が極めて遅かった 1091 及び 1094 のクレアチニン値(Cre)はそれぞれ 2.0 及び 2.2mg/dL と異常値を示しており、この異常は単回投与後 96 時間を過ぎても持続していた。1091 においては BUN が正常範囲内であったが、腎機能障害の指標の一つである BUN/Cre が 7.5 となることから、腎機能の低下が強く疑われた。また、1094 は進行性の腎細胞癌患者であり、更に BUN、クレアチニンとともに増加していることから、腎臓に大きなダメージを抱えていると推測される。なお、肝機能の指標となる AST、ALT、LDH 及び ALP においては、5 例とも正常であった。5 例中 2 例で重篤な有害事象が発現し、このうち血漿中ヒ素濃度の消失速度が極めて遅かった患者 1 例（症例番号 1094）も含まれていたが、認められた有害事象は一過性脳虚血発作によるものであり本薬との因果関係は否定されている。以上のことから、症例番号 1091 及び 1094 はともに腎臓の異常により血漿中ヒ素の消失半減期が著しく延長したと考えられる。なお、現在、米国において腎障害を併発する癌患者を対象とした第 Ⅲ 相試験が実施されており、腎機能障害存在下での本薬の PK 及び安全性について評価されている。

機構は、本薬の主要排泄経路は腎排泄であり、ヒトにおいてヒ素の尿中半減期は約 3～5 日との報告があり、上記のクレアチニン値が正常範囲内であった 3 例について平均消失半減期は 93 時間であり、当該報告とほぼ一致した結果が示されていることから、消失半減期が著しく長い症例については腎機能低下に伴う排泄障害の可能性は否定できないと考える。腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験が実施中とのことであるが、上記 2 症例の排泄遅延が著しいため、腎障害のグレードと尿中排泄率との関連性については早期に結果をまとめる必要があるものとする。また、市販後に腎機能障害を有する患者への慎重投与の注意喚起をする必要があると考える。

機構は、メチルトランスフェラーゼ活性に影響を及ぼす因子について説明を求めた。

これに対し、申請者より以下の回答がなされた。

最近、ラット肝の細胞質画分からヒ素メチル化酵素が精製され、mRNA の塩基配列が明らかにされた（S-adenosyl-L-methionine: arsenic () methyltransferase）。本酵素は 369 個のアミノ酸からなる分子量約 4 万の蛋白質で、S-adenosyl-L-methionine をメチル基供与体として利用し、3 価のヒ素のモノメチル及びジメチル化を触媒する。ヒトのヒ素メチル化酵素は未だ精製されていないが、このラットのヒ素メチル化酵素と相溶性が高い蛋白質（Cyt19）がヒト肝臓に発現していることが判明している。現在、このヒ素酵

素活性そのものを測定して、ヒ素のメチル化能に及ぼす要因を検討した報告はない。そこで、主にヒ素を含む飲料水を摂取したヒトの疫学的調査（主に南米）における尿中の MAA や DMAA の排泄率の変動から、ヒ素メチル化酵素活性に影響を及ぼす可能性のある以下の要因について整理した。

妊娠については、ヒ素を含む飲料水（約 40 $\mu\text{g/L}$ ）を飲用しているチリの妊婦（29 名）を対象とした調査では、これら妊婦の尿中無機ヒ素及びモノメチル体濃度は減少し、一方、ジメチル体濃度は上昇していた。これらの結果は、妊娠がヒ素のメチル化活性を上昇させる可能性を示唆している。

疾患については、ヒ素を肝硬変患者（38 例、ベルギー人）に 7.14 $\mu\text{g/kg}$ 静脈内投与した後の尿中モノメチル体及びジメチル体の排泄率は 4.7 及び 40.4%であった。正常人（13 例）の両代謝物の排泄率は各々 12.3%及び 23.3%であったことより、肝硬変患者ではメチル化活性が上昇している可能性が示唆された。

栄養については、必須微量元素であるセレンはヒ素メチル化酵素（Cyt19）を阻害する。したがって、セレンの過剰摂取は、ヒ素のメチル化活性を低下させる可能性がある。しかし、セレンの過剰摂取は一部の地域の土壌汚染が原因と思われる例（ベネズエラ）しか報告がなく、日常生活において、食べ物からセレンを過剰摂取することは無いと考えられる。

遺伝的多型については、ヒト肝細胞（白人 4 名）のヒ素のメチル化速度に約 10 倍（3.1 ~ 35.7 $\text{pmol}/10^6 \text{ cells/hr}$ ）の個体差が認められた。この個体差は調製された肝細胞の損傷の程度が異なることに起因するかもしれないが、ヒ素のメチル化活性に遺伝的多型が存在する可能性も否定できない。なお、具体的な遺伝子の変異やその発生頻度については、明らかにされていない。

嗜好等については、ヒ素を含む飲料水（15 ~ 600 $\mu\text{g/L}$ ）を摂取しているチリ人を対象に、ヒ素のメチル化能の指標である尿中のモノメチル体 / ジメチル体（MAA/DMAA）比を検討したところ、種々の要因により、この指標が変動したとの報告がある。すなわち、喫煙、アルコールはメチル化活性を低下させることが示唆された。

機構は、ヒ素のメチル化と本薬の有効性及び安全性との関連については、現在のところ不明であるが、今後本薬の体内動態と臨床成績との関連性を明らかにする上で、より多くの情報収集が必要と考える。

機構は、ヒトにおける薬物動態に関する情報収集について、現在実施中のもの及び今後予定するものについて、説明を求めた。

これに対し、申請者より以下の回答がなされた。

現在、本剤のヒトにおける薬物動態に関する情報は、中国及び米国の臨床試験から得られている。

欧米では現在、以下に示す市販後臨床試験が実施されている。このうち、欧州で実施されている「APL の分子的再発患者を対象とした第 Ⅲ 相試験」以外はすべて薬物動態の測定が必須項目となっている。さらに、FDA からの本薬の重点評価項目として「全ての薬物動態試験から、ATO の薬物動態における年齢、性別、人種の影響を解析し、評価すること」が指摘されている。以上より、海外においては、本薬の薬物動態に関する情報を、これらの市販後臨床試験の情報から収集していく予定である。

承認取得時に指示を受けた市販後臨床試験一覧

規制当局	試験番号	試験名	結果報告時期 (予定)
FDA	T99-0080	難治性小児白血病患者を対象とした第 相試験及び薬物動態試験	年 四半期
	ATO101	成人の APL 患者を対象とした薬物動態試験	年 月
	CTI1064	肝細胞癌患者を対象とした第 相試験	年 月
	CTI1073	腎障害のある癌患者を対象とした第 相試験	年 月
EMA	CTI1064	肝細胞癌患者を対象とした第 相試験	年 月
	C9710/C9760	未治療 APL 患者に対するトレチノイン+シタラビン+ダウノルビシン±ATO による寛解導入/地固め療法及び ATRA 間歇投与±メルカプトプリン+メトトレキサートによる維持療法の第 相無作為化試験	年 月
	NU01H2	APL の分子的再発患者を対象とした第 相試験	年 月

機構は、結果が出次第、速やかに報告すること及び適正使用の情報として利用することが必要であると考えます。

機構は、日本人における PK データの収集について、今後どのような検討がなされるのか、説明を求めた。

これに対し、申請者より以下の回答がなされた。

日本人における薬物動態 (PK データ) に関する情報については、本剤の承認申請時点では入手していなかった。しかし、その後の調査において、ATO を APL 患者に投与した後の患者の生体内動態を検討した成績 (長野赤十字病院) を 1 例のみの成績ではあるが、入手することができた (へ項 1 (10) 参照)。血中の総ヒ素濃度については、欧米人での成績と大きな差はないものと考えている。また、本研究では、総ヒ素濃度だけではなく、未変化体 (三価の無機ヒ素) 及び代謝物の濃度が分離測定されている。これまでの海外の臨床試験から得られている薬物動態の情報は総ヒ素濃度のみであるが、現在実施中の市販後臨床試験では、未変化体と代謝物の濃度も分離測定する計画となっており、比較検討が可能と考える。日本人の PK データについて、前述の長野赤十字病院における 1 例の成績以外に申請者が得ているその他の情報は次の通りである。

化学形態 (代謝物) 別の測定に関し、長野赤十字病院の深井らの研究におけるヒ素の化学形態 (代謝物) 別測定は、東京薬科大学の貝瀬らによって実施されている。これまでの欧米での薬物動態試験ではヒ素の測定に、誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS 法) が使用されており、総ヒ素としての測定のみ可能であったが、最近 ICP-MS の前に高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を組み合わせた HPLC-ICP-MS 法が開発され、これにより、ヒ素の化学形態別の測定が可能になった。なお、米国で現在実施中の市販後臨床試験においても HPLC-ICP-MS 法が採用されており、本剤の体内動態を化学形態別に測定する計画である。今後、欧米人と日本人での代謝物を含む本剤の薬物動態成績を比較することにより、人種差に関する貴重な情報が収集できるものと考えている。現在、国内の施設で APL 患者における血液試料等の存在が新たに判明した () :

の APL 患者における ATO の薬物動態検討を計画し、血液等の生体試料（血液、尿）は既に採取している。 浜松医科大学：本申請で参考資料として成績を提出した「浜松医科大学治療研究」において、本剤の生体内動態を検討する計画で、患者から血液等の生体試料（血液、尿）を採取していたが、生体試料中のヒ素濃度測定が技術的に困難であり、体内動態検討には至らなかった。）。なお、より、これらの試料についてヒ素の化学形態別の測定ができる可能性はあるとの回答を得ている。

機構は、日本人における薬物動態に関するデータが全く得られていない状態であり、浜松医科大学及び の検体を用いた解析は必要と考え、この検討の実施可能性および、検討終了の時期等、具体的方針について、説明を求めた。

これに対し、申請者より以下の回答がなされた。

の生体試料について、測定結果は 年 月に得られるものと考えている。浜松医科大学については試料数が あり、 で測定予定期間を確認したところ、 要するとの回答であった。現在のところ、測定を 年 月に実施、結果を 年 月に得たいと考えている。

機構は、本薬の薬物動態に関する知見は少なく、ヒ素及び代謝物の化学形態毎の薬物動態と有効性及び安全性との関連性、薬物動態に影響を及ぼす因子等、まだ不明な部分も多い。また、日本人における薬物動態に関する知見もごく僅かであり、現在検討されている試験成績が待たれている。しかしながら、疾患の重篤性や薬物動態に係る試験の実施が困難であった状況等も踏まえ、現状の薬物動態に係る文献や研究論文を見る限りでは、本薬の承認を妨げる大きな薬物動態に関する問題点はないと考える。ただし、本薬の薬物動態学的な知見を補完する情報の速やかなる収集が市販後にも更に必要と考える。

ト．臨床試験に関する資料

(1) 提出された資料の概要

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、欧州における申請資料に基づき作成した申請資料及び、厚生省がん助成金「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究」班において、浜松医科大学で行われた治療研究の結果が参考資料として提出された。

欧州での申請資料とは、米国で Cell Therapeutics Inc 社（以下 CTI 社）が米国食品医薬品局（FDA）に承認申請資料として提出した資料に基づき作成されたもので、Part から Part の 4 部構成からなる。この内、臨床試験に関する資料は Part （EXPERT REPORT）及び Part （CLINICAL DOCUMENTATION）であった。申請者はこの 2 つの資料に基づき作成した資料と、Part を参考資料として機構に提出した。機構は審査の過程で、申請者の作成した資料と、欧州申請資料である Part の間に内容の不整合が認められたため申請者に確認したところ、申請者は欧州申請資料の Part と Part の間に不整合が認められた部分が存在したため、これを再計算や前後の文章から正しいと判断したデータを用いて、今回の申請資料を作成したと回答した。また、この作成時点では原資料と考えられる米国申請資料の確認は行っており、欧州申請資料の信頼性については調査していないものの、本薬の有効性及び安全性についての判断を変えるような大きな部分での逸脱はないと解答した。機構は、Part と Part の間にみられる不整合につい

ては米国申請資料を確認するよう申請者に求め、現在確認作業が行われている。本剤の安全性及び有効性の判断は、提出された資料に基づき可能と判断し報告書を記載したが、確認作業中の部分は、その旨を記載した。

1) 欧州規制当局への提出資料 (CTD5.3、Clinical Document Part .B.1.2 及び Part .B.1.3.1 ~ Part .B.1.4. 米国 CTI 社)

米国で難治性又は再発した APL の患者に対する寛解導入療法及び地固め療法の適応症追加申請時に FDA に提出された資料をもとに作成された欧州への申請資料である。海外で行われた臨床第 / 相試験 (97-66 試験) 臨床第 相試験 (PLRXAS01 試験) 臨床第 / 相延長試験 (98-13 試験) 臨床第 相延長試験 (PLRXAS02 試験) 補足試験 (98-23 試験) 補足試験 (98-46 試験) の結果が提出された。これらの試験は、
いづれも 及び 社

により実施されたものである。

有効性に関しては臨床第 / 相試験 (97-66 試験)、臨床第 相試験 (PLRXAS01 試験)、臨床第 / 相延長試験 (98-13 試験)、臨床第 相延長試験 (PLRXAS02 試験) の結果が評価対象とされ、安全性に関しては全試験の結果が評価対象とされた。なお、98-23 試験のうち 2 例は 97-66 試験に、1 例は PLRXAS01 試験に登録されており、安全性の解析対象症例数は合計 107 例である。

臨床第 / 相試験 (97-66 試験)

本試験は、再発又は難治性 APL 患者での本薬の安全性及び有効性の評価を主目的とし、薬物動態の検討を副次的目的として、 年 月 日 ~ 年 月 日までの間、臨床第 / 相試験 (非盲検非対照試験) として実施された。最終追跡調査日は 年 月 日であった。

対象患者は、骨髄形態学的に APL と診断され、かつ細胞遺伝学試験による血球又は骨髄単核球の t (15;17) あるいは RT-PCR 検査による PML-RAR 遺伝子陽性、あるいは FISH 試験による RAR 又は PML 転座が確定され、アントラサイクリン系薬剤を用いた寛解導入療法と全トランス型レチノイン酸 (all-*trans* retinoic acid ; ATRA) あるいは 9-*cis* レチノイン酸による寛解導入療法又は維持療法を最低 1 コース以上実施し、これらの治療に対して再発又は難治性であることとされた。年齢、performance status (PS) 推定される余命に関する条件は規定されていない。

本試験の試験開始時目標症例数は 25 例と計画され、12 例が試験に組み入れられた。患者背景は、年齢の中央値 33 歳 (9 ~ 75 歳) 性別：男性 8 例、女性 4 例、人種：白人 9 例、黒人 3 例、t (15;17)：陽性 9 例、不明 3 例、FISH 法による PML あるいは PML 転座：陽性 1 例、不明 11 例、RT-PCR 法による PML/RAR 遺伝子：陽性 6 例、不明 6 例、罹病期間中央値 21.1 カ月 (11.9 ~ 61.6 カ月) 試験開始時の病期：第 1 再発期 5 例、第 2 再発期 4 例、第 3 再発期 3 例、骨髄移植の既往：あり 2 例、なし 10 例、最終 ATRA 投与から本薬初回投与までの期間：1 カ月未満 4 例、1 カ月以上 6 カ月未満 3 例、6 カ月以上 12 カ月未満 1 例、12 カ月以上 18 カ月未満 2 例、18 カ月以上 2 例、前治療回数：1 回 3 例、2 回 3 例、3 回以上 6 例であった。選択基準違反は認められず、全例が有

効性及び安全性の解析対象とされた。(機構注：本薬投与前の細胞・分子遺伝学的検査結果は、欧州申請資料 Part 1 では上記の記載であった。欧州申請資料 Part 2 では、以下のとおりであった。申請者は、Part 2 では本薬による反応性が認められるまでを投与前と定義しているため数の不整合が生じたと説明した。詳細は現在確認中である。t (15;17)：陽性 10 例、不明 2 例、FISH 法による PML あるいは PML 転座：陽性 0 例、不明 12 例、RT-PCR 法による PML/RAR 遺伝子：陽性 10 例、不明 2 例)

本試験における用量と組み入れ症例数は、次のとおりであった。(機構注：申請者は、Part 1 においては用量 10mg の項に明らかな記載ミスがあり Part 2 のデータから再計算したと説明した。)

用量	症例数	用量の中央値 (範囲) mg/kg
5mg/body	1	0.168
10mg/body	6	0.147 (0.061 - 0.183)
15mg/body	3	0.17 (0.158 - 0.197)
0.15mg/kg	2	0.15

初回投与量は、中国で実施された臨床試験報告に基づき 10mg/body に決定されたが、本試験では、10mg/body の投与を受けた 5 例いずれにも薬物関連毒性が認められなかったために投与量を 15mg/body に修正し、さらに小児患者を登録可能とするために体重換算用量である 0.15mg/kg に再変更された。用法は、本薬を、完全寛解 (complete remission ; CR) に到達するまで又は累積投与日数が 60 日に達するまで 1~4 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与することとされた。CR に達した患者には寛解導入療法終了の 3~8 週間後より地固め療法として寛解導入療法と同一の用量で 25 日間投与された。この結果、本試験での投与回数は、最小 5 回、最大 64 回で、本薬累積総用量の最小値 75mg、最大値 870 mg であった。

有効性の評価は、完全寛解率により行われた。骨髓穿刺は寛解導入療法中に 2~3 回実施し、本薬投与 28 日目までに必ず 1 回は行うとされた。CRは、骨髓中の芽球 5%未満及び白血病細胞の消失、末梢血白血球数 3,000 /mm³以上又は好中球の絶対数 1,500 /mm³以上及び血小板数 100,000 /mm³以上の 3 項目を全て満たすことと定義された。CR到達日は、この 3 項目のうち最後の基準が到達した日と定義された。

CR 率は 92% (11/12 例) であった。CR 到達までの日数は中央値 54 日 (15 日~83 日) であった (機構注：申請者は Part 1 と Part 2 の間に矛盾があり Part 2 の内容を採用したと説明した。詳細は確認中である)。

CRに到達した11例は、全例が地固め療法を施行され、これを終了した。地固め療法後の評価では (現在申請者に評価時期を確認中) PML/RARα遺伝子は陰性8例、陽性3例、t (15;17) は陰性8例、陽性1例、不明2例、FISH法によるRAR 又はPML転座は、陰性3例、不明8例であった。副次的に、全生存率 (overall survival:OS) 治療奏効維持生存率 (failure-free survival:FFS) 無再発生存率 (relapse-free survival:RFS) が評価された。追跡期間は756日~973日であった。

	1 年	18 カ月
全生存率	73%	67%
治療奏効維持生存率	58%	33%
無再発生存率	55%	36%

このうち、本薬投与後に骨髄移植を行ったのは3例で、2例はCR期に、1例は再発後に移植を行っている（症例番号1001、1009、1011）。この例を移植時点で打ち切りとして解析すると1年OSは73%であった。

安全性の評価は、投与期間中、週 2 回の血液学的検査、生化学検査、理学的検査、週 1 回の心電図（electrocardiogram；ECG）により行われ、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Version 1（NCI-CTC ver. 1）に基づき有害事象が評価された。

全ての患者で、本薬に起因する有害事象を認めた。

5 例以上（>34%）に発現した有害事象は、以下のとおりであった。

有害事象	因果関係不問	因果関係あり
悪心	8 例	2 例
嘔吐	6 例	-
下痢	7 例	2 例
腹痛	5 例	-
疲労	8 例	1 例
発熱	8 例	-
呼吸困難	5 例	2 例
頭痛	9 例	3 例
高血糖	12 例	11 例
低カリウム血症	7 例	4 例
低カルシウム血症	6 例	-
血中マグネシウム低下	6 例	3 例
頻脈	7 例	1 例
末梢性浮腫	5 例	-
不安	5 例	-
血小板減少症	5 例	-

Grade3 または 4 の有害事象は 10 例 76 件に認められた。このうち、本薬との因果関係が示されたのは、高血糖 2 例、高ナトリウム血症 1 例、低カリウム血症 3 例、ケトアシドーシス 1 例、頻脈 1 例、下痢 1 例、疼痛 1 例、AST 上昇 1 例、血中ビリルビン上昇 1 例、血中マグネシウム低下 1 例であった。

神経障害としての有害事象報告はないが、これに関連する有害事象は、6 例 14 件に認められた。このうち 1 例 1 件で Grade3 の有害事象（神経障害性疼痛。本薬との因果関係は可能性あり。転帰は回復）を除き、全例が Grade1 であった。

心電図異常の有無は、循環器専門医により再判定された。（QTc（単位：msec）の判定基準は以下のとおりとされた）。

	正常	境界域	延長
--	----	-----	----

男性	430	431-450	> 450
女性	450	451-470	> 470

心電図異常は投与前 9 例、投与中全例に認められた。QT 延長は、投与前 1 例、投与中 6 例に認められた。(うち、有害事象として担当医より報告された件数は 2 例であった)。APL 分化症候群は発生しなかったが、5 例で発熱と呼吸困難が併発し、APL 分化症候群の徴候となる症状(体重増加、浮腫、呼吸不全、肺浸潤等)を 1 つ以上発症していた(白血球増加症、凝固障害、骨髓抑制については、の PLRXAS01 試験の項参照)。

有害事象による中止は 1 例で、本症例は(症例番号 1012)、寛解導入療法開始後 6 日目にくも膜下出血により死亡したが、本薬との因果関係は否定された。

本薬最終投与日から 30 日以内に死亡、又は投与中止直後に死亡した症例は 3 例であった。このうち、上記の 1 例を除く他の 2 例は、規定された寛解導入療法及び地固め療法終了後 30 日以内に、脳出血(症例番号 1002、治験 119 日目)及び血小板減少による頭蓋内出血、播種性血管内凝固症候群(DIC)、APL(症例番号 1005、治験 109 日目)により死亡した。いずれの症例も原疾患の合併症によるものとされ、本薬との因果関係は否定された。

臨床第 相試験 (PLRXAS01 試験)

本試験は、再発又は難治性 APL 患者での本薬投与による CR 率及び CR 持続期間並びに安全性の評価を主目的とし、OS、FFS、RFS の評価を副次的目的として、年 月 日～年 月 日までの間に、米国内 9 施設で行われた非対照臨床第 相試験である。最終追跡調査日は年 月 日であった。

対象患者は、臨床第 / 相試験 (97-66 試験) と同一の条件であった。

本試験の治験開始時目標症例数は 35 例以上と計画され、40 例が試験に組み入れられた。患者背景は、年齢の中央値 40 歳(5～73 歳)、性別：男性 16 例、女性 24 例、人種：白人 30 例、黒人 5 例、ヒスパニック系 3 例、アジア太平洋系 2 例、t(15;17)：陽性 31 例、陰性 1 例、不明 8 例、FISH による PML あるいは PML 転座：陽性 7 例、不明 33 例、RT-PCR 法による PML/RAR 遺伝子：陽性 31 例、陰性 3 例、不明 6 例、罹病期間中央値 18.1 カ月(9.0～53.8 カ月)、治験開始時の病期：第 1 再発期 19 例、第 2 再発期 17 例、第 3 再発期 3 例、第 4 再発期 1 例、骨髓移植の既往：あり 5 例、なし 35 例、最終 ATRA 投与から本薬初回投与までの期間：1 カ月未満 10 例、1 カ月以上 6 カ月未満 5 例、6 カ月以上 12 カ月未満 7 例、12 カ月以上 18 カ月未満 10 例、18 カ月以上 8 例、前治療回数：1 回 19 例、2 回 17 例、3 回以上 4 例であった。選択基準違反は認められず、全例が有効性・安全性の解析対象とされた。(機構注：本薬投与前の細胞・分子遺伝学的検査結果は、欧州申請資料 Part では上記の記載であった。申請者によると、Part では本薬による反応性が認められるまでを投与前と定義しているため数の不整合が生じたと説明された。詳細は現在確認中である。)

本試験における用量は、97-66 試験の結果を根拠に 0.15mg/kg に設定された。用法は 97-66 試験に準拠し、CR が得られるまで又は累積投与日数が 60 日に達するまで 1 日 1

回、1～2 時間かけて静脈内投与することとされた。寛解導入療法にて CR に達した患者は、寛解導入療法と同一用量により 25 日間の地固め療法が施行された。CR 後に骨髄移植を含む本薬以外の治療を行う患者は、本薬の地固め療法の対象から除外された。

有効性の評価は、完全寛解率により行われた。骨髄穿刺は本薬投与 28 日目までに 1 回、CR 到達時、寛解導入療法投与終了時、地固め療法投与前、地固め療法投与終了時、及び CR 到達後 1 年間の間は 3 カ月毎の施行とされた。CR 及び CR 到達日の定義は臨床第 1 相試験（97-66 試験）と同一であった。

CR 率は 85%（34/40 例）で、CR 到達までの日数は中央値 59 日（25 日～85 日）であった（機構注：申請者は Part 1 と Part 2 の間に矛盾があり Part 2 の内容を採用したと説明した。詳細は確認中である）。

CR到達後、30例が本薬による地固め療法を実施され、28名がこれを終了した。CRを達成した34例では、地固め療法後の評価では（機構注：現在評価時期を申請者に確認中である）PML/RAR α 遺伝子は、陰性26例、陽性5例、不明3例であった。t（15;17）は陰性31例、陽性1例、不明1例であった（機構注：合計が34例にならない理由は現在申請者に確認中である）。FISH法によるPML あるいはPML転座は、陰性6例、陽性2例、不明26例であった。

最終的に、CR を達成できなかった 6 例（2 例が寛解導入療法中に APL の増悪を認め骨髄移植を施行。4 例は有害事象のため治験中止）CR 達成後地固め療法を行わなかった 4 例（2 例が骨髄移植のため、2 例が個人的理由のため）地固め療法を終了できなかった 2 例（有害事象のため）が、予定された治療を行うことができなかった。

副次的に、全生存率（overall survival:OS）、治療奏効維持生存率（failure-free survival:FFS）、無再発生存率（relapse-free survival:RFS）が評価された。（追跡期間は 280日～791日）

	1 年	18 カ月
全生存率	70%	66%
治療奏効維持生存率	63%	56%
無再発生存率	71%	58%

このうち、本薬投与後に骨髄移植を行った例は16例で、4例はCRを得られずに施行され、2例は再発後、10例はCR時に移植が行われた。97-66試験の結果とあわせ、移植を行った19例を移植時点で打ち切りとした場合、1年推定OSは70%であった。また、移植施行患者19例のみの1年推定OSは90%であった。

安全性の評価は、投与期間中に週 2 回の血液学的検査、生化学検査及び理学的検査、週 1 回の ECG、寛解導入療法終了時の尿検査により行われ、NCI-CTC ver. 1 に基づき有害事象が評価された。

全ての患者で、本薬に起因する有害事象を認めた。

15 例以上に発現した有害事象（>37%）は表のとおりである。

有害事象	因果関係不問	因果関係あり
悪心	30 例	19 例
嘔吐	23 例	8 例

下痢	21 例	8 例
咽頭痛	16 例	1 例
腹痛	15 例	2 例
疲労	25 例	10 例
発熱	25 例	7 例
悪寒	15 例	2 例
咳嗽	26 例	1 例
呼吸困難	15 例	4 例
頭痛	24 例	14 例
不眠症	17 例	1 例
皮膚炎	17 例	7 例
高血糖	18 例	16 例
低カリウム血症	20 例	15 例
頻脈	22 例	5 例
浮腫	16 例	3 例

Grade 3 または 4 の有害事象は 27 例 129 件であり、内 2 例以上に認められたものは以下のとおりである。

有害事象	因果関係不問	因果関係あり
呼吸困難	4 例	1 例
低酸素血症	4 例	1 例
胸膜痛	2 例	2 例
高血糖	5 例	4 例
低カリウム血症	5 例	5 例
高カリウム血症	2 例	-
血小板減少症	5 例	1 例
発熱性好中球減少症	3 例	1 例
好中球減少症	4 例	3 例
DIC	3 例	-
貧血	2 例	-
腹痛	3 例	-
関節痛	3 例	2 例
骨痛	3 例	2 例
筋痛	2 例	1 例
四肢痛	2 例	1 例
発熱	2 例	1 例
胸痛	2 例	1 例
不快感	2 例	-
疲労	2 例	-
錯感覚	2 例	2 例
痙攣	2 例	-
昏睡	2 例	-
敗血症	2 例	-
ALT 上昇	3 例	3 例
LDH 上昇	2 例	-

神経障害は、17 例 26 件に認められた。Grade3 の有害事象は筋力低下を伴う錯感覚が 1 件（本薬との因果関係は多分あり。転帰は継続） Grade2 の有害事象は上記と同症例で錯感覚が 1 件（本薬との因果関係は多分あり。転帰は継続）及び、足の痺れ感 2 件（本薬との因果関係は可能性あり。転帰は回復） 手指及びつま先の錯感覚 1 件（本薬との因果関係は可能性あり。転帰は回復） 手足の感覚異常 1 件（本薬との因果関係は可能性あり。転帰は本薬中止後回復）であった。他はすべて Grade1 であった。

心電図異常の有無は、循環器専門医により再判定された。心電図異常は投与前 12 例、投与中全例に認められた。QT 延長は、投与前 0 例、投与中 25 例に認められた。うち、有害事象として担当医より報告された症例は 13 例であった。1 例（症例番号 1026）では、寛解導入療法の最終投与日に心室性不整脈が発現したが、再判定においてトルサードポアン（*torsade de pointes*；TdP）とされた。

APL 分化症候群および APL 分化症候群様の事象は 10 例に認められた。3 例が有害事象として報告された。6 例では、発熱と呼吸困難が併発し、APL 分化症候群の徴候となる症状（体重増加、浮腫、呼吸不全、肺浸潤等）を 1 つ以上発症した。

白血球増加症、凝固障害、骨髄抑制については、97-66 試験の結果とあわせて検討された結果、合計 52 例において、寛解導入療法中に 26 例の患者に白血球増加症が認められた。投与前の白血球数と白血球増加症の発現率及び投与前の白血球数とピーク時の白血球数に相関性は認められなかった（機構注：検討内容の詳細については現在申請者に確認中）。投与 6 日後に死亡した 1 例（症例番号 1012）及び投与 16 日目に死亡した 1 例（症例番号 1036）を除き、白血球増加症を発現した全ての患者は、寛解導入療法終了時まで低下、又は自然に正常範囲内に戻り、白血球増加症に対して付加的な化学療法剤の投与や、白血球アフェレーシスによる治療は行われなかった。また、地固め療法を施行した 41 例のうち地固め療法中に白血球増加症となった症例は 5 例のみで、うち 3 例は寛解導入療法時にも白血球増加症を発現していた。これらのうち、有害事象として報告された白血球増加症は、97-66 試験で 0 件、PLRXAS01 試験で 5 件（症例番号 1019、1021、1022、1024、1040）で、うち 1 例（症例番号 1024）は Grade 3 と判定された。

凝固障害について、52 例中 41 例の患者では投与前から播種性血管内凝固症候群（DIC）の症状を発現していた。PLRXAS01 試験では凝固障害に関連した有害事象は 23 例の患者で報告され、うち 2 例（症例番号 1019、1036）は DIC 及び出血傾向により試験終了後短期間で死亡した。PLRXAS01 試験で発現した凝固障害では、本薬と因果関係のある有害事象は血性下痢 1 例、肺出血 1 例、活性化 PTT 延長 1 例、血小板減少 2 例であった。Grade3 以上の有害事象は、胃腸出血 1 例（因果関係なし）、血性下痢 1 例（因果関係なし）、咯血 1 例（因果関係なし）、肺出血 1 例（因果関係あり）、フィブリノゲン上昇 1 例（因果関係なし）、フィブリノゲン低下（因果関係なし）、血小板減少 5 例（1 例因果関係あり）、DIC 3 例（因果関係なし）、頭蓋内出血 1 例（因果関係なし）、頸動脈血栓症 1 例（因果関係なし）、四肢深部静脈血栓症 1 例（因果関係なし）、注射部位出血 1 例（因果関係なし）であった。本薬によって DIC の発症率が上昇する傾向は認められないとされた（機構注：検討内容の詳細については現在申請者に確認中）。なお、DIC による出血を原因とする死亡率は約 11%であった。

骨髄抑制について、寛解導入療法では評価が困難であることから、地固め療法及び維持

療法で評価が行われた。97-66 および PLRXAS01 試験で地固め療法及び維持療法の開始前後に各患者の白血球数を測定したところ、約 40%の患者に白血球数の有意な減少が認められた（機構注：データの詳細については現在申請者に確認中）。発熱性好中球減少により入院した患者は 97-66 試験の 1 例であった。

本試験の有害事象による投与中止は 6 例であった（機構注：重篤、非重篤の判断は担当医による）。

症例番号	重篤・非重篤	有害事象	中止日	因果関係
1019	重篤	発作及び昏睡	37 日目（寛解導入療法中）	なし
1036	重篤	頭痛、昏睡、頭蓋内出血	14 日目（寛解導入療法中）	なし
1052	重篤	呼吸状態の悪化	82 日目（地固め療法中）	なし
1038	重篤	びまん性肺胞出血*	32 日目（寛解導入療法中）	否定できない
1020	非重篤	末梢神経障害	78 日目（地固め療法中）	あり
1034	非重篤	骨髄壊死及び骨痛	42 日目（寛解導入療法中）	あり

*本有害事象は治験 8 日目に出現。

本薬最終投与日から 30 日以内に死亡した症例は 3 例であったが、本薬と因果関係ありと判定された症例はなかった。いずれも、治療中に有害事象により試験を中止後に死亡した。1 例（症例番号 1019）は、胃腸出血による低血圧及び脳卒中により治験 39 日目に死亡、1 例（症例番号 1036）は血小板輸血不応及び APL による頭蓋内出血により治験 16 日目に死亡した。この 2 例は CR に到達していなかった。1 例（症例番号 1052）は本薬投与開始前から合併していたアスペルギルス肺感染症による呼吸不全で治験 86 日目に死亡した。

臨床第 / 相延長試験（98-13 試験）

本試験は、97-66 試験で CR に到達した患者に維持療法の機会を提供し、本薬の長期投与による安全性と有効性を評価するため、 年 月 日～ 年 月 日に を含む 5 施設で実施された延長治療試験である。最終追跡日は 年 月 日であった。

試験に組み入れられた症例は 7 例であった。患者背景は、年齢の中央値 40 歳（28～75 歳）、性別：男性 4 例、女性 3 例、人種：白人 5 例、黒人 2 例、最初の診断から本薬初回投与までの期間の中央値 22 カ月（11～61 カ月）、骨髄移植の既往：あり 1 例（本薬投与前）、なし 6 例であった。選択基準違反は認められず、全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験における用量は、当初 97-66 試験で用いられた当該症例の用量と同量とされたが、その後 0.15mg/kg/日に固定された。用法は、5 週間以内に累積投与日数が 25 日になるまで投与し（1 コース）、疾患の進行若しくは NCI-CTC ver 1.0 に基づき、プロトコールで規定される毒性が発現しなければ、4～6 週間の休薬期間をおき、最大 4 コースまで投与可能とした。この結果、投与コース数は、2 コース 2 例、3 コース 4 例、4 コース 1 例であった。また、症例別累積総投与量の中央値は 775mg（440～1060mg）であった。

最終的に予定された治療を完遂したのは1例であった。投与中止理由は骨髄移植2例、原疾患の進行3例、不明1例であった。

有効性の評価として、生存期間が検討された。試験終了日（ 年 月 日）に、2例が無再発生存、3例が再発生存、2例が死亡（本試験の本薬投与開始から9ヵ月後及び21ヵ月後に死亡）であった。

安全性は、NCI-CTC ver. 1 に基づき有害事象が評価された。全ての患者で、本薬に起因する有害事象を認めた。3 例以上に発生した有害事象（>43%）は、頭痛 6 例、疲労 6 例、白血球減少 4 例、皮膚炎 3 例、下肢痛 3 例、呼吸困難 3 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、3 例 5 件に認められた（白血球減少、好中球減少、頭痛、血栓塞栓症、咽頭痛、各 1 件）。このうち、本薬との因果関係の可能性のある有害事象は、1 例 2 件（白血球減少、好中球減少）であった。さらに、米国での承認申請以前に延長試験の 98-13 試験及び PLRXAS02 試験に登録されている患者のうち、本薬による治療を継続する中で発現した重篤な有害事象（98-13 試験：1 例、PLRXAS02 試験：3 例）について情報が追加された（現在追加された有害事象に関する詳細を申請者に確認中である）。

有害事象による中止例及び本薬最終投与日から 30 日以内に死亡した症例はいなかった。

臨床第 相延長試験（PLRXAS02 試験）

本試験は、PLRXAS01 試験で CR に到達した患者に維持療法の機会を提供し、本薬の長期投与による安全性と有効性を評価するため実施された試験である。 年 月 日～ 年 月 日の間、PLRXAS01 試験で治療した患者で、PLRXAS01 試験終了時に CR であった患者の延長治療試験として、

を含む 8 施設で行われた。最終追跡調査日は 年 月 日であった。

試験に組み入れられた症例は 18 例であった。患者背景は、年齢の中央値 44.5 歳（6～73 歳）、性別：男性 11 例、女性 7 例、人種：白人 14 例、黒人 1 例、ヒスパニック系 2 例、アジア太平洋系 1 例、最初の診断から本薬初回投与までの期間の中央値 17 カ月（12～49 カ月）、骨髄移植の既往：あり 2 例（本薬投与前）、なし 16 例であった。選択基準違反は認められず、全例が有効性・安全性の解析対象とされた。

本試験における用量は、本薬 0.15mg/kg/日を 5 週間以内に累積投与日数が 25 日になるまで投与（1 コース）し、疾患の進行若しくは NCI-CTC ver1.0 に基づくプロトコールで規定された毒性が発現しなければ、4～6 週間の休薬期間をおき最大 4 コースまで投与することとされた。この結果、本試験での投与コース数は、1 コース 5 例、2 コース 5 例、4 コース 8 例であった。また、症例別累積総投与量の中央値は 668mg（275～1911mg）であった。

最終的に予定された治療を完遂したのは8例であった。（機構注：Part とPart では7例と記載されているが、申請者は「Part とPart に明らかな矛盾があったためPart のデータを再集計し記載した」と説明し、8例としている。内容の詳細は確認中である。）投与中止理由は骨髄移植2例、原疾患の進行5例、患者の都合3例、不明1例であった。

有効性の評価として、生存期間が検討された。最終追跡日（ 年 月 日）に、11例が無再発生存（本試験の初回本薬投与後9～22ヵ月）、2例が再発生存、5例が死亡（本試験の本薬投与開始から5ヵ月後3例、8ヵ月後1例、21ヵ月後1例）であった。

安全性は、NCI-CTC ver. 1 に基づき有害事象が評価された。全ての患者で、本薬に起因する有害事象を認めた。

3 例以上に見られた有害事象 (>17%) は、頭痛 6 例、疲労 6 例、白血球減少 4 例、皮膚炎 3 例、下肢痛 3 例及び呼吸困難 3 例であった。(機構注：申請者の作成した資料と Part で内容及び例数の記載が異なっている。Part の記載では、好中球減少症 3 例、高血糖 4 例、頭痛 7 例、不眠症 3 例、錯感覚 3 例、咳 5 例、下痢 4 例、便失禁 3 例、悪心 6 例、皮膚炎 3 例、掻痒症 3 例、関節痛 3 例、疲労 4 例、発熱 6 例、悪寒 4 例であった。詳細は確認中である。)

Grade 3 以上の有害事象は、8 例 14 件に認められ、本薬との因果関係の可能性のある有害事象は、6 例 6 件であった。

有害事象	因果関係不問	因果関係あり
敗血症	1 件	-
白血病	1 件	-
好中球減少症	3 件	2 件
血小板減少症	1 件	1 件
高血糖	1 件	1 件
頭痛	1 件	-
無菌性髄膜炎	1 件	-
骨痛	1 件	-
発熱	2 件	1 件
血液培養陽性	1 件	-
QT 延長	1 件	1 件

さらに、米国承認申請以前に延長試験の 98-13 試験及び PLRXAS02 試験に登録されている患者のうち、本薬による治療を継続する中で発現した重篤な有害事象 (98-13 試験：1 例、PLRXAS02 試験：3 例) について情報が追加され、Grade 3 以上の有害事象として、敗血症 2 件、QT 延長 1 件 (4 コース目の投与 21 日目。本薬との因果関係あり) が報告されている。

有害事象による中止例はなく、本薬最終投与日から 30 日以内に死亡した症例はいなかった。

補足試験 (98-23 試験・臨床第 / 相試験)

本試験は、進行性造血器腫瘍患者の外来診療に適した本薬の安全な体重換算用量の長期投与法を開発するため、 年 月 日～ 年 月 日の間、

で実施された一般臨床試験 (非対照) である。最終追跡調査日 年 月 日であった。対象患者は、急性または慢性白血病、悪性リンパ腫または骨髄腫を含む造血器腫瘍で、標準的な抗癌剤療法 1 コース以上施行後に再発又は難治性で、他に治療法がない症例とされた。

試験開始時計画最大症例数は最大 48 例とされ、各用量につき 3 例～6 例の評価可能患者が予定された。

試験に組み入れられた症例は 24 例であった。患者背景は、年齢の中央値 55 歳（14～75 歳）、性別：男性 18 例、女性 6 例、人種：白人 20 例、黒人 1 例、ヒスパニック系 1 例、アジア太平洋系 2 例、最初の診断から本薬初回投与までの期間の中央値 32.9 カ月（2～225 カ月）であった。骨髄移植の既往が 5 例（本薬投与前）及び本薬使用の既往が 3 例でみられた（97-66 試験終了後 2 例、PLRXAS01 試験終了後 1 例）。選択基準違反は認められず、全例が安全性解析対象とされた（本試験では有効性の評価方法は設定されていない）。

本薬の用法・用量は 0.10、0.15、0.20、0.25、0.30 又は 0.35 mg/kg/day を 1～2 時間で静脈内注入し、累積総投与日数は 25 日とされた。APL 患者は 1 日用量 0.30 mg/kg 以上で開始された。第 1 コース終了後 7 日間の観察期間をおき、6 例中 1 例でも grade 3 以上の非血液学的毒性が確認された場合を試験中止、6 例中 2 例以上に grade 3 以上の非血液学的毒性が観察された場合、6 例全例が治療終了するまで 1 段階低い用量を適用することとされた。試験の中止基準に適合しない場合は、0.40mg/kg 及び 0.45 mg/kg への継続的増量が予定された。各患者内での増量は行わなかった。臨床的有效性が認められる場合は 25 日を 1 コースとして繰り返し適用可能とし、疾患の明らかな進行又は grade 2 以上の血液以外の毒性が認められない患者には、直前のコース終了から 3～5 週間後に追加サイクルを開始した。この結果、15 例が第 1 コースを終了し、4 例に追加投与がなされた。投与回数は中央値 25 回（2 回～75 回）であった。本試験での症例別累積総投与量は中央値 373.75mg（19.8～1155mg）であり、用量別症例数は 0.10mg/kg 8 例、0.15mg/kg 3 例、0.20mg/kg 5 例、0.25mg/kg 4 例、0.30mg/kg 3 例、0.34mg/kg 1 例であった。

安全性の評価は、各コースの本薬投与期間中に血液検査及び理学所見を週 1 回、ECG を週 2 回、各コースの投与終了時に尿検査 1 回を施行することによりなされ、NCI-CTC ver. 1 に基づき有害事象が評価された。全ての患者で、本薬に起因する有害事象を認めた。

7 例以上（>29%）に見られた有害事象は、以下のとおりである。

有害事象	因果関係不問	因果関係あり
悪心	12 例	7 例
嘔吐	8 例	5 例
下痢	11 例	3 例
咽頭痛	10 例	1 例
腹部膨満	7 例	1 例
腹痛	7 例	-
疲労	20 例	8 例
発熱	12 例	-
悪寒	8 例	-
咳嗽	12 例	1 例
呼吸困難	13 例	1 例
頭痛	7 例	3 例
不眠	8 例	-
めまい	7 例	4 例
錯感覚	7 例	6 例

皮膚炎	8 例	7 例
掻痒症	8 例	1 例
低カリウム血症	8 例	7 例
高血糖	10 例	10 例
浮腫	9 例	4 例
頻脈	7 例	-
末梢性浮腫	7 例	2 例
体重増加	8 例	4 例

Grade 3 以上の有害事象は 14 例 48 件に認められ、このうち、本薬との因果関係の可能性のある有害事象は、7 例 11 件であった。

有害事象	因果関係不問	因果関係あり
眼窩蜂巣炎	1 例	-
大葉性肺炎	1 例	-
溶血	1 例	-
リンパ節症	1 例	-
血小板血症	1 例	-
高血糖	2 例	2 例
高マグネシウム血症	1 例	1 例
低カリウム血症	2 例	2 例
代謝性アシドーシス	1 例	-
失見当識	1 例	-
失語症	1 例	-
単純部分発作	1 例	-
浮腫	1 例	-
下肢浮腫	1 例	-
末梢性浮腫	2 例	-
血腫	1 例	-
低血圧	2 例	-
呼吸困難	4 例	1 例
肺浸潤	2 例	-
胸水	3 例	-
後鼻漏	1 例	-
呼吸不全	1 例	-
腹痛	1 例	-
咽頭痛	1 例	-
嘔吐	1 例	-
掻痒症	1 例	1 例
疲労	5 例	2 例
発熱	1 例	-
ALT 増加	1 例	1 例
血中ビリルビン増加	1 例	-
血中マグネシウム増加	1 例	-
QT 延長	1 例	1 例
LDH 増加	1 例	-

本試験の有害事象による中止例は 10 例であった。(機構注：重篤、非重篤の判断は担当医による)。重篤な有害事象で中止した 8 例のうち 5 例は中止後短期間で原疾患により死亡した。

症例番号	重篤・非重篤	有害事象	中止日	因果関係
1023	重篤	APL による心肺停止	18 日目*	-
1053	重篤	急性骨髄性白血病及び感染症	20 日目*	-
1054	重篤	非ホジキンリンパ腫再発 ¹⁾	28 日目*	-
1057	重篤	非ホジキンリンパ腫 ²⁾	22 日目*	-
1061	重篤	非ホジキンリンパ腫の急速な進行 ³⁾	63 日目*	-
1062	重篤	腹痛	3 日目	-
1068	重篤	胸水及び肺浸潤	29 日目	-
1069	重篤	軽度の細菌感染	24 日目	可能性あり
1056	非重篤	重度な白血球数及び血小板数の増加	3 日目	可能性あり
1065	非重篤	四肢の運動機能障害	24 日目	-

*この 5 症例は治験中止日が記載されていないため、死亡日を記載した。

1) 重度の眼窩周囲部蜂巣炎、硬膜下出血、発作、肺炎を合併

2) 重度の胸水、呼吸困難、末梢性浮腫を合併

3) 生命を脅かす末梢性浮腫、胸水及び浸潤、肺炎を合併

神経障害は 11 例 14 件に認め、下肢錯感覚 1 件が中等度である以外はすべて軽度であった。本薬との因果関係は、1 件をのぞいて可能性ありとされたが、神経障害・手足のピリピリ感及び錯感覚・神経障害を除いて何れも回復した。投与前の ECG 異常は 10 例、QT 延長 0 例、投与中の ECG 異常は 18 例、QT 延長は 6 例であった。このうち有害事象として報告されたのは 2 例であった。

最終投与 30 日以内に 5 例が、30 日以降に 2 例が死亡した。30 日以内に死亡した 5 例はいずれも原疾患（難治性 APL 1 例、骨髄異形成症候群 1 例、非ホジキンリンパ腫 3 例）の増悪によるものと判定された。

補足試験（98-46 試験、臨床第 相試験）

本試験は、進行性非造血器腫瘍患者を対象に、本薬の安全な体重換算用量の長期投与法を開発するため、年 月 日～年 月 日の間、

で実施された一般臨床試験（非盲検非対照）である。対象患者は、組織学的に癌と診断された患者で、標準的な抗癌剤療法 1 コース以上施行後に再発又は難治性で、他に治療法がない症例とされた。

治験開始時計画最大症例数は最大 48 例とされ、各用量につき成人 3 例～6 例、小児 1～3 例の評価可能患者が予定された。

試験に組み入れられた症例は 34 例であった。患者背景は、原疾患：神経芽腫 5 例、肉腫 7 例、癌腫 12 例、腺癌 10 例、年齢の中央値 54 歳（8～75 歳）、性別：男性 21 例、

女性 13 例、人種：白人 31 例、黒人 2 例、パキスタン人 1 例、最初の診断から本薬初回投与までの期間の中央値 29.8 カ月（5～164.3 カ月）であった。選択基準違反は認められず、全例が安全性解析対象とされた（本試験では有効性の評価方法は設定されていない）。

本薬の用法・用量は、1 日用量 0.15、0.20、0.25、0.30、0.35 及び 0.40mg/kg とされ、同一患者内での増量は行われなかった。最初の 29 例では、各患者に 1 日 1 回 1～2 時間かけて点滴静注、連続 5 日間投与を 4 週間毎に繰り返すとされた（ただし、最後の 5 例では、1 週間目に 1 日 1 回連続 3 日間投与した後、1 週間に 1 回の投与を 5 週間継続するとされた）。疾患の進行又は NCI-CTC ver.1 に基づいて各プロトコールに規定された重度の有害事象が認められなければ、4 週間毎に反復し、最大 6 コースまで可能とされた。初回コースの 5 日間の治療及び治療終了後の 15 日間の観察期間を終えた時点で、組み入れ患者を増量のための評価可能例とした。使用中の用量により 6 例中 1 例以上に Grade 3 以上の有害事象が確認された場合、試験を中止とし、6 例中 2 例以上に Grade 3 の非血液学的毒性が確認された場合、6 例全例をこれより 1 段階低い用量で投与することとされた。この結果、33 例が第 1 コースを終了し、17 例に追加投与がなされた。投与回数は中央値 7 回（3 回～25 回）であった。本試験での症例別累積総投与量は中央値 131.00mg（31.80～630.00mg）であり、用量別症例数は、0.15mg/kg 7 例、0.20mg/kg 4 例、0.25mg/kg 6 例、0.30mg/kg 7 例、0.35mg/kg 10 例であった。

安全性の評価は、各治療コース中に血液検査、理学所見及び ECG を 2 回、各コース終了時に尿検査を実施することによりなされ、NCI-CTC ver. 1 に基づき有害事象が評価された。

全ての患者で、本薬に起因する有害事象を認めた。8 例以上に見られた有害事象（>23%）は以下のとおりであった。

有害事象	因果関係不問	因果関係あり
疲労	23 例	21 例
高血糖	17 例	17 例
悪心	17 例	13 例
頭痛	10 例	10 例
末梢性浮腫	10 例	3 例
食欲減退	8 例	6 例
ALT 増加	8 例	8 例

Grade 3 以上の有害事象は 12 例 17 件に認められた。

有害事象	因果関係不問	因果関係あり
貧血	1 例	-
高血糖	1 例	1 例
気分変動	1 例	-
浮腫	1 例	-
呼吸困難	1 例	1 例
呼吸困難増悪	1 例	-
労作性呼吸困難	3 例	-

骨痛	1 例	-
急性腎不全	1 例	-
尿閉	1 例	-
疲労増悪	1 例	1 例
ALT 増加	2 例	2 例
血液培養陽性	1 例	-
血便	1 例	-

神経障害は6例6件に認めたが、全て軽度とされた。本薬との因果関係は4例で可能性あり、2例でなしとされた。本薬との因果関係がなしとされた2例では神経障害が継続したが、残る4例は全て回復した。循環器専門医によるECGの再解析では、投与前のECG異常は13例、QT延長は0例、投与中のECG異常は22例、QT延長は4例であった。担当医により有害事象として報告されていたのは5例であった。（機構注：申請者はPart 内でQT延長の有害事象発現例数に不整合があり、患者番号の特定できる記載箇所から5例と記載したと説明している。機構は申請者の説明どおり、Part 内での不整合があることを確認したが、詳細は現在確認中である。）

本試験の中止例は 1 例で、一過性脳虚血発作により本薬投与開始より 10 日目に中止となったが、本薬との因果関係は否定された。

最終投与 30 日以内に死亡した例は 1 例（症例番号 1105）で、治験開始より 36 日目に、原疾患（非小細胞肺癌）の増悪により死亡した。

（薬物動態はへ項を参照）

2）厚生省がん研究助成金「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究」班共同試験（参考資料）

本試験は、厚生省がん助成金「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究」班（班長：大野竜三／現 愛知県がんセンター総長）の共同研究として、浜松医科大学第三内科で実施された、「As₂O₃（三酸化ヒ素）によるレチノイン酸難反応性急性前骨髄球性白血病の治療研究」である。米国 社から製剤の供与を受け、米国の第 相試験（PLRXAS01 試験）の実施計画書（ 版）に従い、 年 月から 年 月にかけて行われた。

対象患者は、PLRXAS01 試験と同一の基準に加えて、PS3 以下、骨髄中に 10%以上の白血病細胞を有する、重症 DIC が無い、緊急性を要する抗白血病療法が必要でない、と規定された。

試験に組み入れられた症例は 14 例であった。患者背景は、年齢 23～65 歳、性別：男性 8 例、女性 6 例、骨髄移植の既往：あり 2 例、なし 12 例、本薬投与時の病期：第 1 再発期 2 例、第 2 再発期 7 例、第 3 再発期 4 例、第 5 再発期 1 例であった。全例が有効性・安全性の解析対象とされた。

本試験における用法・用量は、寛解導入療法では本薬 0.15 mg/kg/day を 2 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与し、骨髄寛解に到達するまで又は累積投与日数が 60 日に達するまで投与することとされた。プロトコールで規定された有害事象が出現した場合は 60 日以前でも治療を中止し、CR が得られた患者には、寛解導入療法終了後から 3～6 週以内に地

固め療法が開始された。地固め療法の用量は寛解導入療法と同一の用量（0.15 mg/kg/day）を用い合計 25 日間投与された。この結果、寛解導入療法での投与回数中央値は 44 回（21～64 回）であり、地固め療法での投与回数中央値は 25 回（20～25 回）であった。また、寛解導入療法と地固め療法をあわせた累積投与量の中央値は 516.29mg（290.99～850mg）であり、本薬初回投与から最終投与までの治療期間の中央値は 102 日（範囲：23～119 日）であった。

有効性の評価は、完全寛解率により行われた。CRは、骨髓中の芽球5%未満及び白血球細胞の消失、末梢血白血球数 $3,000 /\text{mm}^3$ 以上又は好中球の絶対数 $1,500 /\text{mm}^3$ 以上及び血小板数 $100,000 /\text{mm}^3$ 以上の3項目を全て満たすことと定義されたが、実施臨床上の理由から、末梢血の基準を満たさないうちに退院した症例は、骨髓寛解を確認した時点でCRと判定することが可能とされた。

CR率は78%（11/14例）であった。CRを得た 11例の投与日数の中央値は43日（27～60日）で、寛解導入療法での累積投与量の中央値は400mg（159～600mg）であった。CRを得た11例の患者のうち、本薬投与前のRT-PCR検査でPML-RAR α が陽性であった10例中5例は陰性となった。CRを得た11例のうち、9例が地固め療法を施行された。地固め療法を施行されなかった2例の理由は、個人的理由1例、薬剤供与体制の問題1例であった。9例中7例が予定された治療を完遂した。脱落した2例の理由は、骨髓移植施行であった。地固め療法後、7例中4例には6-メルカプトプリン及び/又はメトトレキサート、1例にはイダルビシン及びシタラビン、2例にはATRA（内1例は、6-メルカプトプリン及びメトトレキサートと併用）、1例は薬草抽出物が投与されていた。最終的に、CRを得た11例の患者のうち、6例は本薬投与終了のそれぞれ4、6、8、8、10、12カ月後に再発し、そのうち5例は死亡した。骨髓移植を受けた1例は、慢性移植片対宿主病で死亡した。その他の4例はCRを維持していた（9～22カ月）。

安全性の評価は、治療前から退院日までの間、投与前の胸部 X 線撮影、投与中週 2 回の問診、理学的検査、血液検査、生化学検査、週 1 回の ECG 及び寛解導入療法終了時の尿検査を実施することによりなされた。治療中の有害事象は、治療開始後に新たに発現したか、悪化した事象と定義された。有害事象の程度については PLRXAS01 試験では NCI-CTC ver.1 に従って評価されたが、本研究では NCI-CTC ver.2 に従い評価された。さらに重篤度は薬事法施行規則第 66 条の 7 に従い評価された。また、週 1 回の 12 誘導 ECG による検査とは別に、投与中は無線 ECG を用いて患者の状態を常時監視し、得られた ECG データをもとに、担当医師による測定値又は機器による自動計算により QTc 値が計算された。

3 例以上に発現した有害事象は、以下のとおりである。

有害事象	因果関係不問	因果関係あり
悪心	13 例	11 例
胃不快感	12 例	7 例
下痢	10 例	4 例
口唇乾燥	5 例	3 例
腹痛	5 例	1 例

上腹部痛	4 例	3 例
嘔吐	5 例	3 例
带状疱疹	4 例	-
白血球増加症	6 例	5 例
呼吸困難	3 例	-
咽頭・喉頭痛	9 例	-
咳嗽	7 例	-
感覚減退	8 例	8 例
頭痛	13 例	5 例
動悸	9 例	8 例
頻脈	6 例	5 例
不整脈	9 例	9 例
不眠症	6 例	1 例
悪寒	5 例	2 例
胸痛	6 例	-
胸部不快感	4 例	1 例
倦怠感	12 例	8 例
発熱	6 例	1 例
浮腫	4 例	3 例
末梢性浮腫	6 例	5 例
食欲不振	10 例	8 例
顔面浮腫	6 例	4 例
発疹	4 例	4 例
皮膚乾燥	6 例	6 例
AST 増加	6 例	4 例
ALT 増加	5 例	4 例
フィブリン D-dimer 増加	4 例	-
活性化 PTT 延長	5 例	5 例
活性化 PTT 短縮	4 例	2 例
血中 ALP 増加	7 例	3 例
血中 LDH 増加	7 例	5 例
QT 延長	13 例	13 例

Grade 3 以上の有害事象は以下のとおりであった。

有害事象	因果関係不問	因果関係あり
胃腸出血	1 例	-
変色便	1 例	-
APL 分化症候群	1 例	1 例
頭蓋内出血	1 例	-
脳梗塞	1 例	-
白血球増加症	2 例	1 例
うっ血性心不全	1 例	1 例
不整脈	4 例	4 例
うつ病	1 例	1 例

幻視	1 例	-
紅斑性発疹	1 例	1 例
AST 増加	1 例	1 例
ALT 増加	1 例	-
フィブリン D-dimer 増加	1 例	-
活性化 PTT 延長	1 例	1 例
血中 LDH 増加	1 例	-
QT 延長	2 例	2 例

QTc 値は、QTc 間隔の延長は 440 msec 以上と定義された上で、担当医師による測定値あるいは機器による自動計算により算出された。3 例（患者番号 7、9、13）は投与前から QTc 間隔の延長が認められていた。投与期間中に QTc 間隔延長は全例で認められ、13 例が担当医師により有害事象と判定された。最も QTc 間隔が延長した症例は治療 56 日目に 530msec に達した（患者番号 10）。QTc 間隔の延長により本薬を減量した症例が 1 例（患者番号 9）と一時休薬した症例が 1 例（患者番号 13）認められた。14 症例の延べ 23 コース（寛解導入療法 14 コース、地固め療法 9 コース）のうち 14 コースで心室性期外収縮が発現した。うち 1 例（患者番号 13）は 0.1mg/kg に減量し、また他の 5 例では投与が一時中止された。6 例は非持続性の心室性頻脈を発現し、うち 4 例には抗不整脈薬が投与された。

白血球増加症は 6 例に認められた。最大の白血球数は中央値 $35.8 \times 10^3 / \text{mm}^3$ （ $17.5 \sim 123.3 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ）であった。NCI-CTCによるGrade別には、Grade1 が 1 例、Grade2 が 3 例、Grade 3 が 2 例であった。本薬との因果関係はGrade3 の 1 例を除いてありとされた。有害事象発現日は、Grade 1 の症例は投与開始後 28 日目、Grade2 の症例は各々 3、16、45 日目、Grade3 の症例は各々 23、29 日目であった。これにより 3 例は本薬を中止し、化学療法が施行された。脳梗塞で死亡した 1 例（本薬との因果関係はなし）を除き、白血球増加症は改善した。

凝固障害に関連する有害事象は 11 例 23 件に発現した。本薬との因果関係ありと判定されたのは結膜出血 1 例、活性化 PTT 延長 5 例、活性化 PTT 短縮 2 例、血中フィブリンゲン減少 1 例であった。

神経障害に関連する有害事象は 9 例 11 件に発現したが、全例が grade1 であった。本薬との因果関係は、1 件を除きありとされた。全例で本薬投与終了前に有害事象は消失した。

APL 分化症候群は 2 例に認められ、いずれも白血球増加症が発現していた。1 例（患者番号 10）では本薬を休薬し、化学療法及びステロイドパルス療法が施行され軽快した。他の 1 例（患者番号 13）では本薬の投与を休薬し、ステロイドパルス療法のみが施行され軽快した。

有害事象により本薬を中止した症例はなかった。

本試験では 1 例（患者番号 12）が治療期間中（治療開始 24 日目）に脳梗塞により死亡した。本薬との因果関係は多分なし、とされた。

2. 機構での審査の概略

機構は、主として以下の検討を行った。

（１）本薬の臨床的位置づけ及び効能・効果について

機構は、本邦での APL の治療体系における既存薬との使い分け、本薬の臨床的位置付けについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

現在、初発 APL の寛解導入療法においては ATRA と化学療法の併用療法が主流である。このうち約 10% の患者は CR を得ることができない。また、CR となった症例の約 30% が再発するが、ATRA 使用後に再発した患者における ATRA の有効率は約 20% とされている。よって、ATRA 使用後の再発又は ATRA を含む寛解導入療法で CR を得られない難治性 APL 患者に対しては、アントラサイクリン系薬剤や大量シタラビン療法を含む再寛解導入療法を行う。しかし、アントラサイクリン系薬剤は ATRA と同様に APL 治療のキードラッグの一つであり、寛解導入療法で ATRA の併用薬剤として使用されるのみならず、地固め療法においても繁用されている。そのため、アントラサイクリン系薬剤による心毒性や、骨髄抑制等の副作用に加え、耐性の面から有効性を期待することは困難である。欧米では、再発又は難治性 APL 患者の再寛解導入療法において本薬の単独投与により高い完全寛解率が得られることが証明されていることから、本邦においても、本薬は再発又は難治性 APL に対する再寛解導入療法において第一選択薬となりうると考えられる。また、初回の地固め療法後に MRD（微小残存病変、minimal residual disease）陽性の患者（分子的非寛解）にも再寛解導入療法を行うことが必要であるとされているが、本薬は単独投与で分子的寛解が得られたことから、このような患者にも本薬の適用が可能であると考ええる。さらに、初発 APL での地固め療法は、アントラサイクリン系薬剤とシタラビンの併用療法を数コース行うことが必要と考えられているが、再発又は難治性 APL 患者の場合には、化学療法の副作用及び耐性の問題から、初発の場合と同様な化学療法を行うには困難が伴うことが多い。したがって、再発又は難治性 APL 患者で、骨髄移植が適用できない場合の地固め療法においても、本薬は第一選択薬となりうると考えられる。

機構は、APL の再発時および寛解導入療法難治例における（再）寛解導入療法において、本薬は標準的治療の位置付けであると考えており、今回提出された 97-66 試験及び PLRXAS01 試験においても、本薬の寛解導入療法としての有効性は示されていると判断している。APL の地固め療法及び維持療法については、現時点標準的治療方法は確立されていないと考えるが、今回提出された 97-66 試験及び PLRXAS01 試験において本薬による「地固め療法」については有効性は示されていると判断した。一方、維持療法においては、提出された延長試験（98-13 試験及び PLRXAS02 試験）で合計 25 例の症例に本薬が投与されたものの、実施計画全コースを終了した症例は 9 例のみであり、本薬による維持療法が医学薬学上公知であるとするエビデンスの集積がないことから、効能・効果として本薬の維持療法の位置付けを承認することは妥当でないと判断した。なお、米国及び欧州においても本薬による維持療法の効能は承認されていない。

以上より、本薬の効能・効果は「急性前骨髄球性白血病における寛解導入療法及び地固め療法」として承認することが妥当であると判断した。この点については専門協議で議論を行いたい。

次に、機構は本薬と化学療法の併用療法の位置付け及び想定される問題点について申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

初発 APL 患者に対する ATRA 療法では、患者の白血球数に応じて化学療法を併用することは一般的となっており、本薬においても同様な目的で化学療法が併用される可能性は高いと考えられる。浜松医科大学治療研究（厚生省がん研究助成金「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究」班共同試験の項参照）においては 14 例中 3 例で白血球増加時に本薬の投与を休止し、化学療法（シタラビンとイダルビシンの併用、エノシタビンとダウノルビシンの併用）が施行されている（機構注：米国の臨床試験においては化学療法の併用はプロトコールで禁止された）。このうち 1 例に APL 分化症候群が発症したが、いずれも白血球減少後に本薬の投与を再開し、2 例に完全寛解が得られている。その他、文献報告でも白血球数に応じて化学療法を併用する報告がみられる（Am J Hematol 70（4）;292-299, 2002、J Clin Oncol 21（12）;2326-2334, 2003）。

以上のことから、白血球増加症や APL 分化症候群の予防を目的とした併用療法は患者の安全性確保に直結するものであり本薬においても行われる可能性は高い。ただし、化学療法剤との同時併用に関する成績は十分に得られていないため、安全性を考慮し本薬を休薬後、化学療法剤を使用することが望ましい。また、化学療法の施行に際し予想される毒性は、アントラサイクリン系薬剤による心筋障害下での QT 延長増悪、ビンカ・アルカロイドおよびタキサン系薬剤使用での神経障害増悪、白金製剤使用での腎毒性増悪等が想定され、危険性を伴うと考える。従って、以上を重要な基本的注意及び副作用の項に記載し注意喚起する。有効性の向上を目的とした併用療法については研究段階であり、現時点では想定していない。今後エビデンスが得られれば、使用上の注意への反映、効能追加等を考慮する。

機構は、この回答を了承した。しかしながら、化学療法の併用について、現在提出されている資料から得られる情報は浜松医科大学治療研究の 3 例のみであることから、安全性と有効性が確立されていない旨を明記する必要があると考え、申請者に記載を求め、申請者はこれを了承した。

（２）市販後の検討事項について

機構は、本薬が国内において治験が行われておらず、日本人における安全性が懸念されること及び、（５）安全性についての項に述べる如く本薬自体が有する安全性の問題が大きいことから、市販後にどのような調査・試験を実施し、本薬に関する日本人での安全性・有効性を明らかにしていく計画であるのか、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

市販直後調査において全ての副作用情報を収集したうえで、下記に示す重点調査項目への追加等を検討したのち、全例調査を行い、副作用の発現状況の把握、安全性に影響を及ぼす要因の把握及び、有効性（寛解率）に関する情報を収集するための使用成績調査を行う。特に安全性に関し留意すべき事項として QT 延長、APL 分化症候群、白血球増加症が考えられるため、これを重点調査事項とする。調査期間は 3 年間とし、3 年間

の調査において本薬の有効性、安全性に関する問題点の検出並びに症例集積状況等を踏まえ、特別調査等の実施の要否あるいは調査期間の延長等を検討する。

機構は市販直後より全例調査を行うことを前提として、回答を概ね了承するが、日本人において薬物動態、用法・用量の検討が全く行われていないことから、本邦での検討の可能性について申請者に見解を求めた。

申請者は、長野赤十字病院における APL 患者 1 例での本薬の薬物動態に関する学会発表を提示した。更に、
における他の APL 患者 1 例に関して、血液・尿試料が得られることから、浜松医科大学研究に組み入れられた APL 患者 12 例の血液・尿試料と併せて
において検討される予定であると回答した。

更に、機構は、海外における現在進行中の臨床試験について申請者に説明を求めた。

申請者は次のように回答した。

本薬の欧米での承認時に、FDA 及び EMEA から承認条件として、臨床試験実施の指示を受け、現在 CTI 社が実施している試験は以下のとおりであった。

規制当局	試験番号	試験名
FDA	T99-0080	難治性小児白血病およびリンパ腫患者を対象とした第相試験及び薬物動態試験
	ATO101	成人の APL 患者を対象とした薬物動態試験
	CTI1064	肝細胞癌もしくは肝不全患者を対象とした第相試験
	CTI1073	腎障害のある癌患者を対象とした第相試験
EMA	CTI1064	肝細胞癌もしくは肝不全患者を対象とした第相試験
	C9710/C9760	未治療 APL 患者に対するトレチノイン+シタラビン+ダウノルビシン±ATO による寛解導入/地固め療法及び ATRA 間歇投与±メルカプトプリン+メトトレキサートによる維持療法の第相無作為化試験
	NU01H2	APL の分子的再発患者を対象とした第相試験

ATO101 試験は、EMA の指示により CALGB (Cancer and Leukemia Group B) で実施中の C9710/C9760 試験において本薬が投与されている一部の患者に対して実施されている。また、これらの臨床試験とは別に、下記の重点評価項目の確認の指示を受けた。これらの項目は、現在進行中の臨床試験及び今後実施される試験の結果を基に解析後、回答される予定である。

規制当局	重点評価項目
FDA	全ての薬物動態試験から、ATO の薬物動態における年齢、性別、人種の影響を解析し、評価すること。

EMEA	腎障害のある成人癌患者における ATO の評価結果を提示すること。 APL 患者における薬物動態と QT 延長との関連性を評価すること。 再発リスクの高い患者に対する ATO の強化療法の有用性を評価すること。 RT-PCR 陽性又は陰性の治療的意味に関する有用な情報を提供すること。 ATRA と化学療法の併用をベースとする現在の治療法を適用できない新規 APL 患者に対して、ATO/ATRA 併用療法の有用性を ATRA 単独療法と比較し評価する。
------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

機構は、本来は日本人での用法・用量について検討を行う必要があると考えるが、対象となる患者数が少ないこと及び疾患の重篤性から国内での市販後臨床試験については困難性があると判断している。しかしながら、機構は国内で市販後に行われる全例調査において、本用法・用量での有効性・安全性について考察する必要があると考えている。また、日本人での薬物動態の検討が行われていない点を補う調査として、14 例（浜松医科大学研究に組み入れられた 12 例分と における患者 2 例分（深井らの既報告 1 例を含む））の保存血液等の試料を用いて行うヒ素分析を詳細に行う予定があるものの、機構はこの調査結果に加え、例えば本薬を投与された患者からの尿・毛髪・爪等を用いた検討を行うことが必要であると考えている。これらの調査結果に加え、米国及び欧州で承認条件として要求されている臨床試験結果を合わせ、市販後に本用法・用量の有効性・安全性を考察する手がかりとなるための情報収集を行うことが必要であるとする。

これらの点については、市販後における薬物動態の検討の実行性を含め、専門協議の議論を踏まえて最終的な判断を行いたい。

（３）各試験に関する検討

米国での臨床試験について

機構は、97-66 試験と PLRXAS01 試験では治療奏効維持生存率が大きく異なることから、この理由について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。

97-66 試験と PLRXAS01 試験では、造血幹細胞移植施行率（97-66 試験：25%（3/12 例）、PLRXAS01 試験：40%（16/40 例））に差があり、造血幹細胞移植施行時で追跡打ち切りをした場合は、打ち切りとしない場合と比較し両試験間の差が縮小する傾向がみられた。また、全治療回数が 2 回以上の患者は 97-66 試験では 12 例中 6 例であるが、PLRXAS01 試験では 40 例中 4 例であり、97-66 試験のほうがより重篤な状態の患者が組み入れられたために、イベントの発生が 97-66 試験で多くなったと考えられる。従って、治療奏効維持生存率、無再発生存率に差が見られた造血幹細胞移植の施行率と背景因子の差が原因であると考えられた。

機構はこの回答を了承した。また、提出された米国の試験と浜松医科大学治療研究で、有害事象の評価方法に差がないことを確認した。

参考資料として提出された試験以外の使用経験により得られた安全性に関する情報

機構は、参考資料として提出された米国の臨床試験以外に、臨床試験及び治験外使用と

して本薬を投与した使用経験が「参考試験」として記載されているため、これらの使用経験から得られた安全性の情報に関し提出するよう申請者に求めた。（機構注：国内での例外的使用として記載されていた 8 症例は、全て申請資料の浜松医科大学の臨床研究 14 例に含まれていることを機構は確認したため、下記には記載しない。）

申請者は以下のように回答した。

参考試験に含まれる症例は合計 133 例で、このうち APL 患者は 110 例であり、33 例が地固め療法としてのみ本薬を使用されていた。（ 年 月 日時点のデータである。）

試験名	実施国	対象疾患	用量	症例数 (米国承認申請以降の例数)
DM98-211	米国	再発又は難治性白血病	最大 0.35mg/kg/day	13 (8)
UARK-033	米国	再発又は難治性 MM	最大 0.35mg/kg/day	14 (5)
例外的使用 (イタリア)	イタリア	再発又は難治性 APL	0.15mg/kg/day	9 (2)
例外的使用 (NCI)	米国	再発又は難治性 APL	0.15mg/kg/day	56 (48)
例外的使用 (フランス)	フランス	再発又は難治性 APL	0.15mg/kg/day	2 (2)
CRADA	米国	造血器腫瘍 非造血器腫瘍	最大 0.35mg/kg/day	39 (39)
合計				133 (104)

上記 133 症例中、12 例が最終投与後 30 日以内に死亡し、そのうち 2 例（症例番号 3031、3034）は最終投与日に死亡した。12 例の死亡例のうち、5 例（症例番号 3006、3029、3031、3034、番号なし）が本薬との因果関係ありと判定された。死亡理由は、順に、敗血症、心筋梗塞による心停止、中大脳動脈梗塞・白血球増加症、脳浮腫、APL 分化症候群・白血球増加症であった。このうち、4 例（症例番号 3006、3029、3031、番号なし）は有害事象発現により投与を中止したが、1 例（症例番号 3034）は投与を中止せず投与期間内に死亡した。死亡例以外の重篤な有害事象は 12 例 16 件に認められた。このうち本薬との因果関係ありとされたものは、末梢神経障害、障害が残る恐れのある神経因性疼痛及び歩行困難、障害が残る恐れのある偏頭痛増悪、入院を要する呼吸困難・低酸素症、中等度の ST 上昇・心筋障害、妊娠 2 カ月での自然流産、重度の腹痛・中等度の下痢・軽度の嘔気、重度の好中球減少症が各 1 例であった。このうち 1 例で本薬投与が中止された。その他の本薬に特徴的な有害事象は、白血球増加症 2 例（いずれも死亡）、神経障害 2 例（前述の末梢神経障害、神経因性疼痛及び歩行困難の例）、APL 分化症候群 1 例（前述の死亡症例）であった。APL 分化症候群を発現した 1 例については、本薬を中止し、ステロイド及びシタラピンが投与されたがショックにより死亡した。

機構は、以上の情報を踏まえ、心筋梗塞 1 例（症例番号 3029：初回投与後より低血圧および低酸素状態が持続し、心筋梗塞により死亡。剖検ではアテローム性変化及び高血圧性の変化を認めた。）及び、心筋障害 1 例が認められることから、心疾患又はその既往歴

のある患者については慎重投与が必要であるとの注意喚起を申請者に求めた。また、APL 分化症候群による死亡は、提出された臨床試験及び浜松医科大学の臨床研究中には認められなかったものの、参考試験中において典型的な APL 分化症候群による死亡と判定された 1 例が認められたことから、APL 分化症候群が致死的な転機をたどることがあるとの記載を申請者に求めた。申請者はこれを了承し変更を行った。

次に機構は、米国での市販後における使用経験から得られた安全性に関する情報を確認した。

申請者は、次のように回答した。

米国での発売から 2002 年 7 月までの時点で、実際の臨床現場で 950 例以上、臨床試験で 522 例の合計 1450 例以上の患者に投与されている。このうち、実際の臨床現場で有害事象が報告されたのは 120 例（重篤な有害事象 68 件、非重篤な有害事象 52 件）で、大部分は添付文書から予測された有害事象であったが、添付文書から予想されない有害事象も報告されている。添付文書から予想されない有害事象は、蜂巣炎、皮膚真菌感染、血中フィブリノゲン増加、体液貯留、眼窩周囲浮腫、急性精神病、末梢性ニューロパシー、ニューロパシー、振戦、第 1 度房室ブロック、胃炎、鼓腸、舌血腫、筋痙攣、末梢性浮腫、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加が各 1 例報告された。これらは全て非重篤であった。死亡例は 10 例が報告されており、原疾患の増悪（5 例）、頭蓋内出血（2 例）、感染症（3 例）が死因と判定されている。APL 分化症候群に類似した体重増加と肺浸潤が APL 以外の悪性腫瘍の患者に認められたが、利尿剤及びコルチコステロイドによりコントロール可能であった。QT 延長も認められたが、電解質補充によりコントロール可能であり不整脈との関連性は認められなかった。重篤な不整脈又は TdP は認められなかった。死亡例に関しては、10 例が報告されており、疾患の増悪以外の死亡理由は、頭蓋内出血（2 例）及び感染症（3 例）であった。また、予測されない有害事象として、2002 年 7 月の時点で市販後に発現した、添付文書に記載のない有害事象は全例非重篤と判断されており、現時点で添付文書中の重大な副作用として、新たに加える必要はないと判断した。

機構は上記を了承するものの、2002 年 7 月から現在までの期間における、米国等での使用経験における安全性の情報が報告されていないため、現在申請者に確認中である。

浜松医科大学での臨床研究について

本試験は、治験ではなく、参考資料であるものの、日本人における投与経験であることから、以下のような検討を行った。

機構は、低カリウム血症、低マグネシウム血症の発現頻度が本臨床試験に比べ、参考資料として提出された米国の試験で高いことから、これらの発現機序および日米間の頻度の乖離について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

低カリウム血症、低マグネシウム血症の発現機序については、文献調査を行ったが不明であった。しかし、APL の治療においては多くの併用薬があることから、併用薬の影響である可能性も考えられる。発現頻度が本試験において低い理由は、浜松医科大学の試験では、海外と異なり全てが入院管理であることから、血液検査の頻度が海外と比べて多く、

補液投与による電解質の適切な是正が行われ得たことによると考えられる。

機構は、本薬の使用においては、本試験と同様に適切な電解質管理が必要であり、これは QT/QTc 延長のリスク軽減にもつながることから、添付文書で十分な注意喚起が必要であると考えている。

次に、機構は、米国試験と本試験との間で QT/QTc 延長の定義および集計方法に乖離があるため、同様の方法で評価した場合に、本試験において QT/QTc 延長の発現率が高い傾向がないか確認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。

米国の臨床試験成績は、QTc 値を治療コース（寛解導入療法と地固め療法）で区別し集計した結果である。浜松医科大学の治療研究における QTc 値は治療コースで区別せずに解析した結果であり、米国臨床試験と浜松医科大学治療研究の QTc 値を比較検討するために、浜松医科大学の QTc 値を治療コース（寛解導入療法と地固め療法）で区別し、再集計した。この再集計結果をもとに、浜松医科大学の治療コース毎の Peak 時の QTc 値を米国と同様な定義で判定し、米国の 99 例の患者と比較した。その結果、投与期間中の最大 QTc 間隔が、延長と判断されたのは米国臨床試験で 68.8%であったのに対して、浜松医科大学治療研究では 52.2%であった。さらに、下記のとおり、性別及び年齢別に層別化しても、米国と浜松医科大学に大きな差は認められず、米国よりも明らかに、延長と判断された割合が高くなっている患者群は認められなかった。

投与期間中の最大 QTc 間隔に対する性別の影響

		正常	境界域	延長	全体
妊娠可能女性*	米国	7 (17.9%)	8 (20.5%)	24 (61.5%)	39 (100%)
	浜松医大	2 (18.1%)	5 (45.5%)	4 (36.4%)	11 (100%)
その他	米国	4 (5.7%)	15 (21.4%)	51 (72.9%)	70 (100%)
	浜松医大	1 (8.3%)	3 (25%)	8 (66.7%)	12 (100%)
全体	米国	11 (10.1%)	23 (21.1%)	75 (68.8%)	109 (100%)
	浜松医大	3 (13.0%)	8 (34.8%)	12 (52.2%)	23 (100%)

*年齢が 13～50 歳の女性

投与期間中の最大 QTc 間隔に対する年齢の影響

		正常	境界域	延長	全体
0～17 歳	米国	1 (10.0%)	3 (30.0%)	6 (60.0%)	10 (100%)
	浜松医大	0	0	0	0
18～59 歳	米国	9 (13.2%)	14 (20.6%)	45 (66.2%)	68 (100%)
	浜松医大	3 (17.7%)	7 (41.1%)	7 (41.1%)	17 (100%)
60 歳以上	米国	1 (3.2%)	6 (19.4%)	24 (77.4%)	31 (100%)
	浜松医大	0	1 (16.7%)	5 (83.3%)	6 (100%)
全体	米国	11 (10.1%)	23 (21.1%)	75 (68.8%)	109 (100%)

	浜松医大	3 (13.0%)	8 (34.8%)	12 (52.2%)	23 (100%)
--	------	-------------	-------------	--------------	-------------

(4) 用法・用量の妥当性について

機構は、本薬の用法・用量の設定根拠及びその妥当性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。

中国の臨床試験成績に基づき、米国で臨床試験が実施され、用法・用量が若干修正され、承認を取得した。日本での申請用法・用量は、米国の承認用法・用量と同一である。中国の臨床試験での用法・用量の設定理由については、明らかではない。

米国での第 Ⅰ 相試験 (97-66 試験) での最初の用量である 10mg/day は、上海第二医科大学からの報告で、10mg/日の連日投与による血中濃度 (0.5 ~ 3 μ mol/L) が *in vitro* で NB4 細胞にアポトーシスを誘導する濃度 (>0.5 μ mol/L) 以上であったこと、さらに ATO を投与された患者に重篤な副作用を発現しなかったことを根拠に設定された (Blood 89:3354-3360; 1997)。97-66 試験では、10mg/日投与を受けた 5 例に薬物関連毒性が認められなかったため、投与量を 15mg/日に変更し、さらに小児患者を登録可能とするため体重換算用量である 0.15mg/kg/日に変更した。その後の臨床第 Ⅱ 相試験 (PLRXAS01 試験) でも 0.15mg/kg が投与され、最終的に米国及び欧州での承認用量となった。

用法については、上海第二医科大学の報告では、CR 症例はすべて累積投与日数が 60 日以内 (28 ~ 54 日) に到達していたことを根拠に (Blood 89:3354-3360, 1997)、米国の臨床試験での最大投与日数は最大 60 日と設定された。地固め療法については、ハルピン医科大学での報告では地固め療法により、寛解期間が延長する可能性が示唆されていたことから (Chin J Hematol 17:58-62, 1996)、上海第二医科大学での地固め療法の用法用量を参考に設定された。

寛解導入療法の投与日数については、97-66 試験及び PLRXA01 試験で 60 日を超えた患者が 4 例 (全例 CR) のみであったことを根拠に、欧州での本薬の承認用法は寛解導入療法では 50 日以内とされている。浜松医科大学治療研究で 50 日以上症例は 4 例 (28%) おり、50 日以降に重篤な副作用が発現した症例はなかった。したがって、我が国における寛解導入療法での最大 60 日間投与は妥当であると判断した。

地固め療法の日数については、97-66 試験及び PLRXAS01 試験で CR が得られた合計 45 例のうち、寛解導入療法終了時に分子的寛解に達していたのは合計 23 例であったが、地固め療法終了時には合計 34 例が分子的寛解に達していた。したがって、本薬が患者の生存期間の延長に寄与するためには地固め療法が必須であり、地固め療法での投与回数は 97-66 試験及び PLRXAS01 試験において安全性が確認された 25 回が妥当であると考えられる。

機構は、日本人における用法・用量の設定根拠及び妥当性は不明と考えるものの、市販後の全例調査による有効性及び安全性の確認を前提として、上記の回答を了承した。最終用法・用量については専門協議の議論を踏まえて判断したい。

(5) 安全性

QT/QTc 延長について

機構は、QT/QTc 延長、心拍数と用量の関係について、性別、年齢等のリスク要因によって投与量の選択状況が異なる可能性を含め、その影響を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。

本薬による QT/QTc 間隔延長及び心拍数に対する用量の影響を、性別及び年齢のリスク要因における部分集団毎に検討するため、定常状態の全ての有効測定値を用いて線形回帰分析を実施した。回帰分析結果に基づき検討し、以下の知見を得た。

QTc 間隔延長については、全体では用量の増加に伴い徐々に緩和する傾向がみられた。性別で分類すると、両性別とも用量と QTc 間隔延長の間には負の相関がみられ、女性は男性に比べてその傾向が強かったが、申請用量である 0.15mg/kg における両群の QTc 間隔延長は両性別とも 40msec 程度であった。一方、年齢で分類すると、18 歳以上 60 歳未満のグループにおいては用量と QTc 間隔延長に負の相関がみられたが、逆に 18 歳未満及び 60 歳以上のグループでは用量と QTc 間隔延長に正の相関がみられた。この傾向は、18 歳未満で特に強くみられた。しかし、申請用量である 0.15mg/kg における QTc 間隔延長は各集団で大きく異なり、18 歳未満で 10msec、18 歳以上 60 歳未満で 45msec、60 歳以上で 31msec 程度であった。

心拍数の挙動については、全体及び各部分集団ともに、QTc 間隔延長の分析結果と類似していた。なお、申請用量である 0.15mg/kg における心拍数増加量は、性別で分類しても差はなかったが（10 回 / 分程度）、年齢で分類すると、18 歳未満で 4 回 / 分、18 歳以上 60 歳未満で 12 回 / 分、60 歳以上で 4 回 / 分程度であった。

部分集団毎の解析を行った結果、QTc 間隔延長において、性別はリスク要因とはならなかった。小児及び高齢者において、用量依存的に QTc 間隔延長が亢進する傾向が認められ、本薬により発現する QTc 間隔延長は、年齢がリスク要因となる可能性が示唆された。

しかし、高齢者及び小児においても、申請用量 0.15mg/kg 付近では QTc 間隔及び心拍数ともにベースライン付近にあること及び、低用量時の有効性は確立していないことから、本薬のリスク・ベネフィットを考慮すると、申請用量 0.15mg/kg は妥当と考える。

ただし、用量依存的に QTc 間隔延長が亢進しており、高齢者及び小児については、特に心電図異常に十分注意を払う必要があると考える。使用上の注意に高齢者及び小児への投与は安全性が確立していない旨を記載しており、これにより高齢者及び小児への適応は可能と考える。

以上の回答について機構は、回帰分析結果そのものは実測値に対して十分に当てはまっているとは言い難く（例えば、全体を対象とした QTc 間隔延長に関する回帰式の R^2 は 0.0144、心拍数に関する回帰式では 0.0006）また複数要因を同時に考慮した場合の結果については不明であること、さらに提示された散布図より少数の被験者が回帰分析結果に影響を与えていることが示唆されたことから、本解析結果に基づいて各要因のリスクの有無について判断を下すことは困難であると考えた。ただし、18 歳未満のサブグループにおいては、QTc 間隔延長、心拍数ともに比較的明確な用量反応関係が見られていること、高齢者においても定量的な結果としては明確ではないものの同様の問題が懸念されること、また、両サブグループともに、実測値として高い値を取っている症例が見られることから、

18 歳未満および高齢者はQT/QTc延長のハイリスクである可能性が示唆されていると機構は考える。年齢がリスク要因であることについての情報提供及び注意喚起の方策については専門協議の議論を踏まえて対応したい。

次に、機構は、QT/QTc 延長の発現時期、発現期間を示し、心電図による観察の必要期間について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。

米国臨床試験で本薬を投与した 99 例の患者の心電図記録を心臓電気生理学者である Jean T.Barbey, MD が解析し、本薬による QT 延長について、以下の結果が得られている (J Clin Oncol 21 (19) ; 3609-3615, 2003)。

- ・本薬投与により QT 間隔が徐々に延長し定常状態に達する。
- ・投与前から定常状態までの QTc 延長は 47 ± 5 msec であった。
- ・定常状態に達するまでの 1/2 時間 (機構注：原文では half-time) は 6 ± 2 日間であった。
- ・本薬投与期間中は QT 間隔が延長し続けることはなく、投与中止により消失した。

また、米国臨床試験で本薬投与中に QT 延長が認められた症例を発現時期別に再集計し、浜松医科大学治療研究についても、米国の試験と同じ診断基準 (QTc 間隔延長：男性 >450 msec、女性 >470msec) で再集計した結果は以下のとおりであった。

各臨床試験における QTc 間隔延長の発現時期

試験名 (症例数)	投与前	1～7 日目	8～14 日目	15～21 日目	22～28 日目	29～42 日目	43日目 以降	合計
97-66 (N=12)	0	2 (17%)	1 (8%)	2 (17%)	1 (8%)	0	0	6 (50%)
PLRXAS01 (N=40)	0	4 (10%)	7 (18%)	1 (3%)	4 (10%)	4 (10%)	5 (13%)	25 (63%)
98-23 (N=24)	0	0	2 (8%)	2 (8%)	0	1 (4%)	1 (4%)	6 (25%)
98-46 (N=34)	0	0	1 (3%)	2 (6%)	1 (3%)	0	0	4 (12%)
浜松医大 治療研究 (N=14)	0	3 (21%)	1 (7%)	3 (21%)	1 (7%)	0	1 (7%)	9 (64%)

浜松医科大学治療研究では 14 例中 9 例 (63%) で QT 延長が認められ、これは PLRXAS01 試験と同等であり、QT 延長の発現時期については、発現時期による QT 延長の発現率に傾向は認められなかった。

以上の結果から、本薬による QT 延長の発現は投与後段階的に認められ、QT 間隔が定常状態に到達した後は QT 間隔がさらに延長することはないが、投与を中止しない限り、QT 間隔が投与前値より延長している状態は持続していると示唆される。したがって、本薬による QT 延長の発現期間は投与開始から終了までと考えられる。

米国においては、本薬を安全に使用するために必要な心電図検査が規定されている。欧米では既に 2003 年 7 月の時点で 2800 人以上の患者に本薬が投与されているがトルサードポアン (*torsade de pointes*; TdP) の発症した患者や、本薬による不整脈により死亡した患者の報告はない。この要因の一つとして、医師が添付文書の指示に従い心電図検

査や電解質検査を実施していたことで、TdP の発症や不整脈の悪化を未然に防いだことが考えられる。したがって、我国においても患者の安全性確保の観点から欧米と同等な検査は必要であり、さらに本薬による QT 間隔が定常状態に到達するまでの 1/2 時間が 6 ± 2 日間であることを考慮すると、最低週 1 回の心電図検査で患者の QT 間隔の延長傾向を把握することは可能であると考ええる。

以上のことから、投与期間中は最低週 1 回の 12 誘導心電図による検査は必須であり、その旨を使用上の注意の警告欄に記載した。また、本薬発売前に ATO を投与された患者に突然死が認められた報告 (Blood 98 (2);266-271, 2001) や、TdP が発症したとの報告 (Blood 97 (5);1514-1516, 2001) もなされている。患者の安全性に十分に配慮するためには、最低週 1 回の 12 誘導心電図による検査以外にも無線心電図等による持続的な監視が必要と判断し、その旨を使用上の注意の警告欄の項に記載した。

機構は更に、提出された臨床試験において、循環器専門医による解析で QT/QTc 延長と判定された症例において、担当医により有害事象として報告されていない例があることから、循環器内科専門医による心電図評価等の支援の必要性について申請者に尋ねた。申請者は心電図所見の適切な判定や異常時の処置方法については循環器内科医の助言を得ることが望ましい旨を記載するとし、機構はこれを了承した。

次に、機構は、IK (遅延整流 K 電流) に関する本薬の影響について申請者に尋ねた。

申請者は、ヒ素の IK に及ぼす影響は一定の見解が得られておらず、現段階では、作用なし・増強・抑制の相反する報告があると述べた。

機構はこれを概ね了承するが、本薬の QT/QTc 延長の発現機序については、更なる説明が必要であると考ええる。

APL 分化症候群について

機構は、レチノイン酸症候群と類似した APL 分化症候群が本薬でも認められていることについて、本薬による APL 分化症候群の発現機序及び、APL 分化症候群発現の観点から、既承認のトレチノインとリスクの比較を申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬は PML-RAR α を分解し、APL 細胞の増殖抑制、アポトーシス誘導の耐性抑制とともに、APL 細胞を分化誘導することにより、薬効に寄与するものと考えている。この APL 細胞の分化誘導作用により、副作用の APL 分化症候群も引き起こされると考えられる。ATRA は高濃度で、PML-RAR α に残存するレチノイン酸受容体活性能を誘導し、APL 細胞を終末分化～細胞死へと誘導することにより薬効を示すが、この APL 細胞の分化誘導作用が副作用として APL 分化症候群も引き起こしている。すなわち本薬と ATRA は両者ともに APL 細胞の分化誘導作用を有しており、この作用に伴う APL 分化症候群も発現するが、この作用は本薬では異常な受容体の分解、ATRA では受容体の活性化に基づくものであり、両薬物の作用点は異なる。また、本薬で治療を行った APL 患者において、分化した APL 細胞は ATRA によるものとは異なり、初期段階の後骨髄球で留まり、分様核好中球のようなミエロペルオキシダーゼ活性を持つ形質細胞への分化はほとんどないことが確認されている (Leukemia 16:617-22, 2002)。すなわち、分化誘導能は ATRA と比較して弱いものと考えられる。この違いが、APL 分化症候群の発現頻度やその重症

度にどのように影響するかについては、ATRA は主に初発例、本薬は主に再発難治例で用いられ、適応患者の状態が異なるため、両薬剤を直接、比較検討することは困難である。しかしながら、臨床成績から両薬物のリスクを比較すると、本薬による APL 分化症候群のうち、致命的な症例は pivotal 試験及び補足試験（107 症例） 浜松医科大学治療研究（14 症例）及び最近の成績（J Clin Oncol 18(13):2620-5, 2000）の 26 症例の計 147 症例中には報告されていない。ATRA（単独投与）による APL 分化症候群については、初発例に対して 1～8%の死亡例が報告されている（N Engl J Med 337:1021-1028, 1997, Blood 84:3843-3849, 1994）。

機構は、参考試験（フランス例外的使用）においては死亡例が 1 例確認されており、APL 分化症候群の発現については十分な注意喚起と国内症例での情報収集が必要であると考えており、市販後に全例調査を実施する必要があると考えている。

神経障害について

機構は、神経障害の発現について投与期間、投与量、発症時期、発症期間を示し、蓄積性の毒性の可能性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬投与によって発現する神経障害は、概してヒ素の長期曝露によって発現する「手袋・靴下型」の感覚異常を伴う神経障害と類似していた。「手袋・靴下型」の感覚異常を伴う神経障害は多発性神経炎に頻発する症状で、複数の末梢神経が規則的・系統的に侵されて左右対称的な分布を呈する特徴がある。

再発又は難治性の APL を対象とした 97-66 試験及び PLRXAS01 試験において、本薬との因果関係が疑われる神経障害が発現した患者数はそれぞれ 2 例（発現率：16.7%）及び 13 例（発現率：32.5%）であったが、浜松医科大学治療研究では 9 例（発現率：64.3%）と米国に比べ高い発現率を示した。97-66 試験及び PLRXAS01 試験では、神経障害の発現時期に二相性がみられ、投与開始 30 日前後と 60 日前後にその発現が集中していた。投与開始 30 日前後は本薬による再寛解導入療法期間中で、投与開始 60 日前後は再寛解導入療法終了後の休薬期間を経て地固め療法を開始する時期に相当する。投与開始 30 日前後は累積投与量が約 4.5mg/kg に到達する時期に相当する。一方、浜松医科大学の治療研究では、特定の投与開始後経過日数や累積投与量において神経障害発現が増加する様子は全くみられなかった。症例数が十分でないため統計学的有意性を議論することはできないが、以上の 97-66 試験及び PLRXAS01 試験から得られる結果は、本薬の累積投与量が 4.5mg/kg 付近まで達すると神経障害が発現している可能性を示唆しており、このことから神経障害が本薬投与による蓄積毒性である可能性を否定することはできない。しかし、その一方、神経障害の発現時に投与を継続しても概して重症化することはなく、更に、PLRXAS01 試験において本薬投与開始前から神経障害を発現している症例もあったことから、本薬のみに起因して神経障害が発現しているとは考えにくい。97-66 試験、PLRXAS01 試験及び浜松医科大学の治療研究において発現した神経障害は比較的軽度もしくは中等度であり、PLRXAS01 試験における 1 例を除いて、本薬投与の中断や中止はされなかった。発現した神経障害は、97-66 試験の 1 件及び PLRXAS01 試験の 4 件を除く全てが投与期間内に消失した。このことは、本薬投与によって発現する神経障害が、神

経細胞への細胞傷害性に起因する不可逆的な影響によるものではないことを強く示唆している。

機構は、短期間の神経障害に関しては概ね申請者の回答は了承できるが、長期の影響についてはまだ情報が十分得られておらず、長期投与に際しては慎重投与が必要と考えている。

電解質異常について

機構は、低マグネシウム血症について、血清マグネシウム濃度の測定が行われた症例数を分母とした上で、その発現頻度及びその程度について検討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。

米国の臨床試験での全安全性評価対象症例 107 例において、血中マグネシウム濃度の測定が行われたのは 95 例であり、そのうち血中マグネシウム減少が発現したのは 23 例（24%）であった。23 例のうち中等度が 6 例（6%）、重度は 1 例（1%）であった。このうち本薬との因果関係ありと判定されたのは 17 例（18%）で、中等度 3 例（3%）、重度 1 例（1%）であった。血中マグネシウム減少に対する処置として、マグネシウム製剤の静脈内投与あるいは経口投与が行われ、その内訳は MgSO_4 （静注、経口）11 例、 MgO （経口）3 例、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ （静注）1 例であった。また、血中マグネシウム減少に対する処置を行った記録はあるが、具体的内容の記録がない症例も存在した。それらの症例に対する処置の内容は不明である。浜松医科大学治療研究ではQT延長のリスクを低減させるために、常に電解質濃度に注意を払い、補液投与等の適切な処置を講じていた。その結果、低Mg血症は有害事象として 1 例も報告されなかった。

機構は、マグネシウム欠乏症は低カリウム血症や低カルシウム血症の原因ともなることから、マグネシウムの管理は重要であると捉えている。従って、電解質異常に関しての十分な注意喚起と適切な処置を講じることのできる医師により管理される必要があると考えている。

高血糖について

機構は、提出された臨床試験および浜松医科大学の臨床研究において、本薬と因果関係が否定できない高血糖が多くみられることから、非臨床試験において毒性を疑わせる報告の有無について、また、臨床試験で高血糖が観察された患者においても毒性を疑わせるような臨床検査値の変動がないか、確認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。

本薬の非臨床試験結果及び文献調査において、本薬による毒性を示唆する情報は得られなかった。本薬に起因する毒性に関連した有害事象の報告もなく、本薬と因果関係のない有害事象として急性膵炎（Grade4）が 97-66 試験の 1 例（症例番号 1011）で発現したのみであった。さらに治験外使用（NCI）の 1 例（症例番号 3029）で重篤な有害事象（疼痛、低血圧、低酸素症）の発現に伴いリパーゼとアミラーゼの上昇が認められたとの報告があるが、程度や因果関係等の詳細は不明である。従って、本薬投与による高血糖が毒性により発現した可能性は低い。高血糖の発現機序についてはラットを用いた種々の実験から次のように考察されている。すなわち、本薬は中枢に作用し、アセチルコリン

の分泌を促進する。分泌されたアセチルコリンは副腎髄質に働きカテコールアミンの遊離を増強する。その結果カテコールアミンが肝臓の酵素活性を高めてグリコーゲンの分解を促進して血糖の増加に繋がる（日薬理誌 78: 213-222, 1981）。

機構は、この回答を了承した。

有害事象発現時の本薬の使用について

機構は、本薬の投与により予想される特徴的な有害事象が発現した場合の、本薬の使用継続の是非について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

白血球増加症時については、化学療法との同時併用の成績は十分に得られていないため、本薬を休薬の上、化学療法等の適切な処置を行うこととした。QT 延長については、QT 延長又は不整脈の発現により休薬した症例は 97-88 試験及び PLRXAS01 試験で 1 例（症例番号 1042）浜松医科大学治療研究で 1 例（症例番号 13）のみであり、減量の処置がとられた症例は浜松医科大学治療研究の 1 例（症例番号 9）のみであった。浜松医科大学治療研究の減量症例は、地固め療法の際に QT 延長が発現し、用量を通常量（0.15mg/kg）の半量にして投与を継続した症例であった。本症例については、減量により QT 延長に改善が認められたため、7 日間の半量投与後に段階的に通常量に戻された。しかし、QT 延長による減量症例はこの 1 例のみであり、減量により QT 延長が改善すると判断するのは困難である。また、米国の添付文書には QT 延長の発現時に必要な処置として減量の記載はない。以上より、QT 延長の発現時の対処としては休薬が望ましいと判断した。肝機能障害については、これにより休薬した症例は試験の 1 例（症例番号 1015）のみであり、減量した症例は浜松医科大学治療研究の 1 例（症例番号 9）のみであった。この減量症例は本薬投与開始後、徐々に肝酵素が上昇したため、投与量を半量とされた。本症例については、グリチルリチン酸の継続投与により肝機能の回復が認められたことから、3 日間の半量投与後に段階的に通常量に戻された。この症例は、減量中にグリチルリチン酸が継続投与されていることから、減量が肝機能の回復に寄与したのかどうかは不明である。したがって肝機能障害の発現時の対処としては休薬が望ましいと判断した。なお、米国の添付文書では、肝機能障害に関する記述はない。

機構は、この回答を了承した。また、申請者は APL 分化症候群においては休薬、神経障害では症状が継続して重度の場合には休薬、投与中止を検討すると述べており、これについても機構は了承した。

投与回数と有害事象発現率について

機構は本薬の投与回数と、副作用・有害事象発現頻度との関係を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。

安全性評価対象において、患者の 5%以上の発現率を示した有害事象を検討した。投与日数については、ほとんどの有害事象が、投与開始から 28 日目以降に発現数が減少した。累積投与量についてはほとんどの有害事象で 3.0 mg/kg をピークに減少する傾向が認められた。したがって、大部分の有害事象と本薬の蓄積毒性との関連性はないと考えられる。

しかし、一部の神経障害（錯感覚、感覚減退、振戦等）や皮膚障害（皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑等）さらに低血圧については、本薬の累積投与により発現している可能性が示唆された。以下に、これらの有害事象と本薬との関連性について考察する。

神経障害については本薬の蓄積毒性による可能性は否定できないと考えられる（（５）参照）。

皮膚障害については、古くからヒ素の毒性として広く知られており、慢性ヒ素中毒の診断において最も重要な症状である。しかし、ヒ素性黒皮症、ヒ素白斑、ヒ素角化症、多発性ボーエン氏病、皮膚がんなどの特徴的な症状は、ヒ素を数年から数十年にわたり継続的に摂取することで発現するものであり、本薬の臨床試験で認められた皮膚症状との関連性は低いと考える。安全性データベースを構成する臨床試験及び浜松医科大学治療研究で発現した皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑に関連した有害事象は、ほとんどが軽度（grade1）又は中等度（Grade2）であり、重度（Grade3）なものは PLRXAS01 試験の 1 例（症例番号 1015）及び浜松医科大学治療研究の 1 例（症例番号 6）のみであった。皮膚障害のうち皮膚炎は米国臨床試験で高率（31 例）に発現した有害事象であり、うち 18 例（58%）は本薬との因果関係ありと判定された。しかし、本薬を投与されている患者は合併症の治療や予防のために様々な薬剤が投与されており、本薬だけでなく、他の薬剤により皮膚炎が発現していた可能性も否定できない。浜松医科大学治療研究では 11 例の患者に皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑に関連した有害事象が発現した。本薬に起因する紅斑性発疹の 1 例（症例番号 6）と発疹の 1 例（症例番号 8）に対してプレドニゾロン（内服）が投与され、症例番号 8 では発疹により本薬の投与を 1 日休薬する処置がとられた以外は皮膚障害が原因で休薬することはなかった。また、これらの有害事象はすべて投与終了までに消失した。以上のことから、本薬の投与期間中に発現する皮膚障害は、重篤なものではなく、ほとんどが軽度（Grade1）もしくは中等度（Grade2）であり、現時点では、特別に注意を喚起する必要がある副作用ではないと考えられる。

低血圧については、97-66 試験で 4 例、PLRXAS01 で 10 例、98-23 試験で 6 例に認められた。97-66 試験の 2 件が Grade4 であるが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。しかしながら、低血圧は APL 分化症候群で認められる症状でもあることから、発現時には注意深く観察すべきである。

機構は、この回答を了承するものの、本薬には多くの安全性上の問題があることから、本薬を使用する医師を限定することが必要と考え、申請者に見解を求めた。

申請者は、「原則として、投与期間中患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。また、緊急医療体制の整備された医療機関において白血病（特に急性前骨髄球性白血病）の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで治療を行うこと」と警告欄で示すと回答した。また、製品情報概要及び使用上の注意解説書に記載し、MR を通じて医師に対し情報提供及び適正使用の啓発を行うと答えた。

機構は、本薬の使用に際して、「原則として」ではなく、必ず上記内容の医療機関及び医師のもとで使用される前提で本薬の承認は可能と考えており、投与期間中患者を入院環境で医師の管理下に置く必要性を含め、専門協議で議論を行いたい。

また、機構は、市販後の適正使用についての十分な情報提供を行う必要があると考えており、特に、本薬は比較的良く知られている毒薬であることから、薬物管理が十分徹底さ

れる必要があると考えている。この点についても専門協議での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

規格部分に関する評価資料に関しての適合性書面調査の結果、特段の問題は認められず、提出された承認審査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判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本薬については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局 研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに臨床試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

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、それを踏まえ最終的に判断したいと考える。

- ・ 機構は、本薬の投与対象となる疾患の重篤性を考慮すると、提出された国内外での参考資料からその有用性は示されていると考える。しかし、APL 治療における本薬の維持療法での位置付けについて、十分なエビデンスの集積がないことから、効能・効果に含めることは妥当ではないと判断したこと。
- ・ 市販後における検討では、全例調査による検討が必要であると判断していること。
- ・ 本薬の安全性に関してはリスク・ベネフィットの観点から、承認を妨げる大きな問題点はないと機構は判断しているが、本薬自体に安全域が存在しないと考えられるため、市販後に安全性についての十分な注意喚起が必要であると考え。特に QT/QTc 延長、末梢神経障害、高血糖及び APL 分化症候群等に関連する注意喚起の具体的な方策について
- ・ 用法・用量に関しては、本薬の日本人の薬物動態及び用量検討は行われておらず、現時点では 1 例の学会報告として日本人の薬物動態を検討した成績が得られているのみである。本来は日本人での用法・用量について検討を行う必要があると考えるが、対象となる患者数が少ないこと及び疾患の重篤性から国内での市販後臨床試験については困難性があると判断している。しかしながら、機構は国内で市販後に行われる全例調査において、本用法・用量での有効性・安全性について考察する必要があると考えている。また、日本人での薬物動態の検討が行われていない点を補う調査として、14 例（浜松医科大学研究に組み入れられた 12 例分とにおける患者 2 例分（深井らの既報告 1 例を含む））の保存血液等の試料を用いて行うヒ素分析を詳細に行う予定があるものの、機構はこの調査結果に加え、例えば本薬を投与された患者からの尿・毛髪・爪等を用いた検討を行うことが必要であると考えている。これらの調査結果に加え、米国及び欧州で承認条件として要求されている臨床試験結果を合わせ、市販後に本用法・用量の有効性・安全性を考察する手がかりとなるための情報収集を行うことが必要であると考え。

なお、本申請については、提出された資料は参考資料の位置付けであるものの、資料間に内容の不整合があることを申請者は認識していたにもかかわらず、機構が指摘するまで十分な説明は行われなかった。また不整合の修正にあたり、原資料となる米国申請資料との照合がされていなかったために、原資料確認を指示している段階である。審査チームが現在認めている矛盾内容は、本薬の承認の判断に多大に影響するものではないと判断したものの、機構は、このような申請者の姿勢は、不必要に審査期間を浪費し、迅速な審査の妨げとなるものであると考えている。

審査報告（２）

平成 16 年 8 月 9 日作成

１． 申請品目

〔販 売 名〕 トリセノックス注 10mg

〔一 般 名〕 三酸化ヒ素

〔申 請 者〕 日本新薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 15 年 6 月 12 日

２． 審査内容

機構は審査報告（１）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた機構の審査内容を以下に報告する。

１） 臨床に関する資料について

（１） 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、米国及び欧州において再発又は難治性急性前骨髄球性白血病（APL）の寛解導入療法及び地固め療法について、2000 年 9 月及び 2002 年 3 月に承認されており、2004 年 2 月 29 日時点で 883 例での使用実績が確認されている。また、国内では厚生省がん助成金「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法確立に関する研究」班において再発又は難治性 APL に対する本薬の寛解導入療法及び地固め療法に関する臨床研究が実施されている。米国及び欧州の承認申請資料並びに国内での臨床研究データが申請資料として提出され、当該資料を評価した結果、再発又は難治性 APL の治療体系の内の寛解導入療法及び地固め療法における本薬の効果については医学薬学上公知であるとした機構の判断は専門委員より支持された。

再発又は難治性 APL の治療での地固め療法後に施行される維持療法については、米国で実施された 98-13 試験及び PLRXAS02 試験において、計 25 例が登録され、この内、予定された維持療法を完遂できた症例は 9 症例のみであること、並びに米国国立がん研究所の PDQ Treatment Health Professionals（<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq>）や総説論文（Blood 99（3）；759-767, 2002）等に本薬が再発又は難治性 APL の寛解導入療法として使用されることについて記載があるものの、維持療法としての使用は示されていないことから、再発又は難治性 APL に対する本薬の維持療法については医学薬学上の公知では無いとした機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議の議論の中で、提出された資料から維持療法としての本薬の有効性を今回評価することはデータ不足のためにできないこと、及び完全寛解（Complete Remission:

CR)の維持のために維持療法を実施しても有用な CR 期間の延長効果があるというエビデンスは文献的にも存在しないとの指摘がなされた。また、一般的に寛解導入療法後に行う治療は地固め療法と維持療法に分けて呼称されることが多いが、両者の区別は厳密なものではなく、両者をあわせて最近は、「寛解後療法」と呼ばれると指摘がなされた。さらに、98-13 試験及び PLRXAS02 試験で設定された維持療法の用法・用量は、地固め療法の用法・用量と同一であることから、地固め療法と維持療法を本質的に区別する必要は無いとの指摘を受けた。これらのことから、本薬の効能・効果は「再発または難治性の急性前骨髄球性白血病」とし、用法・用量では、「寛解導入療法」及び「寛解後療法」に分け、「寛解後療法」の用法・用量としては、地固め療法の内容を設定することが妥当と判断した。

さらに、専門委員より、本薬の治療で CR に到達した後に APL が再発した場合には、現在有効な治療手段がないため、実地臨床においては本薬の治療が再度実施されると想定される。したがって、この点についてはエビデンスが存在しないことを注意喚起することが望ましいとの指摘を受けた。機構は、本薬投与後の再発時に本薬を投与した場合の有効性及び安全性に関する情報は不明であると判断し、本薬の治療により完全寛解を得た後の再発への使用経験は無い旨を注意喚起する必要があると考えた。

これらを踏まえて、機構は、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に「本薬により完全寛解を得た後に再発した急性前骨髄球性白血病に対して、本薬の有効性・安全性は確立していない。」と記載することを申請者に指示した。

(2) 用法・用量について

用法・用量の設定について

本薬の用法・用量において、寛解導入療法終了後の寛解後療法（申請時では地固め療法と表現）の開始時期が、米国での 2 つの試験間や、米国及び欧州の添付文書間で異なっている。具体的には、米国 97-66 試験では「寛解導入療法終了の 3～8 週間後」、米国 PLRXAS01 試験では「CR 到達から約 3 週間後」、米国の添付文書では「寛解導入療法終了の 3～6 週間後」、欧州の添付文書では「寛解導入療法終了の 3～4 週間後」に開始とすると、それぞれ設定されている。機構は、地固め療法開始の標準的な基準について申請者に見解を求めた。

申請者が、この点に関し、CTI 社に問い合わせた結果、以下の回答が得られた。

97-66 試験及び PLRXAS01 試験において、地固め療法開始時期はそれぞれ 2 回及び 1 回改訂した。97-66 試験ではプロトコル原本では 4 週間以上、次に 4～8 週間後 (Amendment#2)、最終的に 3～8 週間後に変更された (Amendment#4)。PLRXAS01 試験では、プロトコル原本では 3～6 週間後であり、最終的に 3 週間後に変更された (Amendment#3)。骨髄寛解を得られた後に本薬を早く投与すれば、それだけ再発のリスクが減る一方で、本薬の蓄積が増す関係にあるが、標準的な地固め療法の開始基準およ

びプロトコル改訂に関する理論的根拠はない。また、プロトコル上、寛解導入療法終了後に休薬期間をおいた理由は、寛解導入療法終了後の寛解持続を判定するための十分な時間が必要であるためである。加えて、PLRXAS01 試験において開始時期を 3 週間後と変更した理由は、登録患者が治療のために遠隔地から来ており治療の合間に帰宅の機会を与えることが試験を完遂するために必要であった。

機構は、FDA が寛解導入療法終了 3～6 週間後として承認した経緯について詳細を申請者に尋ねた。

申請者は、CTI 社に問い合わせた結果、CTI 社は FDA と特別に議論を行っていないが、PLRXAS01 試験プロトコルの原本に従ったと思われると回答した。

機構は、浜松医科大学での臨床研究では、寛解導入療法終了後 3～6 週間以内に地固め療法を開始と規定された理由について申請者に尋ねた。

申請者は、浜松医科大学においては PLRXAS01 試験の Amendment#2 (年 月 日付け) に従い実施されているが、Amendment#2 では、地固め療法開始時期の変更は行われておらず、プロトコル原本と同じく寛解導入療法終了後 3～6 週間後と規定されたと述べた。

機構は、本薬の用法・用量の設定は海外においても十分な根拠に基づいて行われていないと思われるが、寛解後療法の開始時期については次のように考えた。寛解後療法の開始時期が早い場合は、本薬の毒性が増し、開始時期が遅い場合には APL 細胞の増加、ひいては再発の可能性が高くなることが理論的に考えられる。安全性の観点から、寛解後療法の開始までに一定期間休薬する必要があるが、本薬の有害事象のプロファイルは、一般的ながん化学療法の場合と異なっていることから、個々の症例における寛解後療法開始時期の決定は、全身状態、合併症、寛解導入療法において出現した有害事象の程度、有害事象からの回復の有無等を総合的に判断して行われるべきであると考え。ただし、提出されている資料では、寛解導入療法終了後 3 週間以内に寛解後療法が行われた経験はないことから、目安として、最小でも 3 週間の休薬が必要であることを用法・用量欄に記載することが必要であると判断した。

一方、最大の休薬期間に関しては、骨髄寛解を得て寛解導入療法を終了した後、無治療で経過観察した場合に、APL が再発するリスクに関する情報は少ない。97-66 試験、PLRXAS01 試験、浜松医科大学の臨床研究の結果では、骨髄寛解に達したあとの休薬期間中に再発したために地固め療法に移行できなかった症例は存在しなかった。また、浜松医科大学の 2 症例で 6 週間以上の休薬期間において地固め療法が開始された場合があったが、いずれも地固め療法終了時に CR が保たれていた。これらの情報からは、6 週間の休薬期間において地固め療法を開始する場合でも明らかに再発のリスクが増大するものではないと考えられる。

寛解後療法の開始時期については、実地医療の中で個々の症例において医師が有効性・安全性の観点から総合的に判断するものであると機構は考えるが、「寛解導入療法終了後

3～6 週間以内に地固め療法を開始」の設定については、専門協議で議論し、地固め療法の開始時期については、理論的及び臨床的根拠も無いものであり、寛解後療法を開始するまでの休薬期間の目安であること、並びに一般的に APL を含む急性骨髄性白血病の治療において、寛解導入療法終了後に 3 週間程度休薬していることが多いため、休薬の期間として特に異論はないとの意見を得た。

以上を総合して、少数例ながら日本人での投与経験のある浜松医科大学での臨床研究では、寛解導入療法施行後 3～6 週間以内に寛解後療法を開始としていること及び、米国においては同内容にて承認されていること、及び既に海外で投与実態があることも勘案し、寛解後療法は「寛解導入療法終了後 3～6 週間後に開始すること」との記載を、用法・用量の欄に行うことが妥当であると判断した。

急性の血管反応について

機構は、米国及び欧州の添付文書において、acute vasomotor reaction が認められた場合には 4 時間まで投与を延長することが出来るとの記載があるものの、提出された資料には acute vasomotor reaction としての有害事象報告が行われていないこと、また、acute vasomotor reaction とは具体的にどのような事象であるのか不明であることから、申請者に説明を求めた。

申請者は、CTI 社に問い合わせた結果、acute vasomotor reaction とは、急性の血管収縮・拡張に伴う症状であって、低血圧、めまい、頭部ふらふら感、潮紅、頭痛等の事象であると回答した。また、米国での臨床試験や市販後の使用経験において「acute vasomotor reaction」は有害事象として報告されていないことについて、CTI 社に問い合わせた結果、上記の「acute vasomotor reaction」を示唆する有害事象としては、米国で行われた臨床試験の安全性評価対象である 107 例においては、めまい 28 例、頭痛 53 例、潮紅 8 例、低血圧 20 例が、海外市販後の臨床試験を含む 3500 例以上の使用経験（機構注：APL 以外に多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、急性或いは慢性骨髄性白血病、その他の悪性疾患に対する投与が含まれる）においては、低血圧 4 例、めまい 3 例、頭痛 2 例が報告されていると回答した。また、浜松医科大学の臨床経験では頭痛が 13 例に認められていると回答した。

機構は、上記を踏まえ、バイタルサインに関連した有害事象に関し、acute vasomotor reaction によるものが含まれていないか申請者に確認を求めた。

申請者は以下のように回答した。バイタルサインに関連した有害事象として、acute vasomotor reaction として起こりうるものは低血圧であり、低血圧は比較的高頻度に出現しているが本薬との因果関係があるとされたものは少なく、acute vasomotor reaction との関連は不明であった。試験別発現数は以下のとおりであった。

試験	程度（NCI-CTC ver. 1）
----	--------------------

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	全体 (%)
97-66 試験	1 (0)	1 (0)	0	2 (0)	4 (33%)
PLRXAS01 試験	6 (1)	4 (1)	0	0	10 (25%)
98-23 試験	1 (0)	3 (0)	2 (0)	0	6 (25%)
98-46 試験	2 (0)	0	0	0	2 (6%)

()内は本薬との因果関係が「あり」「多分あり」「可能性あり」と判定されたものの

機構は 97-66 試験の Grade4 の 2 例が、いずれも「因果関係なし」と判定されていることを確認した。

次に、機構は、「acute vasomotor reaction」の内容を添付文書に具体的に記載することが必要と考え、申請者に見解を求めた。申請者は用法・用量に関連する使用上の注意として、「本剤投与時に、急性の血管収縮・拡張に伴う症状（低血圧、めまい、頭部ふらふら感、潮紅、頭痛等）が認められた場合には 4 時間まで投与時間を延長することができる。」を記載すると回答し、機構はこれを了承した。

寛解後療法について

機構は、本薬の寛解後療法の用法・用量設定は、提出された資料から本薬の 25 回を超えた投与を施行した例が極めて少ないことから（(1) 参照）用法・用量に関連する使用上の注意で、寛解後療法を複数回繰り返した場合（本薬の 25 回を超える投与）の有効性・安全性は確立していない旨を記載し、注意喚起を行う必要があると判断した。

以上、効能・効果及び用法・用量については、以下の内容を申請者に指示し、了承された。

効能・効果

再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

染色体検査又は遺伝子検査により急性前骨髄球性白血病と診断された患者に使用すること。

本剤により完全寛解を得た後に再発した急性前骨髄球性白血病に対して、本薬の有効性・安全性は確立していない。

用法・用量

通常、三酸化ヒ素として、0.15mg/kg を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 100～250mL とし、1～2 時間かけて投与すること。

- 1．寛解導入療法：骨髄寛解が得られるまで1日1回静脈内投与する。合計の投与回数は60回を超えないこと。
- 2．寛解後療法：寛解が得られた場合には、寛解導入終了後3～6週間後に開始すること。5週間の間に1日1回、計25回静脈内投与すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1．投与にあたっては5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して使用し、他の薬剤又は輸液と混合しないこと。
- 2．本剤投与時に、急性の血管収縮・拡張に伴う症状（低血圧、めまい、頭部ふらふら感、潮紅、頭痛等）が認められた場合には4時間まで投与時間を延長することができる。
- 3．寛解後療法の用法・用量を複数回繰り返し（本剤の25回を超える投与）実施した場合の有効性・安全性は確立していない（投与経験が極めて少ない）。

（3）安全性について

本薬の入院環境での使用の必要性について

欧州の添付文書では治療開始時には入院管理することを記載しているが、米国の添付文書ではこれに関する特記事項はない。機構は、本薬は安全性上の問題があることから、本薬の使用に際して、安全性上、十分な全身管理が必要であり、緊急医療体制の整備された医療機関での使用及び使用する医師は白血病の治療に十分な知識と経験を持つ医師であることが必要であると考えた。また、原疾患の管理に加えて、本剤ではQT/QTc延長、電解質異常、高血糖等の重篤な副作用があり、心電図評価、電解質及び血糖値の管理等が重点的に必要であることから、投与期間中は入院治療を必須とすることが望ましいと考え、「原則、投与期間中患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。また、緊急医療体制の整備された医療機関において白血病（特に急性前骨髄球性白血病）の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで治療を行うこと。」と警告欄に記載する必要があるとの機構の判断について専門協議で議論を行った。

専門協議の中で、APL初発時の寛解導入療法では標準的治療であるATRAによる治療が行われるが、その場合出血、感染等のAPL自体の合併症や重篤な副作用（ATRA症候群等）の管理の必要性から入院管理下にあることが殆どであり、したがって、本薬による再発又は難治性APLの寛解導入療法においても、原疾患及び副作用の管理から投与期間中は必然的に入院になることが予想される。寛解導入療法においては、原疾患及び本薬の副作用についての管理のためにも入院環境下での治療実施が必要であるとの意見が専門委員より出された。一方、寛解後療法時については、患者がCRに入っているため原疾患が安定しており、本薬による副作用の管理が外来診療で可能と担当医が考えた場合、必ずしも入院を必要としないと判断することも想定される。また、外来診療を中心とする医療が世界的な傾向であり、既に本邦でも外来がん化学療法への移行が急速に進んでいる現状で

ある。本薬の寛解導入療法の治療後期や寛解後療法時には患者の状態が安定していること、並びに重要な副作用のひとつである APL 分化症候群は CR に入り白血球数が低下した後には起こりにくいと考えられることから、患者の QOL を考慮した場合、寛解後療法時に入院治療を条件とすることは適当ではないとの意見が専門委員より出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、寛解導入療法の実施中には入院加療が必要であると考え。また、国内使用経験が僅かであることから、少なくとも全例調査の登録・調査を行っている間は、全投与期間（寛解導入療法及び寛解後療法）を通じて入院管理下で患者の状態を慎重に観察し、安全性に関する情報を全て収集することが必要であると考え。このことから、申請者に対し、市販後の一定期間の全例調査（2 年間で 500 例程度）が実施されている期間は、本薬の全投与期間を通じて入院下で調査するよう指導していくこととした。しかしながら、特に患者が CR に入り寛解後療法を行う時期には、白血病の治療に十分な経験と知識を有する医師であれば、個々の患者の状態に応じて外来治療への移行を慎重に判断することは可能と考えられることから、仮に投与期間中の入院を条件とした場合に、将来的に患者の QOL に関する制約となる可能性を懸念し、外来治療の可能性を完全に否定することは妥当でないと判断した。よって、警告欄には「本剤による治療は危険性を伴うため、原則として、投与期間中は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。」と記載させることとした。

（４）市販後の検討事項について

全例調査の必要性について

機構は、本薬が国内において治験が行われておらず、浜松医科大学で行われた日本人における 14 症例の臨床研究があるものの、安全性についての十分な情報収集が実施されていないこと、また、国内外の試験にて、QT/QTc 延長、APL 分化症候群、神経障害、電解質異常、高血糖といった重篤な副作用が多く見られたことから、市販直後より、安全性について十分な情報収集及び医療現場への迅速な情報提供を行うことが必要であると考え。市販後に全例調査を実施することが必要であると判断しており、この判断は専門委員より支持された。機構は、申請者に、市販後は全患者登録の全例調査を施行し、本薬の搬入は全例調査の契約施設に限定することを指示し、申請者はこれを了承した。

リスク因子について

提出された資料において、18 歳未満及び高齢者は QT/QTc 延長のハイリスクである可能性が示唆されているため、年齢が QT/QTc 延長のリスク要因となる可能性について市販後に重点的に調査を行い、この結果を迅速に情報提供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。しかし、特に 18 歳未満の患者が少ないため、市販後早期の段階では統計学的解析は困難であると考えられる点が専門委員より指摘された。これを踏まえて、機構は、18 歳未満及び高齢者における QT/QTc 延長の発現状況について、

形式的な集計に留まることなく個々の症例評価において特徴的な問題が見られないかを細心の注意を払った上で検討することを申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

用法・用量について

本薬の日本人の用法・用量について、本薬の至適投与量の設定を目的として系統的な検討が実施されていない点について専門協議にて議論を行った。機構は、本来は治験として至適投与量の検討を行うべきであると考えたものの、対象となる患者数が少ないことから国内での用法・用量を検討する臨床試験については実施上の困難性があるとも理解している。このことから、市販後の全例調査の中で今回設定された用法・用量での有効性・安全性を調査し、考察することが必要であると考えている。これらの判断に関して、専門委員から一定の支持を得たが、市販後臨床試験として実施することに比べ、全例調査では質の高いデータを得ることが難しいと考えられることから、市販後臨床試験を行うことの必要性についても議論がなされた。機構は、市販後一定期間、全例登録調査を行い、調査に十分な協力が得られない施設には本薬を搬入しないとする極めて厳しい方式とすること、また、本申請は日本血液学会の要望書が提出されていることから、厚生労働省より日本血液学会等に対して本薬使用時の調査への理解と協力を要請し、質の高い調査を実現していくこと、重点課題として用法・用量関連の情報を入手していくことで本件について対応していくことが妥当であると判断し、この判断について、専門委員より支持を得た。

併用薬について

専門委員より QT/QTc 延長に関する懸念として、APL の治療では様々な併用薬を用いることが多いため、QT/QTc 延長を来す薬剤の使用を極力避けるためにも併用薬の記載を全例調査に盛り込むべきであるとの意見がだされ、併用薬の情報を重点的に収集するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

薬物動態について

日本人での本薬の薬物動態に関する情報が極めて少ないために、評価困難であるとの意見が専門委員より出された。本薬の主要排泄経路が腎臓であり、特に腎機能障害を有する患者での安全性が懸念される。海外での市販後臨床試験で腎障害のあるがん患者を対象とした第Ⅰ相試験や APL 患者を対象とした薬物動態試験が実施されつつあり、それらデータが得られたとしても、日本人での本薬の薬物動態データがなければこれを比較評価することができないこと、また、本薬は将来的に、治療成績向上のために他の抗悪性腫瘍薬と併用する臨床試験が実施される可能性があり、この場合にも、日本人での本薬単独投与時の薬物動態データがなければ評価・検討することが出来ないとの意見も出された。

機構は、薬物動態データの市販後の情報収集として、浜松医科大学及びでの保存検体を用いた薬物動態データの解析が得られる予定であることを専門委員に提示し、市販後に行う薬物動態データの収集方法に関しては、市販後に通常の薬物動態試験を行う方法、全例調査の中で PPK (Population Pharmacokinetics) 解析を行う方法、爪・

髪等の検体を用いて検討する方法等を案として提示し、専門委員と議論を行った。PPK解析等について否定するものではないが、通常実施される薬物動態試験を行い基礎となるデータを収集しておくことが望ましいとの意見が専門委員より出された。これを踏まえて、機構は、市販後の薬物動態試験の実施の検討について申請者に見解を求めた。

申請者は、浜松医科大学での臨床研究において薬物動態の検討を行う予定で採取・保存されていた患者血液・尿が薬剤部に保存されているため、現在これを用いた未変化体濃度と代謝物濃度の測定を と浜松医科大学の共同研究として行う検討を進めており、この測定結果は平成 年 月から 月頃に入手できる予定であると回答した。また、この結果を持って更に検討すべき事項を専門医と相談し、薬物動態試験の施行について検討すると回答した。

機構は、保存検体を用いた検討の結果が全例調査の期間中に得られる予定であることから速やかな医療機関への情報提供が可能と考えられること、また、仮に保存検体を用いた検討において十分な薬物動態データが得られなかった場合においても、この検討過程の中で得られた情報を基に薬物動態試験の計画を組むことが出来るため、より適切な薬物動態試験を行うことができる利点があることから、最初に保存検体を用いた検討をし、十分に議論を行うことは重要であると判断し、申請者の回答を了承した。

市販後の調査結果の情報提供について

機構は、全例調査で得られた情報は、迅速に臨床現場に提供することが極めて重要であり、この点について調査計画段階から具体化しておくことが必要であると考えことから、具体的な情報提供の方策について、申請者に尋ねた。

申請者は、国内の全例調査から得られた個々の安全性情報は、社内安全性評価検討会にて評価し、厚生労働大臣への報告が必要な情報については医薬情報担当者から直接本薬を納入した医療機関に適正使用情報としてその都度提供し、これ以外については 3 カ月ごとに集積情報として同様に報告する。また、社外の専門医による検討委員会を組織し、上記の安全性情報の分析を定期的（原則として 6 カ月毎）に行い、必要に応じて「使用上の注意」改訂等の適切な対応を行い、また検討結果を納入医療機関に対して情報提供すると回答した。

機構は、少なくとも全例調査を施行している段階では本薬の安全性にはまだ不明な点が多いことから、患者の全例登録方式及び全例調査への協力確認施設のみへの本薬の搬入を行う体制の中で、本計画骨子に従い十分な情報を収集、解析することが重要であり、調査実施の詳細については更に検討の必要があると判断している。調査計画の詳細や実施上の諸問題については引き続き申請者に対して指導することとしている。

（５）本薬の管理について

本薬は毒薬に該当することから、毒薬としての管理が行われるものである。ヒ素化合物が広く一般に知られた毒物であることから、本薬市販後の薬剤管理の徹底及び使用後の廃

棄方法に関する注意喚起を実施することも必要である。この点に関して市販直後調査においても十分情報提供するよう申請者に指示した。

(6) その他

機構は、米国添付文書及び国内の添付文書中の臨床成績では PLRXAS01 試験の結果、寛解導入率は 70% (28/40 例) であり、CTI 社の記載及び欧州添付文書の記載と異なるため、その理由について申請者に尋ねた。

申請者は次のように回答した。PLRXAS01 試験では CR の 30 日以上持続が確認できた症例を Confirmed CR と定義している。FDA 申請資料を確認した結果、PLRXAS01 試験の CR 患者 34 例のうち 6 例の患者については本薬投与により CR は得られたが、CR から 30 日未満に早期再発があった 1 例、CR から 30 日未満に骨髄移植実施をした 2 例、CR 後の骨髄検査未実施であった 3 例が Unconfirmed CR と判定された。FDA の指示により添付文書の臨床試験結果の記載については、Confirmed CR と判定された 28 例のみを CR とし、寛解導入率は 70% (28 / 40 例) と記載された。

機構は、上記を了承した。また、Confirmed CR の例数においても、再発または難治性の APL に対して本薬を投与した場合の有効性はあると判断した。

機構は、海外での米国等での使用経験等から得られた安全性情報について、現時点の最新の情報を提示するよう申請者に求めた。申請者は、最新の安全性情報として、CTI 社が 2004 年 6 月に欧州血液学会で行ったポスター発表 (#1373) の内容を提出した。その内容によると、本薬承認後から 2004 年 2 月 29 日までに集積された患者は、合計 3939 名で、APL883 名、多発性骨髄腫 1040 名、骨髄異形成症候群 1465 名、急性骨髄性白血病或いは慢性骨髄性白血病 186 名、その他の悪性腫瘍 365 名であった。これらの用法・用量は様々である。この内 CTI 社が施行した臨床試験では、合計で 301 例の患者中、233 例の患者に有害事象が報告され、grade 3 以上の有害事象は、疼痛 22 例、下痢 3 例、悪心 3 例、浮腫 8 例、疲労 10 例、発熱 7 例、紅斑 3 例、呼吸困難 18 例、消化管の障害 (GI disorder) 1 例、咳 3 例、上気道症状 1 例、腹痛 7 例、食欲不振 3 例、嘔吐 7 例、下気道症状 14 例、不整脈 5 例、ウイルス感染症 10 例、喘息 11 例、出血 18 例であった。また、120 例の患者に本薬と関連のある重篤な有害事象が発現し、このうち 5 例以上に発現したものは、発熱性好中球減少症、好中球減少症、発熱、肺炎、血小板減少症、貧血、白血球減少症であった。市販後の安全性情報では、自発報告として 258 件、研究者主導臨床試験及び文献報告として 122 件、合計 380 件の有害事象が報告された。高頻度に発現したものとして、貧血または白血球減少症または好中球減少症または血小板減少症として 79 件、発熱 35 件、QT 延長 33 件、呼吸困難 31 件、体重増加 24 件、疾患進行 20 件、分化症候群 20 件、低血圧 18 件、白血球増加症 18 件、浮腫または末梢性浮腫 18 件、紅斑 18 件、悪心 17 件、疲労または衰弱 15 件であった。多くは非重篤であり (米国及び欧州の) 添付文書で予測可能であったこと、APL 以外の悪性腫瘍においても分化症候群に

類似した体重増加、浮腫、肺浸潤が認められたこと、QT 延長を発現した 33 例において大部分は電解質の補充で管理可能であったが、本薬の投与を中止した例が少数あったこと、*torsade de pointes* は認められなかったことが報告されている。以上より、機構は、現時点において、審査報告（１）において記載した安全性の評価に影響を与える新たな安全性の情報は認められていないと判断した。

３．総合評価

機構は、提出された申請内容について、申請時の効能・効果及び用法・用量を下記のように変更し、承認条件を付した上で、本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、添付文書の警告及び用法・用量に関する使用上の注意において、安全性の観点から、下記のごとく注意喚起を行うことが必要と判断した。また、本申請は新投与経路医薬品であることから、再審査期間を 6 年とすることが適当であり、現行の規程から原体は毒薬として指定済みであり、製剤は毒薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しないと判断する。

【効能・効果】

再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

【用法・用量】

通常、三酸化ヒ素として、0.15mg/kg を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 100～250mL とし、1～2 時間かけて投与する。

- 1．寛解導入療法：骨髄寛解が得られるまで 1 日 1 回静脈内投与する。合計の投与回数は 60 回を超えないこと。
- 2．寛解後療法：寛解が得られた場合には、寛解導入終了後 3～6 週間後に開始する。
5 週間の間に 1 日 1 回、計 25 回静脈内投与する。

【承認条件】

1. 市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、有効性及び安全性について調査するとともに、本剤の副作用発現のリスク因子（年齢、併用薬）至適用量・用法に関する事項、薬物動態に関する事項並びに重篤な副作用（QT/QTc 延長、肝機能障害、腎機能障害、高血糖等）の発生について重点的に検討し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の適正使用に関する情報は、最大限に活用し、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。

以下、使用上の注意である。

< 警告 >

1. 本剤による治療は危険性を伴うため、原則として、投与期間中は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。また、緊急医療体制の整備された医療機関において白血病（特に急性前骨髄球性白血病）の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで治療を行うこと。
2. 本剤は QT 延長、完全房室ブロック等の不整脈をおこすことがある。QT 延長は致命的となりうる *torsade de pointes* (TdP) タイプの心室性不整脈を引き起こすことがあるので失神や頻脈あるいは不整脈が認められた場合には休薬し、症状によっては投与中止も考慮に入れること。投与開始前には 12 誘導心電図を実施し、血清中電解質（カリウム、カルシウム、マグネシウム）及びクレアチニンについて検査し異常が認められている場合には是正し、QT 延長をきたす併用薬剤の投与を避けること。本剤投与中は 12 誘導心電図を最低週 2 回実施し、さらに心電図モニター等による監視も考慮すること。（「重大な副作用」の項参照）
3. 本剤は APL 分化症候群（APL differentiation syndrome）と呼ばれるレチノイン酸症候群と類似した副作用が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。このような症状があらわれた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
4. 本剤使用にあたっては、「禁忌」、「原則禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択すること。なお、本剤使用時には、添付文書を熟読すること。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

染色体検査又は遺伝子検査により急性前骨髄球性白血病と診断された患者に使用すること。

本剤により完全寛解を得た後に再発した急性前骨髄球性白血病に対して、本剤の有効性・安全性は確立していない。

< 用法・用量に関連する使用上の注意 >

1. 投与にあたっては 5% ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して使用し、他の薬剤又は輸液と混合しないこと。
2. 本剤投与時に、急性の血管収縮・拡張に伴う症状（低血圧、めまい、頭部ふらふら感、潮紅、頭痛等）が認められた場合には 4 時間まで投与時間を延長することができる。
3. 寛解後療法の用法・用量を複数回繰り返し（本剤の 25 回を超える投与）実施した場合の有効性・安全性は確立していない（投与経験が極めて少ない）。

4．審査報告(1)の訂正・追加

(1) p.7 上から 11 行目

「pH 及び不溶性微粒子」を「pH、UV 吸収スペクトル及び不溶性微粒子」に訂正する。

(2) p.7 下から 7 行目

「混餌、経口」を「混餌、混水、経口」に訂正する。

(3) p.18 下から 11 行目

「五価ヒ素、MAA、DAMM の順」を「五価ヒ素、MAA の順」に訂正する。

(4) p.18 下から 10 行目

「三酸化ヒ素の」を「DMAA と三酸化ヒ素の」に訂正する。

(5) p.36 上から 8 行目

25 日を 28 日に訂正する。

(6) p.36 下から 9 行目

「4 例は CR を得られずに施行され、2 例は再発後、10 例は CR 時に移植が行われた。」を「2 例は CR を得られずに施行され、2 例は再発後、12 例は CR 時に移植が行われた。」に訂正する。

(7) p.37 grade 3 または 4 の有害事象で 2 例以上に認められたものとして表を掲載しているが、表中の「不快感」を、「脱力」に訂正する。

(8) p.37 下表の下に、より明確な記載のため、下記の記載を追加する。

Grade3 または 4 の有害事象で因果関係がありとされたものは、このほかに白血球増加症、心嚢液貯留、血管炎、胸水、肺胞出血、上腹部痛、紅斑、背部痛、骨痛増悪、AST 増加、骨髓生検異常、心電図 QT 延長が 1 例ずつであった。

(9) p.38 下から 7 行目

「フィブリノゲン低下」を「フィブリノゲン低下 1 例」に訂正する。

(10) p.45 表

「浮腫」を「うっ血性心不全」に訂正する。

(11) p.57 下から 14 行目

「60 日を超えた」を「50 日を超えた」に訂正する。

(12) p.43 Grade3 以上の有害事象として表を掲載しているが、表中に「心肺停止」

の 1 例を追加する。この 1 例は、因果関係なしであった。これに伴い、grade3 以上の有害事象を 14 例 48 件から 14 例 49 件に訂正する。

(13) p.44 本試験の有害事象による中止例の表において、以下の訂正を行う。

症例番号 1056 において、因果関係を「可能性あり」から「なし」に訂正する。

症例番号 1065 において、因果関係を「なし」から「可能性あり」に訂正する。

(14) p.44 項の下から 6 行目の記載において、より明確な記載のため以下の変更を行う。

「神経障害・手足のピリピリ感及び錯感覚-神経障害」に追記し、「神経障害・手足のピリピリ感の 1 例及び錯感覚-神経障害の 1 例」に変更する。

(15) p.45 8 例以上に見られた有害事象の表において、表内の末梢性浮腫の因果関係不問の項の記載を 10 例から 9 例に訂正する。

(16) p.46 表下の上から 1、2 行目の記載において以下の訂正を行う。

変更前：本薬との因果関係は 4 例で可能性あり、2 例でなしとされた。本薬との因果関係がなしとされた 2 例では神経障害が継続したが、残る 4 例は全て回復した。

変更後：本薬との因果関係は 4 例で可能性あり、2 例で多分なしとされた。本薬との因果関係が多分なしとされた 2 例では神経障害が継続したが、残る 4 例は全て回復した。

(17) p.49 表下

表の脚注として、表の下に下記を追加する。

機構注：表内の ALT 増加及び、血中 LDH 増加の各 1 例は、いずれも因果関係は「多分なし」であった。

(18) p.49 表下から 16 行目

脳梗塞で死亡した 1 例の因果関係を「なし」から「多分なし」に訂正する。

(19) p.49 下から 9 行目の記載において以下の訂正を行う。

変更前：本薬との因果関係は 1 件を除きありとされた。

変更後：本薬との因果関係は 1 件の「多分なし」を除き因果関係ありとされた。

5．原資料或いは CTI 社への確認等により明らかになった部分について

本申請資料は、米国での試験を基に CTI 社が作成した欧州規制当局への申請資料を参照して作成されていたが、欧州申請資料と本申請資料との間に齟齬が認められた。よって、機構は、FDA に提出した申請資料と、欧州申請資料および本申請資料とを照合し、記載の異なる部分を列挙し、かつ最終的に採用する数値あるいは記載内容は、どの資料に基づくものであるのかを明確にするよう申請者に求めた。これに従い、以下のように審査報告 1 の訂正・追加を行う。

(1) p.22 補足薬物動態試験 (98-23PK 試験) の下から 2 行目

変更前：投与 8 日目の血漿及び赤血球中ヒ素濃度は投与 1 日目の約 2 倍に上昇した。

変更後：投与 8 日目のヒ素濃度は投与 1 日目と比較して血漿で約 2～4 倍、赤血球中で約 1～2 倍に上昇した。

根拠資料：Part の本文を日本語に変更する際の誤訳。Part の Table 4 Arsenic Concentration in Plasma and Red Blood Cells on Study Days 1 and 8 をもとに、上記に訂正された。

(2) p.26 上から 8 行目

変更前：PK データを記載した

変更後：ヒ素濃度を測定した

根拠資料：ヒ素濃度は投与中のみの測定であり、投与前は測定していない。したがって、PK パラメーターの算出は不可能であることから、適切な語句への修正が行われた。

(3) p.32 下から 7 行目

変更前：FISH 法による PML あるいは PML 転座：陽性 1 例、不明 11 例

変更後：FISH 法による PML あるいは PML 転座：陽性 0 例、陰性 0 例、不明 12 例

根拠資料：CTI 社への確認。(米国及び欧州の申請資料に誤植があることが判明した)

(4) p.32 下から 5 行目

変更前：罹病期間中央値 21.1 カ月 (11.9 ~ 61.6 カ月)

変更後：罹病期間中央値 21.1 カ月 (11.9 ~ 61.1 ヶ月)

根拠資料：Part 及び米国申請資料の確認。

(5) p.33 上から 1 行目

機構注とした部分は、CTI 社へ確認の結果欧州の申請資料の Part I と Part の間で、「投与前」の定義が異なることにより齟齬が生じていたことが確認された。米国の申請資料と Part の記載が同一であることを確認の上、Part のデータを採用する。

(6) p.33 下から 8 行目

機構注とした部分は、米国の申請資料及び CTI 社への確認の結果、Part の数値を採用した。

CR 到達日までの日数に訂正はない。

(7) p.33 下から 5 行目

変更前：地固め療法後の評価では (現在申請者に評価時期を確認中)

変更後：地固め療法終了時もしくはその前後に行った評価では

根拠：Part の個別データから申請者が解析した。

(8) p.34 表

変更前：1 年の全生存率:73%

変更後：1 年の全生存率:75%

根拠資料：Part の本文を日本語に変更する際の誤訳。

(9) p.35 下から 12 行目

変更前：RT-PCR 法による PML/RAR 遺伝子：陽性 31 例、陰性 3 例、不明 6 例

変更後：RT-PCR 法による PML/RAR 遺伝子：陽性 33 例、陰性 3 例、不明 4 例

根拠資料：CTI 社への確認。(米国及び欧州の申請資料に誤植があることが判明した)

(10) p.35 下から 9 行目

変更前：最終 ATRA 投与から本薬初回投与までの期間： 1 カ月未満 10 例、1 カ月以上 6 カ月未満 5 例、6 カ月以上 12 カ月未満 7 例、12 カ月以上 18 カ月未満 10 例、18 カ月以上 8 例

変更後：最終 ATRA 投与から本薬初回投与までの期間： 1 カ月未満 11 例、1 カ月以上 6

カ月未満 5 例、6 カ月以上 12 カ月未満 9 例、12 カ月以上 18 カ月未満 7 例、18 カ月以上 8 例

根拠資料：Part の個別データから申請者が解析した。

(11) p.36 上から 9 行目

機構注とした部分は、米国の申請資料及び CTI 社への確認の結果、Part の数値を採用した。

CR 到達日までの日数に訂正はない(4. 審査報告 1 の訂正・追加の項参照)。

(12) p.36 上から 12 行目

機構注とした部分は、CTI 社への確認の結果、地固め療法終了時もしくはその前後に検査を実施していた。

(13) p.36 上から 13、14、15 行目

CTI 社への確認の結果、CTI 社で再調査が行われた。その結果、以下のように変更があった。

変更前：PML/RAR α 遺伝子は、陰性 26 例、陽性 5 例、不明 3 例であった。t(15;17) は陰性 31 例、陽性 1 例、不明 1 例であった(機構注：合計が 34 例にならない理由は現在申請者に確認中である)。FISH 法による PML あるいは PML 転座は、陰性 6 例、陽性 2 例、不明 26 例であった。

変更後：PML/RAR α 遺伝子は、陰性 26 例、陽性 4 例、不明 4 例であった。t(15;17) は陰性 33 例、陽性 0 例、不明 1 例であった。FISH 法による PML あるいは PML 転座は、陰性 6 例、陽性 0 例、不明 28 例であった。

(14) p.38 上から 18 行目

機構注とした部分は、CTI 社への確認の結果、特に統計学的な解析は施行していなかった。

(15) p.38 下から 3 行目

機構注とした部分は、CTI 社への確認の結果、特に統計学的な解析は施行していなかった。

(16) p.38 下から 2 行目

変更前：死亡率は約 11%であった。

変更後：死亡率は約 10%(5 例/52 例)であった。

根拠資料：11%の記載は米国及び欧州での申請資料に記載があるが、実際の死亡例はいずれの申請資料においても 5 例の死亡であることを確認した。

(17) p.39 上から 3 行目

機構注とした部分は、CTI 社に確認の結果、欧州の申請資料に当該記載があるものの、根拠は不明との回答を得た。

(18) p.39 表

表内の症例番号 1038 については、CTI 社に確認の結果、びまん性肺泡出血は、CTI 社の

モニターは「因果関係なし」と判断しており、これが Part に記載されている一方で、Part ではモニターの判断部分ではなく有害事象の叙述（「おそらく APL に関係があるが、本薬との因果関係は可能性があり」の記載部分）を記載したため齟齬が生じたとした。また、CTI 社は本剤の投与は一時的に中断したものの再開し、その後出血症状が回復したことから本薬との関連性はないと判断したと説明した。申請者は、最終的に「肺胞出血」を副作用として添付文書に記載しており、機構はこの判断が妥当であるとする。

(19) p.40 上から 14 行目に下記の記載を追加する。

追加された有害事象は、入院を有する好中球減少性発熱であった。本薬との因果関係はなしと判断され、本薬の投与中止はなかった。

(20) p.40 下から 16 行目

変更前：最初の診断から本薬初回投与までの期間の中央値 17 カ月（12～49 カ月）

変更後：最初の診断から本薬初回投与までの期間の中央値 17.5 カ月（12～49 カ月）

根拠資料：CTI 社への確認。

(21) p.40 下から 7 行目

機構注部分は、Part の個別データから申請者が解析した結果、予定された治療の完遂例は 8 例であることが確認された。

(22) p.40 下から 4 行目

変更前：原疾患の進行 5 例

変更後：原疾患の進行 4 例

根拠資料：欧州の申請資料内に不整合があり、Part の個別データから申請者が解析した結果、4 例であることが確認された。

(23) p.41 上から 3 行目

変更前：頭痛 6 例、疲労 6 例、白血球減少 4 例、皮膚炎 3 例、下肢痛 3 例及び呼吸困難 3 例であった。（機構注：申請者の作成した資料と Part で内容及び例数の記載が異なっている。Part の記載では、好中球減少症 3 例、高血糖 4 例、頭痛 7 例、不眠症 3 例、錯感覚 3 例、咳 5 例、下痢 4 例、便失禁 3 例、悪心 6 例、皮膚炎 3 例、掻痒症 3 例、関節痛 3 例、疲労 4 例、発熱 6 例、悪寒 4 例であった。詳細は確認中である。）

変更後：3 例以上に発生した有害事象は頭痛（7 例）、悪心（6 例）、発熱（6 例）、咳嗽（5 例）、下痢（4 例）、高血糖（4 例）、疲労（4 例）、悪寒（4 例）、好中球減少症（3 例）、不眠症（3 例）、錯感覚（3 例）、便失禁（3 例）、皮膚炎（3 例）、掻痒症（3 例）、関節痛（3 例）であった。

根拠資料：CTI 社に確認の結果、誤植であった。

(24) p.46 表下の上から 5 行目

機構注とした部分は、患者番号が特定できることから 5 例とした。

(25) p.47 上から 29 行目

薬事法施行規則に従う評価の意味を申請者に確認した結果、薬事法施行規則第 66 条の 7

に記載された 6 項目に該当する場合を重篤と判断するとの意味であった。

(26) p.49 下から 6 行目

変更前：1 例（患者番号 10）では本薬を休薬し、化学療法及びステロイドパルス療法が施行され軽快した。他の 1 例（患者番号 13）では本薬の投与を休薬し、ステロイドパルス療法のみが施行され軽快した。

変更後：1 例（患者番号 10）では本薬を休薬し、化学療法及びヒドロコルチゾン及びプレドニゾロンの投与が施行され軽快した。他の 1 例（患者番号 13）では本薬の投与を休薬し、メチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法のみが施行され軽快した。

根拠資料：浜松医科大学の症例報告書を確認の上、訂正した。

