

## 審査報告書

平成17年2月15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] ①タミバロテン「東光」

②アムノレイク錠2mg

[一 般 名] タミバロテン

[申 請 者] 東光薬品工業株式会社

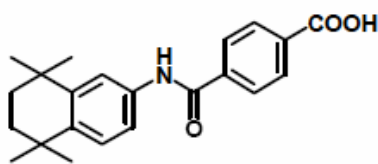
[申請年月日] 平成15年3月6日

[剤型・含量] ①製剤原料

②錠剤・1錠中タミバロテン2mg

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式：C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：351.45

化学名：4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチル)カルバモイル]安息香酸

[特記事項] 希少疾病用医薬品

[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成17年2月15日作成

[販 売 名] ①タミバロテン「東光」  
②アムノレイク錠2mg  
[一 般 名] タミバロテン  
[申 請 者] 東光薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成15年3月6日

## 審査結果

再発又は難治性の前骨髄球性白血病の効能・効果に対して、提出された資料から有効性及び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、本剤は以下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]

- ①製剤原料
- ②再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

### [用法・用量]

- ①製剤原料
- ②寛解導入療法：1 日 6mg/m<sup>2</sup> を 2 回にわけて朝、夕食後経口投与し、骨髄寛解が得られるまで投与する。投与期間は本剤の投与開始日から 8 週間を越えないこと。

### [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、レチノイン酸症候群、播種性血管内凝固症候群、総コレステロール値、トリグリセリド値、クレアチンキナーゼ値、アミラーゼ値、皮膚症状、肝機能障害、視覚障害、骨痛、高脂血症用剤と本剤との相互作用について、重点的に調査すること。

## 審査報告（1）

平成 17 年 1 月 19 日

### 1. 品目の概要

- [販 売 名] ①タミバロテン「東光」  
②アムノレイク錠 2mg（承認申請時 タミバロ錠 2mg）
- [一 般 名] タミバロテン
- [申 請 者] 東光薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 3 月 6 日
- [剤型・含量] ①製剤原料  
②錠剤・1 錠中タミバロテン 2mg
- [申請時の効能・効果] ①製剤原料  
②急性前骨髄球性白血病
- [申請時の用法・用量]
- ①製剤原料
- ②通常、成人には寛解導入療法としてタミバロテン 1 日 6mg/m<sup>2</sup> を 2 回に分けて朝、夕食後経口投与する。なお、年齢、症状により 3～12 mg/m<sup>2</sup> に適宜増減する。
- [特記事項] 希少疾病用医薬品

### 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（1）においては、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

タミバロテン（以下、本薬）は、東京大学の首藤らによって見いだされた新規の合成レチノイド化合物である（Jpn J Cancer Res 79: 473-483, 1988、J Med Chem 31: 2182-2192, 1988、等）。株式会社は乾癬等に対する外用剤として本薬の開発を進めていたが、等の理由により外用剤としての開発は中断されたとされている。

厚生省（現 厚生労働省）ががん研究助成金による「厚生省がん研究助成金白血病治療研究班」（班長：大野竜三）において、トレチノイン療法で完全寛解した後、再発した急性前骨髄球性白血病患者を対象に本薬（経口剤）を用いた臨床研究が1995～1996年に行われ、

58.3% (14/24例) の完全寛解率が得られたことが報告された (Blood 90: 967-973, 1997)。

1998 年より申請者である東光薬品工業株式会社が本薬の経口剤としての開発に着手し、1998 年 11 月 27 日付けで予定される効能又は効果「急性前骨髄球性白血病」として本薬は希少疾病用医薬品に指定された (指定番号 (10 薬 A) 第 116 号)。

今回、急性前骨髄球性白血病患者を対象とした第Ⅱ相試験成績に基づき、承認申請がなされている。

なお、海外において本薬の開発は行われていない。

機構は、製剤の承認申請時の販売名は本薬の一般名の一部を使用したものであることから、これを変更するように指示した。

申請者は、販売名はアムノレイク錠 2mg に変更すると回答し、機構はこれを了承した。

## 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

### (1) 提出された資料の概要

#### 製造方法 (原薬)

原薬であるタミバロテン (以下、本薬) は、  
下で  
中で  
を  
と反応させ、  
存在下  
を得る。この  
を行い  
とし、  
と反応させ、  
を得る。これ  
後、  
/ 中で  
を  
し、  
に  
て  
の  
を得る。  
を  
/ 混液にて  
すること  
により、  
の  
を得る。

#### 構造決定 (原薬)

本薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$  及び  $^{13}\text{C-NMR}$ )、質量分析により支持されている。

#### 物理的・化学的性質 (原薬)

本薬の物理的・化学的特性として、性状 (外観)、溶解性、吸湿性、pH、融点、熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形及び強制分解生成物について検討されている。

本薬は白色の結晶性粉末であり、ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノールにやや溶けやすく、エーテルにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。また、各種緩衝液 (pH3~7) にはほとんど溶けない又は極めて溶けにくい。本薬の 1-オクタノールと各種 pH 緩衝液間の分配については、酸性から中性域でいずれも 1-オクタノールに多く分配され ( $\log_{10} P_{ow} > 3.0$ )、とくに中性側になるほど水層に分配される傾向が認められた。

本薬は製造の初期段階で、結晶多形としてⅠ型、Ⅱ型及びⅠ型とⅡ型の混合結晶 (以下、Ⅲ型) の存在が確認されている。Ⅰ型は非常に不安定で、物理的・刺激及び経時変化により

容易にⅡ型やⅢ型に変化しやすく、Ⅲ型中のⅠ型とⅡ型の含有比率は結晶化毎に異なり、一定化しないことが確認されている。

なお、 $\frac{1}{10}$  の  $\frac{1}{10}$  として  $\frac{1}{10}$  の  $\frac{1}{10}$  にて  $\frac{1}{10}$  として  $\frac{1}{10}$  を  $\frac{1}{10}$  することにより、安定なⅡ型の結晶を得る方法を確立している。

## 製剤設計（製剤）

製剤である「アムノレイク錠 2mg（以下、本剤）」は、服用の容易性やコンプライアンス等を考慮し、経口剤（錠剤）としての開発がなされた。

製剤の開発当初は、 $\frac{1}{10}$  で  $\frac{1}{10}$  させたⅢ型の結晶を用い、製剤製法の検討が行われたが、含量値がいずれも  $\sim$  %となり、かつ主薬の混合性（含量均一性）が不十分であった。その後、 $\frac{1}{10}$  の  $\frac{1}{10}$  から、熱や物理的刺激に対し安定であるⅡ型結晶が得られ、その粒度は、Ⅲ型結晶より細かい粒度分布を有し、混合性、均一性が改良されたことから、市販用原薬はⅡ型結晶を用いている。

賦形剤については、 $\frac{1}{10}$  の配合比を検討するため、配合比＝ $\frac{1}{10}$  と  $\frac{1}{10}$  の錠剤を試作し、本薬のビーグル犬における血中濃度推移を基に検討がなされた。その結果、配合比の違いにより、本薬の血中濃度推移に差は認められなかったことから、打錠性及び錠剤硬度を考慮し、市販用処方として  $\frac{1}{10}$  の賦形剤比率が選択されている。

また、本剤 1 錠中のタミバロテン含有量については、「厚生省がん研究助成金白血病治療研究班（1995 年 3 月～1996 年 4 月）」により検討された、6mg/m<sup>2</sup>/日（2 回投与分）を基準とする用法・用量を基に設定されている。

## 規格及び試験方法

### 原薬

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観、溶解性）、確認試験（呈色反応、IR 法、紫外可視吸光度測定法（UV/VIS 法））、融点、純度試験（溶状、塩化物、類縁物質）、乾燥減量、強熱残分及び定量法（滴定法）が設定されている。

### 標準品

標準品の規格及び試験方法として、性状（外観）、融点、確認試験（IR、<sup>1</sup>H-NMR）、純度試験（類縁物質）、乾燥減量及び定量法（滴定法）が設定されている。

### 製剤

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（呈色反応、UV/VIS 法、薄層クロマトグラフ法）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、含量均一性試験、定量法（HPLC）が設定されている。

## 製造所変更の経緯

本剤の開発にあたり、開発当初、申請者である東光薬品工業株式会社は、原薬並びに製剤の治験薬 GMP 等に対応可能な製造設備や技術的知識・情報を有していなかったことか

ら、原薬は 株式会社、製剤（治験薬）は 株式会社において委託製造を行っていた。しかしながら、 株式会社が の を したこと、並びに 株式会社が の から を し、その結果、今般、東光薬品工業株式会社独自での申請に至っている。現在、申請者の自社工場において、原薬並びに製剤の製造方法等の確立を目的に、検証作業が進められており、承認後は自社製造品による販売を行う予定とされている。なお、この検証作業については、平成 17 年 1 月末に完了する予定である。

## （2）機構における審査

### 原薬の規格及び試験方法に関して

機構は、標準品の確認試験として、核磁気共鳴スペクトルも設定するよう、申請者に指示し、核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ ）が設定された。

### 結晶多形に関して

機構は、本薬の結晶多形について、イヌを用いた薬物動態試験においてⅡ型はⅠ型より低い血漿中薬物濃度を示していることから、その理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

イヌの血中濃度測定に用いたⅠ型及びⅡ型結晶を電界放射型走査電子顕微鏡で観察した結果、結晶型はⅡ型よりⅠ型の方が大きいことが観察されている。結晶粒子が細かいほど表面積が増大し、溶解速度が上がると考えられるが、イヌの経口投与における血中濃度では逆に、Ⅰ型よりもⅡ型の方が低い濃度を示している。

一方、原薬の溶解度の測定において、pH 1.2、4.0 緩衝溶液及び水での溶解度は低く、Ⅰ型とⅡ型に差はないものの、pH 6.8 の緩衝液においてはⅠ型とⅡ型で約 倍（Ⅰ型/Ⅱ型）の溶解度差を示し、イヌの血中薬物濃度と同様の結果が得られている（Ⅰ型とⅡ型の  $C_{\text{max}}$  及び AUC の比（Ⅰ型/Ⅱ型）はそれぞれ 1.5 倍及び 1.3 倍）。これは、結晶多形において、安定形（本薬の場合はⅡ型）は準安定形（本薬の場合はⅠ型）より融点が高く、溶解度が低い特徴があるとの報告と類似する。

以上の検討結果から、本薬においては、Ⅰ型とⅡ型の溶解度差が主要因となり、イヌにおけるⅠ型とⅡ型の血中濃度の違いが認められたと考える。

機構は、本薬の結晶多形（Ⅰ型、Ⅱ型）の確認方法及びその妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

赤外吸収スペクトル（IR）法のうち、KBr 法では、擦りつぶし等の操作により結晶型の転移が起こるため、Ⅰ型、Ⅱ型及びⅢ型のいずれも同一のスペクトルが得られている。一方、物理的な刺激がより緩和であるペースト法では、Ⅰ型とⅡ型の識別は可能であった。

また、原薬の製法として、 / の により単一のⅡ型結晶を得る方法を確認しており、さらにⅡ型は安定性試験（長期保存、加速、苛酷試験）において結晶型の転移が認められないことから、本原薬の「規格及び試験方法」中の確認試験として、ペースト法での IR 法を採用した。なお、示差走査熱分析（DSC）でもⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型の識別が可能だが、確認試験としては IR 法がより一般的であることから、DSC は 結

晶 の工程内規格として設定している。

機構は、本薬の結晶型によって、イヌの血中濃度に差が生じるものの、安定なⅡ型結晶の製造方法が確立されていること、また本薬の結晶多形の確認方法として、ペースト法での IR 法および、工程管理における DSC 測定を設定していることから、十分に結晶多形の確認ができると判断し、上記回答を了承した。

### 溶出試験に関して

機構は、溶出試験規格は臨床試験ロットを基準にして設定すべきものであるが、臨床試験ロット以外の、他の 3 ロットのデータを基に規格設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

Ⅱ型結晶の製法を確立するまでに時間がかかり、当初、Ⅱ型結晶製剤（臨床試験ロット）での規格検討ができなかった。このため、①最終的にⅡ型結晶製剤 3 ロットでの規格設定が必要なこと、②臨床ロットと規格設定用製剤 TS-001 の原薬ロットは同一であり、両製剤の溶出試験に差がないこと、③臨床試験ロットと規格設定に使用した 3 ロットは、いずれも処方、製法、製造スケールがすべて同一であることから、臨床試験結果を考慮した上で、申請用 3 ロットを用いて「 分間の溶出率が %以上」との規格を設定した。

機構は、処方、製法、スケールが同じであることをもって、臨床試験ロットと規格設定に使用したロットの品質が同一であるとは限らないと考える。有効性及び安全性が確認されているのは臨床試験ロットであることから、当該ロットを基準に溶出試験規格を設定すべきであると考え。臨床試験ロットを基準に溶出試験規格を設定できないのであれば、処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの条件に従い、溶出の同等性を示す必要があると指摘した。

申請者は、以下のように回答した。

「後発品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の回転数 50rpm の条件下、pH 1.2、pH 5.5、水及び pH 6.8 の試験液において、臨床試験に用いられた製剤（標準製剤）及び規格設定用製剤（3 ロット）の溶出挙動を検討した。その結果、pH において、標準製剤の平均溶出率は規定された試験時間（ 時間）内に %に達し、また、各試験液を用いた溶出条件それぞれにおいて、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」における判定基準を満たしたことから、標準製剤及び規格設定用製剤（3 ロット）での溶出の同等性が確認された。また、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日医薬審発第 568 号）に従い、溶出試験規格を「本品の 分の溶出率が %以上のときは適合とする」と再設定する。

機構は、以上の回答により、臨床試験ロットと規格設定用製剤間における生物学的同等性は認められたと判断し、新たに設定された溶出試験規格を了承した。

機構は、本剤が液性によりその溶出性が大きく異なることから、使用上注意すべき点はないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の崩壊は、 分以内（ ）であることから、投与後、胃内で速やかに崩壊し分散されるものとする。また、酸性側での溶解や溶出性が極めて低く、pH 6.8 緩衝溶液で溶解度、溶出性等が増大することから、主に十二指腸～小腸前部で吸収されると考えられる。しかしながら制酸剤との併用や無胃酸症等の患者では胃内 pH が中性付近となるため、吸収等に変化を来することが推測され、使用に際しては注意が必要と考える。したがって、添付文書の「重要な基本的注意」として、「無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本薬の吸収が増加し作用が増強されることがある。」と記載する。

機構は、本薬は中性付近において溶解度、溶出性等が増加する性質をもつため、無酸症等著しい低胃酸状態が持続する状態では、本薬の吸収が増加し、作用が増強されるおそれがある旨の記載を整備するように指示するとともに、制酸剤を服用中の患者においても、本薬の吸収が増加する可能性がある旨を添付文書の相互作用の項において、注意喚起するように申請者に指示した。

### 製剤設計に関して

機構は、本剤の製剤設計に関して、 / の配合比をイヌにおける血中濃度に基づいて設定しているが、動物を用いた試験によって示された生物学的同等性はヒトでの生物学的同等性を担保するものではないことから、溶出試験のデータを基に、製剤設計の妥当性を説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

主賦形剤である / の配合比を決定するために作製した少量試作製剤（配合比：及び：）を用いて、溶出試験を実施した。その結果、両剤ともほぼ類似した溶出パターンが得られ、これをもとに各溶出時間における平均溶出率の下限判定値を算出したところ、各時点における平均溶出率及び下限判定値は±10%の範囲内であり、両試作製剤において同等の溶出率が確認された。

機構は、これを了承した。

機構は、治験薬の品質試験時における含量の定量値が %であったにも係わらず、その後、再測定した際は、 %に増加していたことから、定量法は十分にバリデーションされていたのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

定量法に関しては、治験薬と同様な規模と仕込み量での製剤 3 ロットで、抽出方法や HPLC 用カラム、内部標準物質の変更等の検討を含め、分析方法を見直した後、再度、治験薬の含量を測定し直した。その結果、治験薬含量は %と品質試験当初から増加した値を示した。治験薬（臨床試験ロット）以後の申請用検体（3 ロット）の含量均一性は %～ %、判定値は %～ %（各 3 回の平均値）、含量はそれぞれ %、 %、 %とほぼ理論量の値であったことから、当初の治験薬の値は、抽出不足等の可能性が高いと推測される。今後、自社製造に切り替えると共に、上記項目を含めたバリデーションを実施し、適格な製造を行う予定である。

機構は、今後行われる自社製造におけるバリデーション結果を基に、設定された規格値の妥当性を見直す必要があると考える。



機構は、本剤の含量規格の設定について、 %の増量仕込みをした妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように答えた。

開発初期の少量試作製剤では、仕込み量 100%での製造において造粒後の含量及び含量均一性がともに低い値を示した。そのため治験薬製造以降は、製造時のロス等を考慮し、 %の増量仕込みを行ったが、自社製造における今後の製剤では、100%の標準仕込み量として製造する。なお、申請用検体（3 ロット）においては、仕込み量 %に対してほぼ同等の含量を示す製剤が得られることを確認している。

機構は、増量仕込みは、医薬品の分解等により含量低下が避けられない場合に行われるものであることから、この場合の増量仕込みは適当ではないと判断する。しかし、今後の自社製造では 100%の標準仕込みとして製造するとの回答がなされたことから、これを了承した。なお、仕込み量の変更は処方変更にあたるので、生物学的同等性試験の実施を検討するよう申請者に求めたところ、新たな製剤について、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従った溶出試験を用い、臨床に用いられた製剤との生物学的同等性試験を実施するとの回答を受け、これを了承した。

なお、本申請における評価は、増量仕込みによって製造された製剤を対象としており、今後、100%の標準仕込みによる製法が確立した場合は、承認事項一部変更承認申請を行い、対応する必要があると機構は考える。

申請者は、100%の標準仕込みによる製法で製造された原薬及び製剤の長期保存試験で 1 年間以上の安定性が確保された時点で、 %の増量仕込みによる製法から 100%の標準仕込みによる製法への承認事項一部変更承認申請を行うと回答し、機構はこれを了承した。

## ハ. 安定性に関する資料

### (1) 提出された資料の概略

#### 原薬

原薬の安定性については、 で製造された原薬 3 ロットを用いて、長期保存試験（25℃/60%RH/暗所/24 カ月）、苛酷試験（温度：50℃又は 60℃/3 カ月）、温度・湿度：50℃又は 60℃/96%RH/3 カ月、光：25℃/2500 lx/20 日）、加速試験（40℃/75%RH/6 カ月）が実施されている。

原薬の安定性試験における保存方法

| 試験     | 保存条件       | 光  | 保存形態               | 保存期間                   |
|--------|------------|----|--------------------|------------------------|
| 長期保存試験 | 25℃, 60%RH | 暗所 | ポリエチレン袋, アルミ缶 (密閉) | 3, 6, 9, 12, 18, 24 カ月 |
| 苛酷試験   | 温度         | 暗所 | 褐色ガラス瓶 (密栓)        | 1, 2, 3 カ月             |
|        | 50℃        |    |                    |                        |
|        | 60℃        | 暗所 | 褐色ガラス瓶 (開栓)        | 1, 2, 3 カ月             |
|        | 温度・湿度      |    |                    |                        |
|        | 50℃, 96%RH | 暗所 | 褐色ガラス瓶 (開栓)        | 1, 2, 3 カ月             |
|        | 60℃, 96%RH |    |                    |                        |

|      |   |            |                     |                         |             |
|------|---|------------|---------------------|-------------------------|-------------|
|      | 光 | 25℃        | D65 ランプ<br>2500 lux | ガラスシャーレをポリ塩化ビニレンフィルムで被覆 | 7, 14, 20 日 |
| 加速試験 |   | 40℃, 75%RH | 暗所                  | ポリエチレン袋,<br>アルミ缶 (密閉)   | 2, 4, 6 カ月  |

原薬は、長期保存試験、苛酷試験（温度、光）、加速試験ではいずれの保存条件においても、保存期間の間、経時的変化は認められなかった。

苛酷試験（温度・湿度）においては、50℃又は 60℃/96%RH の条件下での乾燥重量が、3 カ月の保存期間で %からそれぞれ %及び %へと増加することが認められた。なお、その他の測定項目については、経時的変化は認められなかった。

以上の結果から、本薬は温度、温度・湿度、光等の影響を受けにくく、遮光した密閉容器で保存するとき、2 年間は安定であると判断する。

## 製剤

製剤の安定性については、株式会社で製造されたロットを用い、長期保存試験（25℃/60%RH/24 カ月）、苛酷試験（温度：50℃又は 60℃/暗所/3 カ月、温・湿度：50℃又は 25℃/96%RH 又は 97%RH/3 カ月、光：25℃/2500lx/20 日）、加速試験（40℃/75%RH/6 カ月）が実施されている。

製剤の安定性試験における保存方法

| 試験名              |       | 温 度<br>(℃) | 湿度<br>(RH) | 光                                | 保 存 形 態                       | 保 存 期 間                   |
|------------------|-------|------------|------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 長期保存試験           |       | 25         | 60%        | 暗所                               | PTP 包装,紙箱入り                   | 3, 6, 9, 12 ,18,<br>24 カ月 |
|                  |       |            |            |                                  | PTP 包装,アルミ袋,<br>紙箱入り          |                           |
| 苛<br>酷<br>試<br>験 | 温度    | 60         | —          | 暗所                               | 褐色ガラス瓶: 密栓                    | 1, 2, 3 カ月                |
|                  |       | 50         | —          | 暗所                               | 褐色ガラス瓶: 密栓                    | 1, 2, 3 カ月                |
|                  | 温度・湿度 | 50         | 96%        | 暗所                               | 褐色ガラス瓶: 開栓                    | 1, 2, 3 カ月                |
|                  |       |            |            |                                  | PTP (裏面側穴開け)                  | 1, 2, 3 カ月                |
|                  |       |            |            |                                  | PTP 包装,紙箱入り                   | 2, 3 カ月                   |
|                  |       |            |            |                                  | PTP 包装,アルミ袋,<br>紙箱入り          | 2, 3 カ月                   |
|                  |       | 25         | 97%        | 暗所                               | 褐色ガラス瓶: 開栓                    | 1, 2, 3 カ月                |
|                  |       |            |            |                                  | PTP (裏面側穴開け)                  | 1, 2, 3 カ月                |
|                  |       |            |            |                                  | PTP 包装,紙箱入り                   | 2, 3 カ月                   |
|                  |       |            |            |                                  | PTP 包装,アルミ袋,<br>紙箱入り          | 2, 3 カ月                   |
|                  | 光     | 25         | —          | 昼光色蛍<br>光ランプ<br>(D65)<br>2500Lux | シャーレ(ポリ塩化ビニレン<br>製フィルムでカバーした) | 7, 14, 20 日               |
| 加速<br>試験         |       | 40         | 75%        | 暗所                               | PTP 包装, 紙箱入り                  | 2, 4, 6 カ月                |
|                  |       |            |            |                                  | PTP 包装, アルミ袋,<br>紙箱入り         |                           |

長期保存試験及び苛酷試験（温度、光）においては、いずれの保存条件においても保存期間中、経時的変化は認められなかった。

苛酷試験（温度・湿度）においては、裸錠を褐色ガラス瓶（開栓）及び PTP 包装（裏面側穴開け）の条件下での保存で、吸湿によると考えられる性状の変化等が認められた。そこで、PTP 包装し、紙箱に入れたもの及び PTP 包装をアルミニウムラミネート袋に入れ、紙箱包装したものを同条件にて試験を行った。その結果、PTP 包装し紙箱に入れたものについては、錠剤の吸湿によるものと推察される含量低下が認められたが（ $\sim$  カ月で  $\sim$  %程度）、PTP 包装をアルミニウムラミネート袋に入れ紙箱包装したものについては、すべての試験項目について経時的变化は認められず、防湿により本品は安定であることが確認された。

加速試験においては、PTP 包装し、更に紙箱に入れたものでは、 $\sim$  カ月間の保存において錠剤の吸湿によると考えられる若干の含量の低下が認められたが（約  $\sim$  %の含量低下）、PTP 包装をアルミニウムラミネート袋に入れ紙箱包装したものについては、経時的变化は認められず安定であった。

以上の結果から、本剤は、防湿された気密容器で保存する必要があると考えられ、最終包装形態として、PTP 包装後、アルミニウムラミネート袋に入れ紙箱包装したものを選択し、その有効期間を暫定的に 2 年間で判断する。

## **(2) 機構における審査**

機構は、原薬のリテスト期間及び製剤の貯法及び暫定的な有効期間の設定は妥当であると判断した。

## **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**

### **(1) 提出された資料の概略**

#### **単回投与毒性試験**

単回投与毒性はラット及びイヌを用いて、それぞれ経口及び皮下投与試験で検討されている。ラットの経口投与試験（0、90、134、200、300 及び 450mg/kg、雌雄）では、300mg/kg 以上の群で死亡動物が認められ、LD<sub>50</sub> 値は雄で 485mg/kg、雌で 342mg/kg と判断されている。主な所見として皮膚障害、消化器障害、関節部の骨障害等が観察されている。

ラットの皮下投与試験（0、198、296、444、667 及び 1000mg/kg、雌雄）では、最低用量の 198mg/kg から死亡動物が認められ、LD<sub>50</sub> 値は雄で 198mg/kg 未満、雌で 203mg/kg と判断されている。主な所見として皮膚障害、肝障害、関節部の骨障害等が観察されている。

イヌの経口投与試験（0、10 及び 100mg/kg、雄）では、100mg/kg 投与で全身性の急性症状が認められたが、死亡動物はなく、概略の致死量は 100mg/kg を超えるものと判断されている。主な所見として消化器障害、骨及び軟骨への影響が観察されている。

イヌの皮下投与試験（0、10 及び 100mg/kg、雄）では、100mg/kg 群で全例の動物が死亡し、概略の致死量は 10mg/kg と 100mg/kg の間にあるものと判断されている。主な所見として消化器障害（胃の出血等）、骨及び軟骨への影響が観察されている。

#### **反復投与毒性試験**

反復投与毒性はラット及びイヌを用いて経口投与で検討されている。ラット 4 週間反復経口投与試験（0、0.016、0.08 及び 0.4mg/kg/日）では、いずれの投与量においても死亡動物は観察されていない。血液生化学的検査においては 0.08mg/kg/日以上で AST の高値が観察されている。病理学的検査においては雄動物の 0.4mg/kg/日群で精巣の小型化（精細管萎縮）が、雌動物では 0.016mg/kg/日群で膣粘膜上皮の角化不全が認められ、0.08mg/kg/日以上で膣及び子宮頸部粘膜上皮のアポトーシス及び角化不全が観察されている。無毒性量は雄で 0.016mg/kg/日、雌で 0.016mg/kg/日未満と判断されている。

ラット 26 週間反復経口投与試験（0、0.016、0.08 及び 0.4mg/kg/日、回復期間 4 週間）では、いずれの投与量においても死亡動物は観察されなかったが、0.4mg/kg/日群では雄動物で体重増加抑制傾向が認められている。病理学的検査においては雄動物の 0.4mg/kg/日群で精巣の小型化（高度の萎縮）が、雌動物では 0.016mg/kg/日以上で膣及び子宮頸部粘膜上皮のアポトーシス及び角化不全が観察されている。また、0.4mg/kg/日群の雄動物では多数例で大腿骨の骨梁の増殖性変化が観察されている。これらの変化のうち、精巣と骨の変化については 4 週間の回復期間中に回復が認められず、回復性の悪い変化あるいは非可逆的な変化であると考えられている。無毒性量は雄で 0.016mg/kg/日、雌で 0.016mg/kg/日未満と判断されている。

イヌ 4 週間反復経口投与試験（0、0.08、0.27 及び 0.8mg/kg/日、回復期間 9 週間）では、全ての本薬投与群で顎関節痛、胸腹部の圧痛、起立不能等の一般状態が観察され、0.27mg/kg/日以上で体重の減少も認められ、0.8mg/kg/日投与群では雄 2 例、雌 1 例が一般状態悪化により切迫屠殺されている。病理学的検査においては下顎関節突起の関節軟骨の化骨化及び骨端板周囲類骨形成、肋骨の骨端板周囲類骨形成及び骨端閉鎖、大腿骨の骨端閉鎖等と精子形成の抑制所見が全ての本薬投与群で認められている。また、皮膚の菲薄化や粘膜のびらんや潰瘍等の所見が中及び高用量群で認められている。血液学的検査においては赤芽球系の減少と顆粒球系の増加が、血清蛋白分画においてはアルブミンの減少と $\alpha_3$  及び $\beta_1$  グロブリンの増加が全ての本薬投与群で認められている。これらの変化は休薬により概ね回復性を示したが、下顎骨関節突起と大腿骨では休薬後においても骨端閉鎖が認められている。無毒性量は雌雄とも 0.08mg/kg/日未満と判断されている。

なお、今回の試験で認められた骨に対する変化はその後実施された、成熟犬を用いた検討試験（2 歳齢、0.8mg/kg/日、28 日間投与）において骨組織への影響が認められなかったことから、成長期の動物に認められる変化であると判断されている。

イヌ 39 週間反復経口投与試験（0、0.016、0.08 及び 0.4mg/kg/日、回復期間 8 週間）では、0.4mg/kg/日投与群において、雄 2 例、雌 1 例の死亡/切迫屠殺が認められている。一般状態では 0.08mg/kg/日以上で摂餌量減少、自発運動抑制、眼脂、跛行、皮膚の発赤、脱毛等が観察され、0.4mg/kg/日群では更に血性便、消瘦、顎関節の結節等が観察されている。体重は 0.08mg/kg/日群の雌及び 0.4mg/kg/日群の雌雄で減少が認められている。血液学的検査では 0.08mg/kg/日以上で赤血球系パラメータの低値と、白血球系パラメータの高値が認められている。血液生化学的検査においては 0.08mg/kg/日以上で ALP の高値、アルブミンの低値、Ca の低値等が認められている。心電図では 0.4mg/kg/日群で QT の延長が認められている。尿検査では 0.08mg/kg/日群の雄及び 0.4mg/kg/日群の

雌雄で尿蛋白が散見されているが、用量依存的な変化ではないと判断されている。眼科学的検査では結膜の充血、角膜の混濁及びびらんが認められている。病理学的検査では精母細胞及び精子細胞の減少を伴う精細管萎縮、精巢上体萎縮、顎関節の関節軟骨消失及び骨新生、胸骨及び大腿骨骨幹部の骨梁の菲薄化、毛包萎縮、消化管粘膜の萎縮等が認められている。これらの変化のうち、骨病変以外は可逆性の変化であると考えられており、無毒性量は雌雄とも 0.016mg/kg/日と判断されている。

### 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性はラット及びウサギを用いて実施されている。ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚の発生への影響に関する試験では雄性ラットに本薬を投与し、無処置の雌動物と交配させる雄投与試験と雌性ラットに本薬を投与し、無処置の雄動物と交配させる雌投与試験の 2 試験が実施されている。雄投与試験（0、0.016、0.08 及び 0.4mg/kg/日）では、0.4mg/kg/日投与群で精巢の軟化及び小型化、精巢上体の小型化、明らかな精子形成阻害のほか精子の運動性低下等も認められ、受胎率も明らかな低値（5.6%）が認められている。これらの変化については、18 週間の休薬期間後も回復性は認められていない。初期胚発生については 0.4mg/kg/日投与群で着床前死亡率の高値傾向が認められている。無毒性量は雄親動物の一般毒性及び生殖機能ならびに初期胚発生への影響に対して、いずれも 0.08mg/kg/日と判断されている。雌投与試験（0、0.06、0.3 及び 1.5mg/kg/日）では、1.5mg/kg/日投与群で投与 10 日以降に軽度の体重増加抑制と妊娠初期に有意な体重減少が認められている。また、同群では性周期観察において発情前期像又は発情後期像の持続が認められている。黄体数は 1.5mg/kg/日群で低値を示している。胎児においては 1.5mg/kg/日群で生存胚数の低値と着床後死亡率の高値傾向が認められている。これらの変化は 10 週間の休薬により、回復性が認められている。無毒性量は雌親動物の一般毒性、生殖機能ならびに初期胚発生への影響に対して、いずれも 0.3mg/kg/日と判断されている。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験（0、0.08、0.3 及び 1.2mg/kg/日）では、1.2mg/kg/日群の母動物において妊娠は認められたものの、胎児の大部分は妊娠初期に死亡し、出産率は 0%であった。出生児においては 0.08 及び 0.3mg/kg/日群で用量依存的に成長阻害所見が認められ、0.3mg/kg/日群では、口蓋裂、耳介欠損等の催奇形性を示唆する所見や 4 日生存率の低値が観察されている。また、F<sub>1</sub> 出生児の交尾率の減少傾向及び受胎率の低値は、本薬投与による雄動物への生殖機能障害に起因するものと推察されている。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 1.2mg/kg/日、生殖機能に対して 0.3mg/kg/日、出生児に対して 0.08mg/kg/日未満と判断されている。

ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（0、0.02、0.08 及び 0.3mg/kg/日）では、母動物において本薬投与に関連した所見は認められなかったが、胎児では 0.3mg/kg/日群において胎児体重の低値、後期死亡胎児数の増加が認められ、催奇形性を示唆する所見として口蓋裂、顔面裂、無眼球、小眼球、眼瞼開存、口角部の裂、外脳、髄膜瘤、耳介形態異常や種々の骨格変異、骨化遅延等が認められている。なお、口蓋裂については 0.02mg/kg/日群でも観察されている。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖機能

に対して 0.3mg/kg/日、胚・胎児に対して 0.02mg/kg/日未満と判断されている。

ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（0、0.01、0.03 及び 0.1mg/kg/日）では、母動物で 0.1mg/kg/日投与群において体重増加量の減少や流産が認められている。胎児では 0.1mg/kg/日投与群において着床後死亡率の増加が認められ、生存胎児数にも低値が認められている。また、催奇形性を示唆する所見として顔面の疣贅、口角や鼻の形態異常、水頭等が観察されている。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖機能ならびに胚・胎児に対していずれも 0.03mg/kg/日と判断されている。

本薬においては上記のような雄性生殖器に対する強い毒性作用があることが示されていることから、男性に投与する際には避妊を行うことが必要と判断されている。また、催奇形性が認められており、その際の投与量は予想臨床投与量を下回ることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人ならびに妊娠する可能性のある婦人に対して本薬を投与することは禁忌であると考えられている（機構注：「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」は禁忌、「妊娠する可能性のある婦人」は原則禁忌とされている。）。

### 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いる染色体異常試験が実施されており、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において、代謝活性化法の S9 mix 非添加条件の高用量（86µg/mL）で染色体異常の誘発が認められたが、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウス骨髄細胞を用いる染色体異常試験ではいずれも陰性結果が得られており、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断されている。

### 依存性試験

依存性試験は、一般薬理試験で中枢神経作用が認められず、また他の毒性試験においても中枢神経作用を示唆する所見が認められなかったことから、実施されていない。

### がん原性試験

がん原性試験は、本薬に遺伝毒性が認められず、反復投与毒性試験においてもがん原性を示唆する所見が認められなかったことに加え、対象疾患が極めて致死率の高いものであり、救命的な短期投与であることから、必要性は低いものと判断されており、実施されていない。

### 抗原性試験

抗原性試験は、モルモットを用いた ASA 及び PCA 試験、マウスラット PCA 試験が実施されており、いずれも陰性の結果が得られている。

## (2) 機構における審査

機構は、本薬の安全域はほぼ存在しないと考えられることから、本薬の臨床投与時の安全性確保の方策について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、本薬の非臨床試験の毒性量下の TK データと臨床投与条件下（3.3～

6.4mg/m<sup>2</sup>/日)の平均 Cmax 及び AUC を比較すると、Cmax が約 0.5～3 倍、AUC が約 0.4～2 倍とほぼ同程度であったことから、臨床用量は毒性量域にあると推察された。しかし、本薬に認められた毒性所見の多くはビタミン A 過剰に起因する所見であると考えられることから、これらを添付文書に記載し、注意喚起を行うことによって、副作用の発現の予防や発現した副作用が重篤化する前に速やかに対処することが可能であると回答した。

機構は、本薬の適応疾患が重篤で生命を脅かすものであるため、リスク/ベネフィットの観点から本薬の使用は認め得ると判断したが、臨床適用時の副作用の発現には十分な注意が必要なものと考えている。

次に、機構は、ラット及びイヌの反復投与試験で観察された精巣毒性が受胎能に影響を与えるほどの変化であり、回復性についても比較的悪いと考えられること、及び非臨床試験で観察された精子形成能の異常所見が認められた投与量における AUC は臨床投与条件下の AUC と殆ど差がないことから、この点を添付文書等で注意喚起する必要性を申請者に質した。

申請者は、添付文書のその他の注意の項に「ラット及びイヌで精巣毒性が報告されている。これらの所見は臨床投与条件下における AUC と同程度で認められていることから、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。」と記載する予定であると回答し、機構はこの回答を了承した。

機構は、本薬の雌性生殖器に対する毒性の有無と注意喚起の必要性について申請者に質した。

申請者より、ラットで認められた膣及び子宮頸部の上皮細胞の角化抑制所見と黄体数の減少は本薬投与との関連が否定できないことから、添付文書のその他の注意の項に「ラットにおいて子宮頸部粘膜上皮及び膣粘膜上皮の角化不全並びに黄体数の減少が報告されている。」と記載する予定であるとの回答を得た。機構はこの回答を了承した。

機構は、本薬の骨に与える影響について、添付文書（案）では過骨症及び骨端の早期閉鎖が記載されているが、ビタミン A の過剰摂取で骨折のリスクが上昇するという報告（N Engl J Med 348: 287-94, 2003）もあることから、本薬の投与により骨吸収性に伴う変化（骨折）等が生じる可能性について申請者に質した。

申請者は、本薬の非臨床試験で認められた骨に対する所見は、過骨症や骨新生等の造骨・修復性変化が認められる一方、骨梁の菲薄化等の骨吸収性変化も認められており、ヒトにおいて骨折が起きやすくなる可能性は否定できないことから、添付文書のその他の注意の項に「イヌにおいて胸骨及び大腿骨骨幹部に骨梁の菲薄化が報告されている。骨折を起こす可能性があるので観察を十分に行うこと。」と記載する予定であると回答し、機構はこの回答を了承した。

機構は、イヌの 39 週間反復投与試験において、角膜混濁やびらんが観察されていることから、同様の所見がヒトにおいて発生する可能性を考察すると共に注意喚起を行う必要性について申請者に質した。

申請者は、角膜混濁及びびらは本薬に特異的な毒性所見ではなく、ビタミン A 過剰症に起因する所見であると考えられる。これらの所見は可逆的と考えられるが、重篤化すると視覚機能に非可逆的な機能障害を起こす可能性も考えられる。また、類薬においても

角膜混濁や結膜炎など眼粘膜に対する副作用が認められていることから、本薬においても同様の所見の発現は否定できず、添付文書のその他の注意の項に「イヌにおいて 39 週間反復投与試験で 0.08mg/kg/日以上以上の投与群に角膜混濁及び角膜びらんが報告されているので、これらに基づく視覚障害が認められた場合には、速やかに投与を中止すること。」と記載する予定であると回答した。

機構は、毒性試験成績を添付文書のその他の注意の項に記載することを了承したものの、本剤の臨床試験の症例数が極めて限られていることを踏まえ、類薬の眼粘膜における副作用に関する情報を添付文書に記載するとともに、視覚障害が認められた場合には、本剤の投与を中止することも考慮する旨を添付文書の重要な基本的注意の項等の適切な箇所に記載するように申請者に指示した。

機構は、非臨床試験において本薬の投与により消化管粘膜への影響が認められることから、同様の所見がヒトにおいて発現する可能性を申請者に質した。

申請者は、類薬においても胃腸からの出血などの副作用が報告されており、本薬においてもヒト消化器粘膜に対する影響が否定できないことから、添付文書のその他の注意の項に「イヌにおいて消化管からの出血が報告されている。また類薬（トレチノイン）でも消化管からの出血が認められていることから、消化器障害が疑われる場合は便の性状に注意し、必要に応じて潜血反応等の検査を行うこと。」と記載する予定であると回答した。

機構は、消化管粘膜に関する毒性試験成績及び類薬の情報を添付文書のその他の注意の項に記載することを了承したものの、本剤の臨床試験の症例数が限られていることを踏まえ、類薬の眼粘膜における副作用に関する情報を添付文書に記載するとともに、消化器障害が疑われる場合に慎重な対応が必要なことについて添付文書の重要な基本的注意の項等の適切な箇所に記載するように申請者に指示した。

機構は、本薬においてがん原性試験が実施されていないが、現在の医学水準において急性前骨髄球性白血病は長期の生存が期待できる疾患であり、さらに寛解後に維持療法としてトレチノイン等を長期投与する例も認められることから、本薬についても長期的に投与される可能性が否定できない。そのような観点から、申請者ががん原性試験を実施しなかった妥当性について考察を求めた。

申請者は、本薬と類似のレチノイドに明確な発がん性が認められないこと、本薬の遺伝毒性が陰性であること、及び反復投与試験においてがん原性を示唆する所見が認められなかったことから、本薬による発がん性は低いと判断し、がん原性試験は実施しなかったと回答した。

機構は、比較的近年の報告（Carcinogenesis 11: 1605-10, 1990 等）においてレチノイド類の投与により、発がんの促進作用が懸念されるものが見受けられることから、本薬の発がん促進作用の有無について申請者に質すと共に、必要に応じて追加試験の実施を申請者に求めた。

申請者は、本薬の発がん促進作用についてはデータがなく、その可能性は否定できない。本品目の発がん促進作用の有無については、培養細胞を用いた形質転換試験を用いて評価を行う予定であると回答した。

機構は申請者の回答を了承した。なお、試験の実施時期については本薬の適応疾患が重篤で生命を脅かすものであることに加え、レチノイド類で発がん促進作用が認められて



いる薬物投与量が本薬の臨床適用時の薬物投与量に比べてかなり高いものである等の理由から、必ずしも承認前にデータを得る必要はないものと判断したが、試験については可能な限り速やかに実施するように申請者に指示事項として指導した。

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皮膚、眼、消化器、生殖器、骨、催奇形性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ている。

## ホ. 薬理作用に関する資料

### (1) 提出された資料の概略

#### 効力を裏付ける試験（添付資料ホー1）

本薬、並びに本薬の代謝物である M-3、M-4 及び M-5 のヒト前骨髄球性白血病由来細胞（NB4 及び HL-60）に対する細胞増殖抑制作用及び分化誘導能について、All Trans Retinoic Acid（ATRA）を陽性対照として比較検討した。なお、溶媒であるエタノールを陰性対照とした。10<sup>-12</sup> ～10<sup>-5</sup> mol/L の各被験物質及び ATRA について、細胞増殖試験、細胞形態学試験及び nitroblue tetrazolium（NBT）還元能試験を実施し、ATRA との分化誘導能の比較に適すると思われる 10<sup>-11</sup> ～10<sup>-7</sup> mol/L を試験濃度として設定した。

#### ①細胞増殖試験

ウシ胎児血清を 5%となるように添加した RPMI 1640 培養液に、NB4 あるいは HL-60 細胞（8×10<sup>4</sup> cells/mL）を懸濁した。一定量の細胞懸濁液に各試験液を加え、5%炭酸ガス存在下、37℃で 4 日間静置培養した。培養終了後、培養液中の生細胞濃度をトリパンブルー染色により血球計算盤で測定し、生存率（%）を算出した。

#### 1) NB4 細胞に対する作用

NB4 細胞に対する細胞増殖試験の結果を表ホ-1 に示す。本薬及び ATRA は濃度依存的に細胞数が減少する傾向が認められ、ATRA に比し本薬はより強い活性を示した。代謝物については M-3 及び M-5 の高濃度域に細胞数の減少が認められたが、本薬及び ATRA と比較するとその活性は弱いものであった。M-4 及びエタノールではいずれの濃度においても細胞数の減少は認められなかった。培養終了後の NB4 細胞の生存率については各被験物質いずれの濃度においても 90%以上であった。

表ホ-1 NB4 細胞に対する細胞増殖抑制作用

|      |                        | 10 <sup>-11</sup> mol/L | 10 <sup>-10</sup> mol/L | 10 <sup>-9</sup> mol/L | 10 <sup>-8</sup> mol/L | 10 <sup>-7</sup> mol/L |
|------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 本薬   | 細胞数(×10 <sup>5</sup> ) | 12.1                    | 12.0                    | 10.2                   | 2.6                    | 2.7                    |
|      | 生存率(%)                 | 98.3                    | 97.5                    | 97.1                   | 96.2                   | 92.6                   |
| ATRA | 細胞数(×10 <sup>5</sup> ) | 11.0                    | 10.8                    | 10.5                   | 6.9                    | 6.0                    |
|      | 生存率(%)                 | 97.3                    | 98.1                    | 97.1                   | 98.5                   | 98.3                   |
| M-3  | 細胞数(×10 <sup>5</sup> ) | 14.3                    | 14.9                    | 13.4                   | 10.9                   | 9.7                    |
|      | 生存率(%)                 | 97.2                    | 96.0                    | 97.0                   | 93.6                   | 93.8                   |
| M-4  | 細胞数(×10 <sup>5</sup> ) | 10.2                    | 12.9                    | 10.8                   | 11.0                   | 13.4                   |

|       |                      |      |      |      |      |      |
|-------|----------------------|------|------|------|------|------|
|       | 生存率(%)               | 94.1 | 96.9 | 98.1 | 97.3 | 94.8 |
| M-5   | 細胞数( $\times 10^5$ ) | 16.4 | 14.4 | 12.6 | 11.6 | 7.7  |
|       | 生存率(%)               | 95.1 | 93.8 | 93.7 | 94.0 | 96.1 |
| エタノール | 細胞数( $\times 10^5$ ) | 11.1 | 11.5 | 13.1 | 11.3 | 12.9 |
|       | 生存率(%)               | 98.2 | 96.8 | 97.2 | 96.2 | 97.7 |

## 2) HL-60 細胞に対する作用

HL-60 細胞に対する細胞増殖試験の結果を表ホ-2 に示す。本薬及び ATRA は濃度に依存して細胞数が減少する傾向が認められ、ATRA に比し本薬はより強い活性を示した。M-3、M-4、M-5 及びエタノールについては濃度との明らかな関係は認められなかった。培養終了後の HL-60 細胞の生存率については各被験物質いずれの濃度においても 90%以上であった。

表ホ-2 HL-60 細胞に対する細胞増殖抑制作用

|       |                      | $10^{-11}$ mol/L | $10^{-10}$ mol/L | $10^{-9}$ mol/L | $10^{-8}$ mol/L | $10^{-7}$ mol/L |
|-------|----------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 本薬    | 細胞数( $\times 10^5$ ) | 15.7             | 14.5             | 10.8            | 11.1            | 9.0             |
|       | 生存率(%)               | 96.2             | 94.5             | 96.3            | 98.2            | 98.9            |
| ATRA  | 細胞数( $\times 10^5$ ) | 16.0             | 18.7             | 16.3            | 12.5            | 13.0            |
|       | 生存率(%)               | 98.8             | 97.3             | 96.3            | 98.4            | 98.5            |
| M-3   | 細胞数( $\times 10^5$ ) | 16.3             | 12.4             | 13.3            | 17.8            | 14.0            |
|       | 生存率(%)               | 93.9             | 94.4             | 93.2            | 95.5            | 97.1            |
| M-4   | 細胞数( $\times 10^5$ ) | 17.1             | 19.9             | 15.8            | 15.5            | 15.5            |
|       | 生存率(%)               | 97.7             | 98.0             | 96.2            | 94.8            | 97.4            |
| M-5   | 細胞数( $\times 10^5$ ) | 15.6             | 17.2             | 13.9            | 13.2            | 14.4            |
|       | 生存率(%)               | 96.8             | 93.0             | 92.8            | 94.7            | 94.4            |
| エタノール | 細胞数( $\times 10^5$ ) | 15.5             | 16.1             | 15.2            | 17.1            | 15.3            |
|       | 生存率(%)               | 96.6             | 97.3             | 97.2            | 95.3            | 95.9            |

## ②細胞形態学的試験

細胞増殖試験と同様に NB4 あるいは HL-60 細胞を培養した。培養終了後、オートスマアを用いて培養液中の細胞を吸着させ、Wright-Giemsa 染色した後、鏡検した。200 個の細胞を観察し、A (Myeloblast 及び Promyelocyte)、B (Myelocyte 及び Metamyelocyte) 及び C (Matured Neutrophil) の形態変化の割合を判定基準に基づいて算出した。

## 1) NB4 細胞に対する作用

NB4 細胞に対する細胞形態学的試験の結果を表ホ-3 に示す。本薬及び ATRA は濃度に依存して分化細胞の比率が高まる傾向が認められた。また、M-5 は  $10^{-7}$  mol/L で分化誘導能が認められたが、M-3、M-4 及びエタノールはいずれの濃度においても分化誘導能は認められなかった。

表ホ-3 NB4 細胞に対する細胞形態学的試験

|  |      | $10^{-11}$ mol/L | $10^{-10}$ mol/L | $10^{-9}$ mol/L | $10^{-8}$ mol/L | $10^{-7}$ mol/L |
|--|------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|  | A(%) | 99.0             | 99.0             | 95.0            | 14.0            | 2.5             |

|       |       |       |       |       |       |      |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 本薬    | B(%)  | 1.0   | 1.0   | 5.0   | 78.5  | 87.0 |
|       | C(%)  | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 7.5   | 10.5 |
| ATRA  | A(%)  | 100.0 | 99.0  | 99.0  | 90.5  | 12.0 |
|       | B(%)  | 0.0   | 1.0   | 1.0   | 9.0   | 83.5 |
|       | C(%)  | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.5   | 4.5  |
| M-3   | A (%) | 100.0 | 100.0 | 98.0  | 100.0 | 97.5 |
|       | B (%) | 0.0   | 0.0   | 2.0   | 0.0   | 2.5  |
|       | C (%) | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0  |
| M-4   | A (%) | 100.0 | 100.0 | 98.0  | 98.0  | 99.0 |
|       | B (%) | 0.0   | 0.0   | 2.0   | 2.0   | 1.0  |
|       | C (%) | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0  |
| M-5   | A (%) | 100.0 | 99.5  | 98.0  | 99.0  | 18.5 |
|       | B (%) | 0.0   | 0.5   | 2.0   | 1.0   | 79.5 |
|       | C (%) | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 2.0  |
| エタノール | A (%) | 100.0 | 99.0  | 100.0 | 100.0 | 99.0 |
|       | B (%) | 0.0   | 1.0   | 0.0   | 0.0   | 1.0  |
|       | C (%) | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0  |

A : Myeloblast 及び Promyelocyte

B : Myelocyte 及び Metamyelocyte

C : Matured Neutrophil

## 2) HL-60 細胞に対する作用

HL-60 細胞に対する細胞形態学的試験の結果を表ホ-4 に示す。本薬の  $10^{-7}$  mol/L に分化誘導作用が認められ、ATRA 及び M-5 の  $10^{-7}$  mol/L にも分化誘導能が認められたが、M-3、M-4 及びエタノールは、いずれの濃度においても分化誘導作用は認められなかった。

表ホ-4 HL-60 に対する細胞形態学的試験

|      |       | $10^{-11}$ mol/L | $10^{-10}$ mol/L | $10^{-9}$ mol/L | $10^{-8}$ mol/L | $10^{-7}$ mol/L |
|------|-------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 本薬   | A (%) | 99.5             | 99.5             | 99.0            | 98.5            | 81.5            |
|      | B (%) | 0.5              | 0.5              | 1.0             | 1.5             | 18.5            |
|      | C (%) | 0.0              | 0.0              | 0.0             | 0.0             | 0.0             |
| ATRA | A (%) | 100.0            | 99.5             | 98.5            | 98.5            | 96.0            |
|      | B (%) | 0.0              | 0.5              | 1.5             | 1.5             | 4.0             |
|      | C (%) | 0.0              | 0.0              | 0.0             | 0.0             | 0.0             |
| M-3  | A (%) | 100.0            | 100.0            | 99.5            | 100.0           | 100.0           |
|      | B (%) | 0.0              | 0.0              | 0.5             | 0.0             | 0.0             |
|      | C (%) | 0.0              | 0.0              | 0.0             | 0.0             | 0.0             |
| M-4  | A (%) | 99.0             | 100.0            | 100.0           | 100.0           | 99.0            |
|      | B (%) | 1.0              | 0.0              | 0.0             | 0.0             | 1.0             |
|      | C (%) | 0.0              | 0.0              | 0.0             | 0.0             | 0.0             |
| M-5  | A (%) | 100.0            | 99.0             | 100.0           | 98.0            | 94.5            |
|      | B (%) | 0.0              | 1.0              | 0.0             | 2.0             | 5.5             |
|      | C (%) | 0.0              | 0.0              | 0.0             | 0.0             | 0.0             |
|      | A (%) | 99.5             | 100.0            | 100.0           | 99.5            | 100.0           |

|       |       |     |     |     |     |     |
|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| エタノール | B (%) | 0.5 | 0.0 | 0.0 | 0.5 | 0.0 |
|       | C (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

A : Myeloblast 及び Promyelocyte

B : Myelocyte 及び Metamyelocyte

C : Matured Neutrophil

### ③NBT 還元能試験

細胞増殖試験と同様に NB4 あるいは HL-60 細胞を培養した。培養終了後、培養液 1 mL を遠心管にとり遠心分離し (5 分間、1000rpm)、沈渣に新しい RPMI 1640 培養液 1 mL 及び 0.2% NBT リン酸緩衝液 1 mL を加えた。更に TPA (12-O-tetradecanoyl-phorbol 13-acetate) 20 $\mu$ mol/L のエタノール溶液 20 $\mu$ mol/L を加え、37°C、20 分間培養した。NBT 陽性細胞を顕微鏡下で数え、陽性率を算出した。

#### 1) NB4 細胞に対する作用

NB4 細胞に対する NBT 還元能試験の結果を表ホ-5 に示す。本薬及び ATRA ではともに濃度に依存して NBT 陽性細胞の比率が高くなった。代謝物については、M-3 の 10<sup>-7</sup> mol/L に弱い陽性率の高値が認められ、M-5 の 10<sup>-8</sup> 及び 10<sup>-7</sup> mol/L に高値が認められた。M-4 及びエタノールはいずれの濃度においても陽性率の上昇は認められなかった。NB4 細胞に対する本薬、ATRA、M-3 及び M-5 の EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 3.5 $\times$ 10<sup>-9</sup>、1.7 $\times$ 10<sup>-8</sup>、2.0 $\times$ 10<sup>-5</sup> 及び 4.2 $\times$ 10<sup>-8</sup>mol/L であった。M-4 は 10<sup>-11</sup>~10<sup>-7</sup> mol/L の濃度範囲で明らかな活性が認められなかったため EC<sub>50</sub> は算出できなかった。本薬の EC<sub>50</sub> 値は ATRA の 1/5 であり、本薬がより強い活性を示した。

表ホ-5 NB4 細胞に対する NBT 陽性細胞率 (%)

|       | 10 <sup>-11</sup> mol/L | 10 <sup>-10</sup> mol/L | 10 <sup>-9</sup> mol/L | 10 <sup>-8</sup> mol/L | 10 <sup>-7</sup> mol/L |
|-------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 本薬    | 1.0                     | 2.5                     | 13.5                   | 89.0                   | 91.0                   |
| ATRA  | 1.5                     | 3.0                     | 4.0                    | 22.5                   | 93.5                   |
| M-3   | 2.0                     | 1.5                     | 2.5                    | 2.0                    | 12.5                   |
| M-4   | 0.5                     | 1.0                     | 0.5                    | 0.5                    | 2.0                    |
| M-5   | 1.0                     | 1.5                     | 1.0                    | 9.0                    | 78.5                   |
| エタノール | 1.5                     | 1.0                     | 2.0                    | 1.5                    | 0.5                    |

#### 2) HL-60 細胞に対する作用

HL-60 細胞に対する NBT 還元能試験の結果を表ホ-6 に示す。本薬及び ATRA ともに濃度に依存して NBT 陽性細胞の比率が高くなった。代謝物については、M-3 の 10<sup>-7</sup> mol/L 並びに M-5 の 10<sup>-8</sup> 及び 10<sup>-7</sup> mol/L に、濃度に依存して陽性率の高値が認められた。しかし、M-4 及びエタノールではいずれの濃度においても陽性率の上昇は認められなかった。HL-60 細胞に対する本薬、ATRA、M-3 及び M-5 の EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 6.6 $\times$ 10<sup>-8</sup>、1.8 $\times$ 10<sup>-7</sup>、1.8 $\times$ 10<sup>-2</sup> 及び 3.5 $\times$ 10<sup>-6</sup> mol/L であった。M-4 においては 10<sup>-11</sup>~10<sup>-7</sup> mol/L の濃度範囲で明らかな活性が認められなかったため EC<sub>50</sub> は算出できなかった。本薬の EC<sub>50</sub> 値は ATRA の 1/3 であり、本薬がより強い活性を示した。

表ホ-6 HL-60 細胞に対する NBT 陽性細胞率 (%)

|       | 10 <sup>-11</sup> mol/L | 10 <sup>-10</sup> mol/L | 10 <sup>-9</sup> mol/L | 10 <sup>-8</sup> mol/L | 10 <sup>-7</sup> mol/L |
|-------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 本薬    | 1.5                     | 4.0                     | 16.5                   | 32.5                   | 53.0                   |
| ATRA  | 1.0                     | 2.5                     | 12.0                   | 27.0                   | 42.5                   |
| M-3   | 1.0                     | 1.0                     | 1.5                    | 2.0                    | 8.5                    |
| M-4   | 1.0                     | 0.5                     | 0.5                    | 1.0                    | 0.5                    |
| M-5   | 1.5                     | 2.0                     | 5.0                    | 8.5                    | 28.0                   |
| エタノール | 1.0                     | 0.5                     | 1.5                    | 0.5                    | 1.5                    |

以上の効力を裏付ける試験について申請者は以下のように考察している。

細胞増殖試験において、本薬及び ATRA は NB4 及び HL-60 のいずれに対しても濃度依存的に細胞数を減少させ、本薬は ATRA より強い活性を示した。代謝物は本薬に比べると活性は弱いか又は活性を示さなかった。細胞形態学的試験では、NB4 に対して本薬は 10<sup>-8</sup> mol/L で ATRA は 10<sup>-7</sup> mol/L で分化誘導能が認められ、代謝物は M-5 に活性が認められた他は活性が認められなかった。HL-60 に対しては本薬及び ATRA とも 10<sup>-7</sup> mol/L 濃度で分化誘導能が認められ、代謝物は M-5 に弱い活性が認められた。NBT 還元能試験において NB4 及び HL-60 に対する本薬及び ATRA はいずれも濃度に依存して NBT 陽性細胞の比率は高かった。EC<sub>50</sub> 値を比較すると本薬の ATRA に対する相対活性は NB4 が約 5 倍、HL-60 が約 3 倍であった。本薬は NB4 及び HL-60 に対していずれも分化誘導能を示し、ATRA に比べて強い活性を示した。

### 一般薬理試験

#### ①一般症状及び行動に及ぼす影響（添付資料ホ-2）

雄性マウスに本薬（0.1、1、10 及び 50mg/kg）を単回皮下投与後、Irwin 法により行動及び一般症状の観察を行った。本薬の 50mg/kg 群でもマウスの一般症状及び行動に影響を与えなかった。投与後 7 日間における死亡例、毒性徴候等は各用量ともに認められなかった。

#### ②自発運動量に及ぼす影響（添付資料ホ-3）

雄性マウスに本薬（1、10 及び 50mg/kg）を単回皮下投与 1 時間後より、10 分間隔で 1 時間、運動量を測定した。本薬の 50mg/kg 群においても自発運動量に影響は認められなかった。

#### ③ヘキソバルビタール睡眠に対する作用（添付資料ホ-4）

雌雄マウスに本薬（1、10 及び 50mg/kg）を単回皮下投与 60 分後にヘキソバルビタール 100mg/kg を腹腔内投与し、睡眠時間を測定した。50mg/kg 群において雌雄ともに有意な睡眠時間の延長が認められた（p<0.01）。10mg/kg 群では雄性マウスにおいて睡眠時間の有意な延長が認められたが（p<0.01）、雌性マウスでは有意な延長は認められなかった。1.0mg/kg 群では雌雄マウスともに睡眠時間の有意な延長作用は認められなかった。

#### ④痙攣作用

##### 1) 抗痙攣作用 (添付資料ホ-5)

###### i) 最大電撃痙攣

雄性マウスに本薬 (1、10 及び 50mg/kg) を単回皮下投与し、60 分後、電気刺激を与え本薬の抗痙攣作用を検討した。電気刺激は 8mA の定電流を、刺激幅 0.9msec、刺激間隔 0.2sec の矩形波を用いて行った。50mg/kg 投与においても抗痙攣作用は認められなかった。

###### ii) Metrazol (Pentamethylenetetrazole) 誘発痙攣

雄性マウスに本薬 (1、10 及び 50mg/kg) を単回皮下投与 60 分後、Metrazol (85 mg/kg) を皮下投与し、本薬の抗痙攣作用を検討した。50mg/kg 群においても抗痙攣作用を示さなかった。しかしながら、10 及び 50mg/kg 群において、強直性伸筋反射及び死亡例が認められた。

##### 2) 痙攣誘発作用

###### i) 電撃痙攣 (添付資料ホ-6)

雄性マウスに本薬 (1、10 及び 50mg/kg) を単回皮下投与 60 分後、電気刺激を与え本薬の痙攣誘発作用を検討した。電気刺激は 6mA の定電流を、刺激幅 0.6msec、周波数 299Hz、刺激間隔 0.2sec の矩形波を用いて行った。50mg/kg 投与においても痙攣誘発作用は認められなかった。

###### ii) Metrazol (Pentamethylenetetrazole) 痙攣 (添付資料ホ-7)

雄性マウスに本薬 (1、10 及び 50mg/kg) を単回皮下投与 60 分後、Metrazol 55mg/kg を皮下投与し、本薬の痙攣誘発作用を検討した。50mg/kg 投与においても痙攣誘発作用は認められなかった。

#### ⑤鎮痛作用に対する影響

##### 1) 酢酸 Writhing 法 (添付資料ホ-8)

雄性マウスに本薬 (1、10 及び 50mg/kg) を単回皮下投与 60 分後、0.5%酢酸を腹腔内に投与し、本薬の鎮痛作用の観察を行った。50mg/kg で有意な writhing 回数の抑制が認められた ( $p < 0.05$ )。また、1 及び 10mg/kg でも writhing 回数の抑制が認められたものの、対照群との差は有意でなかった。

##### 2) Tail clip 法 (添付資料ホ-8)

Bianchi と Franceschina による方法 (Br J Pharmacol 9: 280-284, 1954) に準じて行った。雄性マウスに本薬 (1、10 及び 50mg/kg) を単回皮下投与 15、30、60、120 及び 240 分後に尾部を圧迫し、痛覚に対する本薬の抑制効果を観察した。50mg/kg 群の 15 分後において極めて弱い痛覚抑制作用が認められたが、対照群と有意差は認められなかった。

#### ⑥体温に及ぼす影響 (添付資料ホ-9)

雄性ラットに本薬（1、10 及び 50mg/kg）を単回皮下投与し、15、30、60、90、120 及び 240 分後の直腸温を測定して、本薬の体温に対する作用を検討した。50mg/kg 投与でも体温に対する影響は認められなかった。

#### ⑦摘出回腸に及ぼす影響（添付資料ホー10）

モルモット摘出回腸を Tyrode's 液中に懸垂し、本薬（最終濃度 0.0125、0.025、0.05、0.1 及び 0.2mg/mL）を 2 分間作用させた後、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムを添加し、その収縮反応を観察した。アセチルコリン誘発性収縮に対しては 0.025、0.05 及び 0.1mg/mL で有意な抑制が（それぞれ  $p<0.01$ 、 $p<0.001$  及び  $p<0.001$ ）、塩化バリウム誘発性収縮に対しては 0.05 及び 0.1mg/mL で有意な抑制が認められた（それぞれ  $p<0.05$  及び  $p<0.001$ ）。また、ヒスタミン誘発性収縮に対しては 0.2mg/mL で有意な抑制が認められた（ $p<0.01$ ）。

#### ⑧呼吸・循環器系に及ぼす影響

##### 皮下投与試験（添付資料ホー11）

麻酔下の雌性イヌに本薬（1、10 及び 50mg/kg）を単回皮下投与し、30、60、120、180、240 及び 360 分後の呼吸数、血圧、心拍数、心電図及び血流量を測定した。血圧及び心拍数に対しては明確な作用は認められなかった。一回換気量は全ての用量において用量依存的に増加した。呼吸数は 1 及び 10mg/kg では明確な作用は認められなかったが、50mg/kg では呼吸数の減少が認められた。大腿動脈血流量は 10 及び 50mg/kg では減少し、頸動脈血流量は 50mg/kg で明確な減少が認められた。心電図の波形変化は 1mg/kg 群では 3 例中 1 例に、投与後 2 及び 3 時間の R 波に振幅縮小及び T-P segment の低下が認められたが、その後正常に回復した。10mg/kg 群では 3 例中 1 例に P 波の振幅縮小及び R 波の振幅拡大が投与後 3 時間に認められ、R 波の振幅拡大は投与後 4 時間にも認められた。もう 1 例では、投与後 2 及び 3 時間に T 波の切れ込みが認められた。心電図パターンは投与後 4 時間に正常に戻ったが、投与後 6 時間には T-P segment が拡大し、T 波の縮小が認められた。50mg/kg 群では 3 例中全例で心電図の変化が認められた。1 例は投与後 4 時間に P 波の振幅縮小が認められた。2 例目は投与後 2、3、4 及び 6 時間に T 波の振幅拡大が認められ、投与後 2 時間には R 波の振幅縮小も伴った。3 例目は投与後 3 時間に T 波の切れ込みが、投与後 4 時間に T 波の切れ込み及び P 波の振幅縮小が、投与後 6 時間には R 及び T 波の振幅拡大が認められた。

##### 静脈内投与試験（添付資料ホー12）

麻酔下の雌性イヌに本薬（1.2mg/300mL）を 60 分間で静脈内投与し、2、5、15、30、60 及び 120 分後の呼吸数、血圧、心拍数、心電図及び血流量を測定して、本薬の呼吸・循環器系に対する作用を検討した。血圧、心拍数、大腿動脈血流量、頸動脈血流量及び心電図に変化は認められなかった。呼吸数は全ての用量で軽度な増加が認められた。

#### ⑨消化器系に及ぼす影響（添付資料ホー13）

雄性マウスに本薬（1、10 及び 50mg/kg）を単回皮下投与し、60 分後に炭末を経口投

与した。炭末投与 30 分後の小腸における炭末の移行率を測定して、本薬の消化器系に対する作用について検討した。50mg/kg でも、胃腸管内輸送能に対する影響は認められなかった。

#### ⑩電解質代謝に及ぼす影響（添付資料ホー14）

雄性ラットに本薬（1、10 及び 50mg/kg）を単回皮下投与後、直ちに水 25mL/kg を経口投与した。採尿は本薬投与直後より 24 時間行い、投与 1、2、3、4、5 及び 24 時間後の尿量をそれぞれ測定した。投与 5 時間後の尿を用いて尿中  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  値及び総蛋白量を測定し、本薬の電解質代謝に対する作用を検討した。50mg/kg では尿中  $\text{Na}^+$  排泄量に有意な減少（57%）が認められた（ $p<0.01$ ）。尿中  $\text{Cl}^-$  排泄量も減少（38%）したものの、有意差は認められなかった（ $p=0.067$ ）。尿量及び尿中  $\text{K}^+$  排泄量及び総蛋白量には変化は認められなかった。1 及び 10mg/kg では尿中電解質量及び総蛋白量に変化は認められなかった。

以上の一般薬理作用について申請者は以下のように考察している。

本薬の一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット及びイヌを用いて検討した。マウスの一般症状に対して本薬 0.1～50mg/kg では影響は認められなかった。中枢神経系に対する作用として、10mg/kg 以上でヘキソバルビタール睡眠に対する睡眠時間の延長が認められた。また、鎮痛作用に対しては、50mg/kg で酢酸 writhing 法における弱い鎮痛作用が認められたが、Tail clip 法では鎮痛作用は認められなかった。また、マウスにおいて抗痙攣及び痙攣誘発作用は認められず、ラットの体温にも影響は認められなかった。イヌの血圧、心拍数には影響がみられなかったが、大量投与時には呼吸量（呼吸量/分）は増加し、血流量は減少した。マウスの小腸内炭末輸送能には影響が認められなかったが、モルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対してそれぞれ 25、200 及び 50 $\mu\text{g/mL}$  以上で拮抗作用を示した。ラットの尿量には影響がなかったが、50mg/kg で尿中 Na 排泄量は減少した。

本薬の大量投与時に中枢神経、呼吸、平滑筋、腎機能の一部に影響が認められたが、本試験を通して最大無影響量（皮下投与）は 1.0mg/kg と推定された。

## （2）機構における審査

### 1) 効力を裏付ける試験の設定用量について

機構は、本薬の臨床用量の妥当性について、*in vitro* の効力を裏付ける試験成績をヒトに外挿するにあたり、臨床における本薬の薬物動態（PK）データを基に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

後期第Ⅱ相試験の中で実施した PK 試験において、本薬の  $C_{\max}$  は 2～4 時間後に認められた。本薬は、6.0mg/m<sup>2</sup> で投与を開始し、年齢、症状により 3.0～12mg/m<sup>2</sup> に増減するが、ヒト PK 試験で最も低用量であった 2.9mg/m<sup>2</sup> 投与症例の  $C_{\max}$  は  $1.3 \times 10^{-7}$  mol/L であった。一方、*in vitro* の効力を裏付ける試験として実施したヒト前骨髄球性白血病由来細胞 NB4 に対する分化誘導能の測定結果では、本薬の NBT 還元能は、 $1.0 \times 10^{-7}$



mol/L で 91%、 $1.0 \times 10^{-8}$  mol/L で 89%を示した。よって、ヒトに 2.9mg/m<sup>2</sup>を投与した場合でも、十分な血漿中薬物濃度が得られていることから、本薬の臨床投与量 6.0mg/m<sup>2</sup>は、薬理学的観点からも臨床用量として妥当であると考ええる。

機構は、ヒト前骨髄球性白血病由来細胞 HL-60 細胞に対する分化誘導能の測定結果では、本薬の NBT 還元能は、 $1.0 \times 10^{-8}$  mol/L で 32.5%、 $1.0 \times 10^{-7}$  mol/L で 53.0%であったことも考慮すると、申請者の考察は概ね妥当なものであると考ええる。

## 2) 代謝物について

機構は、本薬の代謝物（特に M-5）が臨床効果に寄与している可能性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ヒトにおける本薬の代謝物の PK は不明であるが、非臨床試験のヒト発現系 P-450 分子種及びヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験及びイヌ薬物動態試験の結果より、*in vitro* 試験の代謝物プロファイルとイヌの代謝物プロファイルに類似性が認められたことから、ヒトにおける代謝物の動態もイヌと類似していると考えられる。そこで、イヌの代謝物の動態からヒトの代謝物の動態を類推して考察する。イヌでは M-5 の存在は血漿中でのみ確認され、その濃度は  $2.1 \times 10^{-9}$  mol/L であったことから、ヒトにおいても *in vitro* で活性を示す  $10^{-7}$  mol/L 以上の血漿中濃度は得られないと思われる。したがって、M-5 が臨床効果に寄与する可能性は少ないと考える。

機構は、本薬の代謝物（特に M-5）の臨床効果に寄与する可能性に関しては、臨床での本薬の代謝物に関する PK データがない中、ヒト発現系 P-450 分子種等を用いた *in vitro* 薬物代謝試験とイヌ *in vivo* 薬物動態試験との比較から、ヒトとイヌにおける代謝物の動態の類似性を説明することは難しいと考えることから、M-5 が臨床効果に寄与する可能性は少ないとする申請者の説明は妥当ではないと考える。ヒトにおける本薬の代謝物の動態については、今後とも十分検討する必要があると考える（へ項（2）③ 参照）。

## 3) 本薬と ATRA の薬理学的な違いについて

機構は、以下の事項について具体的なデータを示すよう求めた。

- ① Cellular Retinoic Acid Binding Protein (CRABP) との結合親和性に対する ATRA との比較
- ② RAR の各サブタイプ ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ) に対する結合親和性に対する ATRA との比較
- ③ PML-RAR $\alpha$  の short form と long form に対する感受性に対する ATRA との比較
- ④ PML 以外の RAR $\alpha$  とのキメラ蛋白 (PLZF、NPM、NuMA、STAT5B とのキメラ蛋白) に対する感受性の ATRA との比較
- ⑤ RXR に対する結合親和性

申請者は、以下のように回答した。

- ① 本薬の CRABP に対する親和性は ATRA の 1/20 である。
- ② 本薬と ATRA の RAR の各サブタイプに対する親和性は以下のとおりである (Cell Struct Funct 16: 113-123, 1991)。

|                                               | ATRA                 | 本 薬                              |
|-----------------------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| Binding to RAR $\alpha$ (K $_a$ , M $^{-1}$ ) | $3.7 \times 10^{10}$ | $2.4 \times 10^{10}$             |
| Binding to RAR $\beta$ (K $_a$ , M $^{-1}$ )  | $2.2 \times 10^{10}$ | $2.9 \times 10^{10}$             |
| Binding to RAR $\gamma$ (K $_a$ , M $^{-1}$ ) | $\sim 10^{10}$       | (< $\sim 10^{10}$ ) (no binding) |

- ③ PML-RAR $\alpha$ の short form と long form に対する感受性に関する資料はない。
- ④ PLZF、NPM、NuMA 及び STAT5B の RAR $\alpha$ キメラ蛋白に対する感受性に関する資料はない。
- ⑤ 本薬は RXR には結合しない (J Med Chem 40: 4222-4234, 1997)。

機構は、本薬の RAR $\gamma$ に対する結合能が ATRA と異なることにより推定される本薬と ATRA との薬理プロファイルの差異について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の APL 細胞に対する分化誘導作用は RAR $\alpha$ を介した作用であり、RAR $\gamma$ の作用は介在しない。したがって、RAR $\gamma$ に対する結合能の違いによって APL に対する治療効果に差異が生じることはないと考ええる。一方、副作用の発現については、RAR $\gamma$ に対する結合能の違いによって生じることは十分に考えられる。RAR $\gamma$ は生体内では皮膚組織に極めて多く発現し、胎児の組織や胚細胞でも RAR $\gamma$ の発現が観察されている。よって、RAR $\gamma$ に対する結合能を有しない本薬は、これらの組織に対し RAR $\gamma$ を介した作用は発現しないと考えられるが、RAR $\gamma$ を介した副作用がどのような症状として発現するのかは不明である。

機構は、APL 細胞に対する作用は RAR $\alpha$ を介した作用であり、本薬と ATRA の RAR $\gamma$ に対する結合能の違いが治療効果には影響しないとの申請者の説明を概ね了承した。なお、臨床試験では発疹や皮膚乾燥等の皮膚症状が高頻度に発現していることから、本薬の RAR $\gamma$ に対する結合能は ATRA に比して低いことが文献報告されているものの、RAR $\alpha$ が発現し、また RAR $\gamma$ が高発現している皮膚組織に対する本薬の影響については、臨床においても今後詳細に検討していく必要があると機構は考える（ト項（2）4）② 参照）。

つぎに、機構は、レチノイン酸症候群の発現機序について、最新の情報をもとにまとめ、本薬と ATRA で副作用のレチノイン酸症候群の発現率に違いはないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

APL 由来 NB4 細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から、ATRA によって APL 細胞のサイトカイン分泌能や接着因子等に変化が生じることが報告され、レチノイン酸症候群の病態に関与している可能性が示唆されている。ATRA によって NB4 細胞の分泌誘導が起こるサイトカインとして IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等が報告されているが (Eur J Haematol 63: 11-18, 1999、Br J Haematol 107: 86-98, 1999)、これらのサイトカインは局所或いは全身性の炎症性反応を誘発し、発熱、疼痛、浮腫等の炎症性症状の発現に関与している。一方、ATRA によって誘導される NB4 細胞表面の細胞接着因子として LFA-1、MAC-1 等が報告されているが、これらの細胞接着因子は血管内皮細胞上に発現している ICAM-1

等の細胞間接着因子と結合することによって、細胞が血流に流されるのを防止し、細胞が内皮細胞層をくぐり抜けて血管外へ遊出するのに寄与している。これらの研究報告は、いずれも ATRA を添加した NB4 細胞の変化を分子生物学的レベルで解析したものであるが、本薬が APL 細胞に分子生物学的レベルでどのような変化・作用をもたらすかは不明である。このようにレチノイン酸症候群の発生機序については、APL 細胞のサイトカイン分泌能や接着因子等の変化に起因する可能性が示唆されているものの、全体解明には至っていないこと並びに本薬に関する解析データがないことから、本薬と ATRA でレチノイン酸症候群の副作用の発現率に差が生じる可能性については不明である。

機構は、本薬と ATRA とのレチノイン酸症候群の発現率については臨床における今後の検討が重要であると考えるが（ト項（2）4）① 参照）、本薬と ATRA の RAR 各サブタイプに対する選択性の違いが、安全性にどのような影響を及ぼすのか薬理的に検討していくことも必要であり、文献等を含めデータを集積、整理し、今後の検討とするように指示した。

#### 4) 本薬に対する耐性について

機構は、本薬の耐性発現に関して、最新の情報をもとに説明するよう申請者に求めたが、申請者から、現時点では本薬の耐性に関する報告はないとの回答を得た。機構は、本薬の耐性発現の可能性については、有効性及び安全性に大きく影響するものと考えるので、今後とも十分な情報収集が必要と考える。

#### 5) 一般薬理試験等について

機構は、イヌ 39 週間反復経口投与試験の 0.4mg/kg/日投与群において、QT の延長が認められていること（二項（1）反復投与毒性試験 参照）、イヌに本薬を単回皮下投与した群において、用量依存的に心電図の波形の変化が認められていること（ホ項（1）一般薬理試験⑧ 参照）から、本薬の心臓への影響に関しては、添付文書等による適切な注意喚起の必要性について、及び非臨床試験でのさらなる検討の必要性について申請者に見解を求めている。

### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

#### （1）提出された資料の概要

#### 動物における薬物動態

##### 1) 吸収

##### ①単回投与（添付資料へー3、6）

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際の血漿中放射能濃度は、投与後 2.3 時間に  $C_{\max}$  71.87ng eq./mL を示した後、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）12 時間で一相性に消失した。 $AUC_{(0\sim\infty)}$ は 1.06 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また、雌性ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際の血漿中放射能濃度は、投与後 0.83 時間に  $C_{\max}$ 73.85 ng eq./mL を示した後、 $t_{1/2}$  15 時間で一相性に消失した。 $AUC_{(0\sim\infty)}$ は 0.943 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ であった。

雄性イヌに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際の血漿中放射能濃度は、

投与後 1.7 時間に  $C_{\max}$  599.55ng eq./mL を示した後、12 時間まで  $t_{1/2}$  2.8 時間、24 時間以降は  $t_{1/2}$  13 時間で二相性に消失した。 $AUC_{(0\sim\infty)}$  は 4.04 $\mu$ g eq.・hr/mL であった。

雄性ラットに $^{14}\text{C}$ タミバロテン 0.04mg/kg を単回静脈内投与した際、血漿中放射能濃度は投与後 5 分に 53.37ng eq./mL を示した後、30 分まで  $t_{1/2}$  0.40 時間、その後  $t_{1/2}$  4.7 時間で二相性に消失した。 $AUC_{(0\sim\infty)}$  は 0.159  $\mu$ g eq.・hr/mL であった。

## ②反復投与（添付資料へー5）

雄性ラットに $^{14}\text{C}$ タミバロテン 0.4mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した際、投与後 24 時間における血漿中放射能濃度は、1 回投与後は 11.69ng eq./mL であり、その後投与回数の増加にともなって緩やかに上昇する傾向を示し、7 回投与後は 16.01ng eq./mL を示した。7 回投与後の血漿中放射能濃度は投与後 2.0 時間に  $C_{\max}$  142.47ng eq./mL を示した後、24 時間まで  $t_{1/2}$  6.8 時間、48 時間以降は  $t_{1/2}$  46 時間で二相性に消失した。また、 $AUC_{(0\sim\infty)}$  は 2.27 $\mu$ g eq.・hr/mL であった。

## 2) 分布

### ①組織内放射能濃度（添付資料へー3、5）

雄性ラットに $^{14}\text{C}$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際の投与後 1、24、72 及び 168 時間の組織内放射能濃度は、白色脂肪、皮膚、盲腸及び結腸を除き、投与後 1 時間に最高値を示した。投与後 1 時間において肝臓では血漿中放射能濃度の 12.38 倍、副腎、小腸、腎臓、十二指腸、胃、食道、ハーダー腺、褐色脂肪の順で高く、血漿中濃度の 4.33～1.42 倍の放射能が認められ、その他の組織はいずれも血漿より低いほぼ同程度であった。投与後 24 時間以降、各組織に移行した放射能は経時的に減少し、気管、副腎、精巣上体、腸管膜リンパ節及び白色脂肪は  $t_{1/2}$  3.0～4.4 日、その他の組織では  $t_{1/2}$  2.9 日以下であった。

雄性ラットに $^{14}\text{C}$ タミバロテン 0.4mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。7 回投与後 1、24、72 及び 168 時間の組織内放射能濃度は、盲腸を除き、投与後 1 時間に最高値を示した。投与後 1 時間において、肝臓では血漿中放射能濃度の 17.20 倍、小腸、副腎、腎臓、十二指腸、褐色脂肪、皮膚、胃、白色脂肪、ハーダー腺、食道、腸管膜リンパ節、甲状腺、膵臓の順で高く、血漿中放射能濃度の 6.97～1.46 倍の放射能が認められた。その他の組織は、いずれも血漿より低いほぼ同程度の放射能濃度であった。7 回投与後 24 時間以降、各組織に移行した放射能は骨髄、副腎、精巣上体、食道、皮膚、腸管膜リンパ節及び大動脈では  $t_{1/2}$  19～7.4 日、その他の組織はいずれも  $t_{1/2}$  6.6 日以下であった。

### ②全身オートラジオグラフィー（添付資料へー4）

妊娠 13 日目のラットに $^{14}\text{C}$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、投与後 1 時間では陰核腺、卵巣で母体血液より高い放射能が認められ、乳腺、子宮、胎膜、胎盤では母体血液とほぼ同程度の放射能が認められた。母体組織では肝臓、副腎、腎臓、心臓、肺に母体血液より高い放射能が認められ、脳では母体血液より低い放射能が認められた。一方、胎児及び卵黄嚢液の放射能はほとんど認められなかった。また、投与後 24 時間の陰核腺では投与後 1 時間より高い放射能が認められ、胎膜、乳腺では投与後 1 時間とほぼ同程度であった。卵巣、子宮、胎盤、卵黄嚢液及び胎児の放射能はこの時点で痕跡程度であった。母体組織では肝臓、副腎、腎臓の放射能はいずれも投与後 1 時間よりも低く、

心臓、肺、大脳では痕跡程度であった。さらに、投与後 48 時間では陰核腺に投与後 1 時間とほぼ同程度の放射能が認められ、乳腺は投与後 24 時間より低い放射能が認められた。しかし、胎膜、卵巣、子宮、卵黄囊液、胎児には放射能は認められないか極めて低いものであった。母体組織では肝臓、副腎の放射能は投与後 24 時間より低下し、肺、腎臓、心臓の放射能は痕跡程度で、大脳では検出できなかった。

妊娠 18 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、投与後 1 時間では、陰核腺、卵巣、乳腺で母体血液より高い放射能が認められ、卵黄囊、胎盤、子宮、胎膜では母体血液とほぼ同程度かやや高い放射能が認められた。胎児については胎児肝臓で母体血液より低い放射能が認められ、その他の部位の放射能は極めて低いものであり、羊水にはこの時点において放射能は認められなかった。母体組織では肝臓、副腎、腎臓、肺、心臓で母体血液より高い放射能が認められ、大脳では低かった。また、投与後 24 時間では陰核腺で投与後 1 時間とほぼ同程度の高い放射能が認められ、乳腺で極めて低い放射能が認められた。卵巣、胎盤、胎膜、胎児、羊水ではこの時点において放射能は認められないか極めて低いものであった。投与後 24 時間の母体組織中の肝臓、副腎の放射能は投与後 1 時間の時点より低く、心臓、肺の放射能は極めて低く、大脳では検出できなかった。さらに、投与後 48 時間では陰核腺、乳腺で投与後 1 時間とほぼ同程度の放射能が認められ、胎児消化管内容物にも乳腺とほぼ同程度の放射能が認められた。卵巣、胎盤、胎児肝臓の放射能は極めて低いものであり、胎膜、羊水では放射能は認められなかった。母体組織では肝臓、肺、副腎にいずれも投与後 24 時間とほぼ同程度かやや低い放射能が認められた。

#### ③胎盤通過性（添付資料へー4）

妊娠 13 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際の組織内放射能濃度は、投与後 1 時間では卵巣及び乳腺にそれぞれ母体血漿中放射能濃度の 2.70 倍及び 2.05 倍であり、胎盤、子宮及び胎膜の放射能濃度は母体血漿の 0.85～0.72 倍であった。しかし胎児及び卵黄囊液の放射能は母体血漿のそれぞれ 0.20 及び 0.02 倍であった。その後、これらの組織に移行した放射能は経時的に減少し、投与後 48 時間では乳腺に最高値の 0.46 倍の放射能が認められたほかは、いずれも最高値の 0.11 倍以下又は検出限界未満となった。

妊娠 18 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際の組織内放射能濃度は、投与後 1 時間では卵巣及び乳腺にそれぞれ母体血漿中濃度の 1.78 及び 1.49 倍であった。胎盤、子宮及び胎児肝臓では母体血漿中濃度の 0.81～0.42 倍であったが、胎児肝臓を除く胎児の各組織、胎児（全身）、胎膜及び羊水はこの時点で、母体血漿中濃度の 0.23～0.02 倍であった。乳腺、羊水、胎児血液及び胎児消化管を除く他の組織に移行した放射能は経時的に減少したが、胎児消化管は経時的に濃度が上昇し、投与後 48 時間に最高値に達した。また、羊水、乳腺及び胎児血液はともに投与後 24 時間に最高値に達し、48 時間にはそれぞれ最高値の 0.91、0.62 及び 0.42 倍となった。

#### ④血漿蛋白結合

雄性ラット、雄性イヌ及びヒト（男性）血漿を用いて $[^{14}\text{C}]$ タミバロテンの血漿蛋白結合率を測定した *in vitro* 試験成績（Arzneim-Forsch/Drug Res 47: 259-269, 1997）が、参考資料として提出された。

血漿蛋白に対するタミバロテンの結合率はいずれの種においても 98.7%以上であり、イヌ及びヒト血清蛋白成分との結合については、主としてアルブミンと結合することが判明した。また、タミバロテンのアルブミンへの結合サイトを検討する目的で、アルブミン結合サイトの置換薬であるジアゼパム（サイトⅠ）1 及び 1.8mmol/L、ジギトキシン（サイトⅡ）1 及び 1.8mmol/L 又はワルファリン（サイトⅢ）1 及び 1.8mmol/L をヒト血清アルブミンに添加し、タミバロテンの蛋白結合率を測定した結果、いずれの薬物もタミバロテンの蛋白結合率に影響を示さなかった。

#### ⑤血球移行（添付資料へー3、6、5）

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、放射能の血球移行率は、投与後 1、24 及び 72 時間でそれぞれ 12.9、28.8 及び 48.9%と経時的に上昇したことから、血球に移行した  $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン由来の放射能の消失は、血漿より緩慢となると申請者は考察している。

雄性イヌに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、放射能の血球移行率は、投与後 15 分から 72 時間までに 12.0~27.1%の範囲で推移した。

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した際、放射能の血球移行率は、7 回投与後 1 時間に 28.8%を示した後、経時的に上昇し、24、72 及び 168 時間ではそれぞれ 61.9、83.2 及び 91.6%を示した。

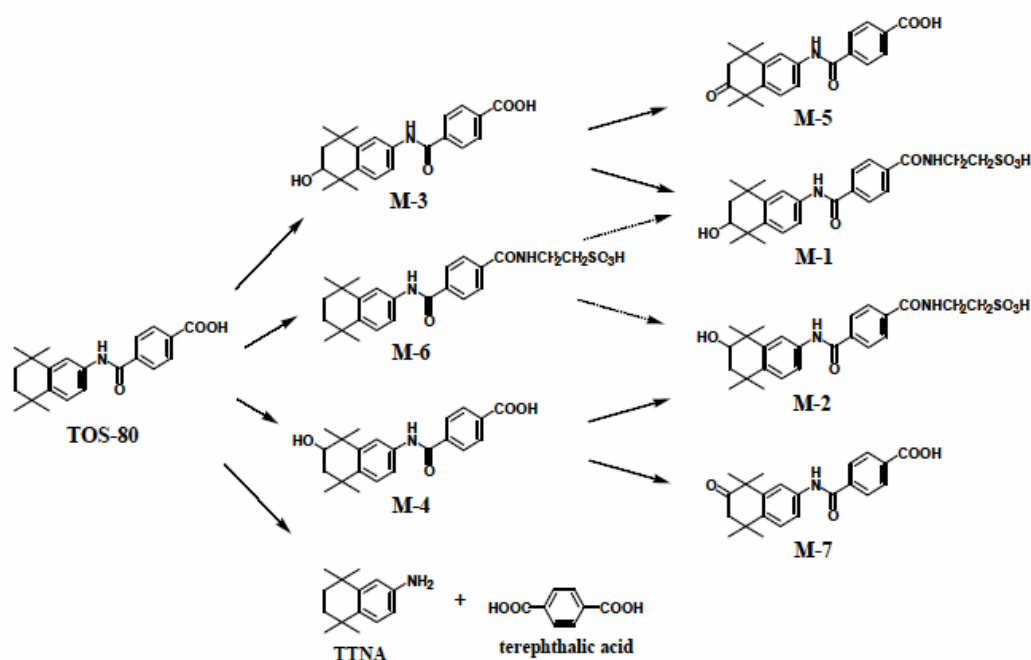
### 3) 代謝

タミバロテンの代謝物を検索する目的で、 $[^{14}\text{C}]$ タミバロテンをラット及びイヌに単回経口投与したときの、血漿、尿及び糞について、また、ラットについては胆汁についても高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により検討した。

#### ①推定代謝経路

$[^{14}\text{C}]$ タミバロテンを静脈内投与したラットの尿及び胆汁について、薄層クロマトグラフィー又は HPLC による分離を行い、マススペクトロメトリー（MS）及び NMR 分析により、6-hydroxy-タミバロテン（M-3）、7-hydroxy-タミバロテン（M-4）及びそれらの taurine 抱合体（M-1、M-2）、タミバロテンの taurine 抱合体（M-6）、6-oxo-タミバロテン（M-5）等、6 種の代謝物を単離同定した。また、代謝物の一つであると推定される 7-oxo-タミバロテン（M-7）を合成し、これら 7 種の代謝物の生成と、タミバロテンのアミン体とテレフタル酸への分解について、ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテンを皮下投与した後の薬物動態を検討した試験成績（Arzneim-Forsch/Drug Res 47: 59-69, 1997、Arzneim-Forsch/Drug Res 47: 201-208, 1997）を参考に、タミバロテンの代謝経路を推定した（図へー1）。

なお、雄性イヌの尿中にみられた DU-1 について、投与後 24 時間までに排泄された尿を前処理した後、LC/MS を測定したが、明確なイオンピークは検出されず、分子量推定には至らなかった。また、DU-1 を含めて構造未知の代謝物が 10 種以上確認されたが、構造決定には至らなかった。



図へー1 ラット及びイヌにおけるタミバロテンの推定代謝経路

## ②血漿中代謝物（添付資料へー8）

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、投与後 1 時間の血漿中には未変化体（血漿中放射能の 76.1%）が認められたほか、未知代謝物 RP1（3.5%）及び RP2（4.7%）が認められた。

雄性イヌに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、投与後 2 時間の血漿中には未変化体（血漿中放射能の 96.6%）のほか、M-5（0.1%）が認められた。

## ③尿中代謝物（添付資料へー8）

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、投与後 48 時間までに排泄された尿中には未変化体は認められず、M-5（尿中放射能の 4.1%）、M-4（2.5%）、M-3（1.9%）のほか、未知代謝物 RU1（27.9%）及び RU2（3.7%）が認められた。

雄性イヌに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、投与後 48 時間までに排泄された尿中には未変化体（尿中放射能の 1.8%）、M-5（27.4%）、M-4（12.0%）、M-3（10.9%）、M-7（2.0%）のほか、未知代謝物 DU1（9.4%）が認められた。

## ④糞中代謝物（添付資料へー8）

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、投与後 48 時間までに排泄された糞中には未変化体（糞中放射能の 42.9%）、M-3（6.3%）、M-6（5.3%）、M-4（2.7%）のほか、未知代謝物 RF1（5.8%）及び RF2（4.9%）が認められた。

雄性イヌに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、投与後 48 時間までに排泄された糞中には未変化体（糞中放射能の 42.8%）、M-3（14.8%）、M-5（12.1%）、

M-4 (5.1%)、M-7 (0.9%)、M-6 (0.7%) 及び未知代謝物 DF1 (2.1%) が認められた。

#### ⑤胆汁中代謝物 (添付資料へー8)

雄性ラットに<sup>14</sup>C]タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、投与後 24 時間までに胆汁中には未変化体 (胆汁中放射能の 1.8%)、M-6 (19.3%)、M-1 (5.4%)、TTNA (3.8%)、M-4 (1.8%)、M-5 (1.8%)、M-3 (1.8%)、M-2 (1.5%) 及び未知代謝物として RB1 (9.0%)、RB3 (5.7%)、RB2 (2.8%)、RB4 (1.0%) が認められた。

#### ⑥代謝に関与するヒト P450 分子種の推定及び酵素阻害作用 (添付資料へー7)

ヒト P450 発現系マイクロゾーム (CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C9\*1、2C9\*2、2C19、2D6\*1、2E1、3A4) を用い、タミバロテンの代謝に関与する分子種の推定を行った結果、CYP3A4 において代謝物 M-3 (5.8%) 及び M-4 (0.9%) の生成が認められ、他の分子種においては代謝物の生成は認められなかった。また、ヒト肝マイクロゾーム及び各 P450 分子種特異的阻害剤を用い、タミバロテンの代謝に関与する分子種の推定を行った結果、CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾールはヒト肝マイクロゾームによる代謝物 M-3 及び M-5 の生成を阻害したが、他の P450 分子種特異的阻害剤添加ではタミバロテンの代謝に対する阻害作用は僅かに認められただけであった (特異的阻害剤非添加時をコントロール値として 1.0~1.4 倍)。以上の結果から、タミバロテンの代謝に関与する分子種は主に CYP3A4 であることが示唆された。

タミバロテンのヒト P450 に対する酵素阻害作用について検討したところ、タミバロテンの濃度が 1 及び 10µmol/L ではいずれの分子種においても阻害は認められなかった。100µmol/L において、CYP2C8/9、CYP2C19 及び CYP3A4 ではそれぞれ 20.7、14.8 及び 31.0%の阻害作用が認められたが、その他の分子種について阻害作用は認められなかった。

## 4) 排泄

### ①尿中及び糞中排泄 (添付資料へー3、6、5)

雄性ラットに<sup>14</sup>C]タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、尿中には投与後 8、24 及び 168 時間までにそれぞれ投与量の 3.8、9.6 及び 11.9%の放射能が排泄され、糞中には投与後 24、48 及び 168 時間までにそれぞれ投与量の 66.7、82.7 及び 86.4%の放射能が排泄された。投与後 168 時間までの尿及び糞中総排泄率は投与量の 98.3%であり、この時点の体内には投与量の 1.7%の放射能が認められた。

雄性イヌに<sup>14</sup>C]タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、尿中には投与後 24、48 及び 168 時間までにそれぞれ投与量の 1.3、1.6 及び 1.7%の放射能が排泄され、糞中には投与後 24、48、72 及び 168 時間までにそれぞれ投与量の 67.7、92.9、98.5 及び 99.7%の放射能が排泄された。投与後 168 時間までの尿、糞中総排泄率は投与量の 101.4%であり、投与後 168 時間におけるケージ洗浄液中放射能残存率は投与量の 0.0%であった。

雄性ラットに<sup>14</sup>C]タミバロテン 0.4mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した際、各回投与後 24 時間における尿及び糞中への排泄量はそれぞれ 1 回目及び 3 回目投与以降にほぼ一定となり、1 回目投与後 24 時間からの尿中には累積投与量の 10.3~10.9%、3 回目投与後 24 時間からの糞中には累積投与量の 83.7~86.5%の放射能がそれぞれ排泄され



た。また、7 回目投与後 168 時間までの尿及び糞中にはそれぞれ累積投与量の 11.1 及び 89.9%の放射能が排泄され、7 回目投与後 168 時間までの尿及び糞中総排泄率は累積投与量の 101.0%であった。この時点の体内には累積投与量の 1.1%の放射能が認められた。

#### ②胆汁中排泄及び腸肝循環（添付資料へー3）

胆管カニューレを施した雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、胆汁中には投与後 8、24 及び 48 時間までにそれぞれ投与量の 16.4、44.8 及び 53.7%の放射能が排泄され、同時に採取した尿及び糞中には投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 3.4 及び 37.3%の放射能が排泄された。また、この時点の消化管内容物中には投与量の 3.9%、消化管内容物を除く体内には投与量の 3.0%の放射能が認められた。

胆管カニューレを施した雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与し、投与後 24 時間までに採取した胆汁の一部を、別の胆管カニューレを施した雄性ラットの十二指腸内にタミバロテンとして 3.548 $\mu\text{g/kg}$  の用量で注入した際、胆汁中には注入後 48 時間までに注入量の 43.3%の放射能が排泄された。同時に採取した尿及び糞中には投与後 48 時間までにそれぞれ注入量の 6.9 及び 37.8%の放射能が排出され、この時点の体内には放射能は認められなかったことから、 $[^{14}\text{C}]$ タミバロテンを単回経口投与時に胆汁中に排泄された放射能は、その約 50%が再吸収されるものと申請者は考察している。

#### ③乳汁移行性（添付資料へー4）

分娩後 10～11 日目の哺育中ラットに $[^{14}\text{C}]$ タミバロテン 0.4mg/kg を単回経口投与した際、乳汁中放射能濃度は投与後 12 時間に  $C_{\text{max}}$  1261.80ng eq./mL に達した後、24 時間以降は  $t_{1/2}$  14 時間で消失した。同時に測定した血漿中放射能濃度は投与後 0.75 時間に  $C_{\text{max}}$  97.41ng eq./mL を示した後、24 時間までは  $t_{1/2}$  6.2 時間、その後 72 時間まで  $t_{1/2}$  21 時間で消失した。乳汁中放射能濃度は測定したいずれの時点においても血漿中より高濃度で推移したが、24 時間以降の消失は血漿に比べて速やかであった。

### ヒトにおける試験成績

#### 1) 患者における薬物動態（添付資料トー2、3）

後期第Ⅱ相試験の急性前骨髄球性白血病（APL）患者のうち、薬物動態（PK）の検討について同意が得られた 11 例（男性：6 例、女性：5 例、平均年齢 42 歳）を対象に、後期第Ⅱ相試験の開始前日及び後期第Ⅱ相試験終了の翌日に PK 試験を実施した。

後期第Ⅱ相試験の開始前日（プレ PK）の投与量は本剤 1.5、3.0 又は 4.5mg/m<sup>2</sup> とし、朝 1 回投与した。後期第Ⅱ相試験の終了翌日（ポスト PK）は臨床投与量の朝服用分（1 回服用分）を投与した。プレ PK の症例数は 1.5mg/m<sup>2</sup> が 4 例、3.0mg/m<sup>2</sup> が 4 例、4.5mg/m<sup>2</sup> が 3 例であり、ポスト PK では 4.5mg/m<sup>2</sup> が 5 例、6.0mg/m<sup>2</sup> が 2 例、7.5mg/m<sup>2</sup> が 4 例であった。タミバロテンの血漿中濃度、 $T_{\text{max}}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $C_{\text{max}}$  及び AUC を表へー1 に示した。

表へー1 本剤投与後の薬物動態パラメータ

| 症 例      | 投与日  | 投与量<br>mg/body | 投与量<br>mg/m <sup>2</sup> | Cmax<br>ng/mL | AUC<br>ng・hr/mL | Tmax<br>(h) | t1/2<br>(h) |
|----------|------|----------------|--------------------------|---------------|-----------------|-------------|-------------|
| 0-00-01* | Pre  | 4              | 2.5                      | 48.08         | 327.68          | 2           | 6.33        |
|          | Post | 8              | 4.9                      | 100.09        | 672.04          | 2           | 5.27        |
| 0-00-02* | Pre  | 2              | 1.0                      | 16.68         | 78.41           | 2           | 2.75        |

|          |      |    |     |        |         |   |      |
|----------|------|----|-----|--------|---------|---|------|
|          | Post | 6  | 2.9 | 45.06  | —       | 4 | —    |
| 0-00-03* | Pre  | 2  | 1.2 | 21.92  | 212.98  | 4 | 5.14 |
|          | Post | 6  | 3.5 | 75.08  | 624.67  | 4 | 4.37 |
| 0-00-04* | Pre  | 6  | 3.3 | 44.24  | 258.39  | 2 | 2.93 |
|          | Post | 6  | 3.4 | 79.62  | 477.26  | 2 | 7.43 |
| 0-00-05* | Pre  | 4  | 2.5 | 63.38  | 313.13  | 2 | 2.75 |
|          | Post | 10 | 6.4 | 199.20 | 1007.69 | 2 | 5.62 |
| 0-00-06* | Pre  | 4  | 2.2 | 23.14  | —       | 2 | —    |
|          | Post | 6  | 3.3 | 44.74  | 314.06  | 2 | 2.77 |
| 0-00-07* | Pre  | 2  | 1.4 | 18.45  | 106.12  | 4 | 2.28 |
|          | Post | 8  | 5.6 | 84.60  | —       | 4 | —    |
| 0-00-08* | Pre  | 6  | 3.6 | 54.47  | 480.56  | 4 | 4.02 |
|          | Post | 10 | 6.1 | 161.10 | 1446.35 | 4 | 4.32 |
| 0-00-09* | Pre  | 6  | 4.2 | 80.21  | 417.55  | 4 | 4.16 |
|          | Post | 6  | 4.2 | 92.53  | 425.44  | 4 | 2.11 |
| 0-00-10* | Pre  | 6  | 3.0 | 60.98  | 392.67  | 2 | 3.77 |
|          | Post | 10 | 5.1 | 88.02  | 675.17  | 2 | 4.24 |
| 0-00-11* | Pre  | 2  | 1.1 | 15.02  | 115.96  | 5 | 3.60 |
|          | Post | 10 | 5.7 | 118.80 | 723.57  | 2 | 4.49 |

プレ PK のタミバロテン血漿中濃度より用量相関性が認められた。プレ PK とポスト PK の投与量が同じ症例（識別コード 0-00-04\*、0-00-09\*）の  $C_{max}$  及び AUC を比較したところ、ポスト PK の方がプレ PK より  $C_{max}$  は 1.15～1.80 倍及び AUC は 1.02～1.85 倍高かったことから、タミバロテンは連続投与においても血中濃度は低下しないと申請者は考察している。

## （2）機構における審査の概要

### 1) バイオアベイラビリティ（BA）について

機構は、非臨床試験における本薬の BA について説明を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

雄性ラットに $[^{14}C]$ タミバロテンを単回経口投与（0.4mg/kg）又は単回静脈内投与（0.04mg/kg）した際の放射能濃度の  $AUC_{(0\sim\infty)}$ は、それぞれ 1.06 又は 0.159 $\mu g \cdot eq \cdot hr/mL$ であったことから（へ.1.（1）吸収の項 参照）、本薬の見かけの吸収率は 67%と計算される。また、雄性ラットにおける単回経口投与後 1 時間の血漿中未変化体の割合は、血漿中放射能の 76.1%を占めることが確認されていることより（へ項（1）3）代謝 参照）、ラットにおける BA は最大でも 50%程度と判断している。

機構は、ラットにおいて胆汁中排泄された $[^{14}C]$ タミバロテン由来の放射能のうち、約 50%は腸肝循環されることを踏まえると（へ項（1）4）排泄 参照）、ラットにおける BA の最大値は 50%より低くなるものと考えているが、申請者の回答については概ね了承した。

### 2) 本薬の線形性、薬物動態に影響を及ぼす因子及び残留性について

機構は、非臨床試験及び臨床試験成績から、本薬の薬物動態の線形性の有無について考察するよう求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

プレ PK 試験における相関性を、回帰直線式による直線性、相関係数及び分散分析法 (ANOVA 法) で検討した結果、「投与量- $C_{max}$ 」及び「投与量-AUC」において相関性が認められたことから、ヒトにおける本薬の動態は  $1.0\sim 4.2\text{mg/m}^2$  の用量範囲において線形性を示すものとする。同様に、イヌ 39 週間反復投与試験の初回投与に関して検討した結果、イヌにおいても  $0.016\sim 0.4\text{mg/kg}$  の用量範囲において線形性が認められた。

$C_{max}$  及び AUC の投与量に対する直線回帰分析結果

|                  | 動態<br>パラメータ | n 数 | 回帰直線式     |         | 分散分析法       |          |
|------------------|-------------|-----|-----------|---------|-------------|----------|
|                  |             |     | 傾き        | 切片      | F 検定値       | P-値      |
| ヒト<br>(プレ<br>PK) | $C_{max}$   | 11  | 18.4616   | -3.0393 | 34.991074   | 0.000225 |
|                  | AUC         | 10  | 108.0919  | 13.0862 | 29.939986   | 0.000593 |
| イヌ<br>(雄)        | $C_{max}$   | 3   | 833.1401  | -9.4125 | 2199.223420 | 0.013573 |
|                  | AUC         | 3   | 7078.9063 | 1.4875  | 1232.703046 | 0.018127 |

相関係数 0.9 以上

機構は、ヒトにおいて本薬が  $1.0\sim 4.2\text{mg/m}^2$  の範囲で線形性を示すとの申請者の回答を受け、PK 試験の対象となった 11 例のプレ及びポスト PK における薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、AUC 等) を投与量 ( $\text{mg/m}^2$ ) で補正し、体格差、年齢、性別等の薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子について考察するよう求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

プレ及びポスト PK における  $C_{max}$ 、AUC 等を投与量で補正し、年齢、性別、身長及び体重による影響について共分散分析にて検討した。

$C_{max}$  及び AUC と投与量については、相関係数 ( $\gamma=0.883\sim 0.963$ ) が大きく、投与量に依存していた。また、 $C_{max}$  及び AUC と各投与時期 (プレ及びポスト PK) における年齢、性別、身長及び体重には、いずれも有意差は認められず、影響のないことが示唆された。一方、トラフ値と投与量については、相関係数 ( $\gamma=0.730\sim 0.851$ ) が  $C_{max}$  及び AUC に比べ小さくなったが、これは  $C_{max}$  に比べトラフ値が小さいために相対的に誤差が大きくなったことが要因と考える。また、トラフ値と各投与時期 (プレ及びポスト PK) における年齢、性別及び体重については、有意差は認められなかった。さらに、トラフ値と身長の解析結果より、身長には有意差が認められなかったが、投与時期 (プレ及びポスト PK) について有意差が認められた。しかし、 $C_{max}$  及び AUC と身長との解析において投与時期 (プレ及びポスト PK) の影響が認められないこと、トラフ値と年齢、性別及び体重との解析において投与時期 (プレ及びポスト PK) の影響が認められないことから、投与時期 (プレ及びポスト PK) がトラフ値に及ぼす影響は少ないと考える。したがって、トラフ値においても年齢、性別、身長及び体重による影響は殆どないことが示唆された。

機構は、PK パラメータと影響を及ぼす可能性のある因子の解析結果について申請者は回答しているものと思われるが、解析症例数が少なく、統計的に有意差が認められなかったことを理由として、体重、年齢等の要因は本剤の PK パラメータに影響を及ぼさないと結論づけることは適切ではないと考える。しかし、提出された資料からは、年齢、性別又

は体格差と PK パラメータとの間に明確な関係は認められていないと判断した。ただし、本薬は安全域がほぼ存在しないと考えられる薬剤であるにも関わらず、現時点の患者での PK データは 11 例のみであることから、本薬の PK パラメータに及ぼす体重、年齢等の因子の影響の詳細については、市販後においてもさらに情報収集していく必要があると機構は考える。この点については、専門協議で議論したいと考えている。

また、機構は、非臨床試験において 7 日間反復投与時の血漿中放射能濃度のトラフ値は漸増していることから、臨床最大投与期間（56 日）において薬剤の蓄積性に基づく安全性上の懸念はないか、トラフ値及び AUC の蓄積率を示した上で説明するよう求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

プレ PK でのトラフ値が測定できた 5 例のうち、ポスト PK でのトラフ値が測定できた 3 例について投与量で補正して蓄積率を算出した結果、 $134.5\% \pm 59.7$ （平均値±標準偏差）であった。また、AUC については、プレ PK とポスト PK での投与量が同一であった 2 例以外はポスト PK での投与量が増加しているため、投与量で補正し蓄積率を算出した結果、 $126.4\% \pm 33.5$  で蓄積性が認められた。なお、投与期間が臨床最大投与期間であった 3 例の蓄積率は  $138.6\% \pm 21.0$  で、全例の平均値より少し高かった。

しかしながら、臨床試験で発現した副作用は、本薬の蓄積性による影響が少ないと思われる早い時期に発現している症例が多いことから、蓄積率との関連性は少ないと思われる。また、臨床最大投与期間の症例と他の症例の副作用を比較しても蓄積性との関連性は特に見当たらない。以上のことから、本薬の蓄積性による安全性への懸念は少ないと考える。

機構は、本薬の薬物動態に及ぼす体重、年齢等の因子の影響に加えて、反復投与時の薬物動態プロファイルは十分に明らかになっていないことから、本薬の有効性及び安全性を確保する上で承認後にも更なるヒトにおける薬物動態の検討は必要であるとする。

さらに、機構は、雄性ラットにおいて放射能の血球移行率は経時的に上昇していることを踏まえ、ヒトにおいて本薬の血球への蓄積性の有無について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

本薬のヒトにおける血球蓄積性の有無について、雄性イヌ及び雄性ラットの *in vivo* 血球移行率、血漿中代謝物分析及び *in vitro* での本薬の代謝に関するヒト P450 分子種に関する検討結果から考察した。

雄性ラットにおいて経時的に血球移行率の上昇が認められている。これに関して、次式によりラット及びイヌの血球中放射能濃度を算出し、考察する。

$$\text{血球中放射能濃度} = \text{血液中放射能濃度} \times \text{血球移行率} (\%) / \text{ヘマトクリット値}$$

イヌ、ラットともに血液、血漿、血球中放射能濃度のいずれについても、単回投与において経時的に放射能濃度が消失していることから、本薬由来の放射能が血球中に蓄積されることはないと推察された。また、単回投与時の血球中放射能濃度を基に 24 時間間隔で反復投与した際の蓄積性を予測したところ、蓄積係数（蓄積係数  $= 1/(1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})$ ）は 1.9 であった。

次に、ラットに反復投与した際の血球中放射能濃度を単回投与時と同様に求め、（反復最

終回投与後 24 時間の濃度) / (単回投与後 24 時間の濃度) により反復投与時の蓄積率を算出した。一般的に、蓄積率が 3 以上である場合、又は単回投与時の薬物動態から算出される蓄積係数より大きな値となった場合には、蓄積性について考慮する必要があると考えられている (薬物動態 11: 147-159, 1996)。本薬の反復投与時における蓄積率は  $26.37/5.97 = 4.4$  で、単回投与時に予測された蓄積係数 1.9 の 2.3 倍の値を示した。したがって、反復投与時の蓄積性について考慮する必要性が示唆された。

この反復投与時における蓄積性の原因についてラットとイヌの血漿中代謝物を比較して検討した。ラットとイヌの血球移行率を比較すると、イヌ<ラットであった。投与後初期の血漿中放射能の比較を行った結果、イヌでは本薬 (未変化体) 以外の放射能が占める割合は 2.2%であったのに対し、ラットでは未変化体以外の放射能が占める割合は 22.3%であった。これらの結果から、血球移行率の上昇には代謝物の存在が関与していると考えられ、代謝物の血球移行性は未変化体よりも高いことが推察された。ヒトの体内での血液中代謝プロファイルは不明であるが、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝プロファイルの検討結果からは、ヒトでは代謝物がいくつか生成することが示唆された。非臨床試験で認められた現象は、ヒトでも同様に認められるものと推察され、代謝物の占める割合が多くなれば血球移行率は高くなるものと推察される。これまでにヒトでの *in vivo*、*in vitro* における血球移行性に関する検討は行われておらず、その程度については言及できないが、ヒトにおいて血球移行率が高くなったとしても、動物試験で示したように血球中濃度は経時的に減少し、体内から排泄されていくものと考えられる。さらに、ラットの反復投与時のように蓄積性が示唆された場合においても、すでに実施されている各種毒性試験において血液 (血球) に関する毒性所見が認められていないことから、人体に及ぼす影響は少ないものと推察される。

機構は、これまでに実施された臨床試験成績及び毒性試験成績からは、血球に移行した本薬又は代謝物に起因する毒性所見は認められていないものの、ヒトにおける血球移行性に関する検討及び代謝物の薬物動態に関する検討は実施されていない。したがって、本薬の血球移行率が上昇した場合の安全性について議論できる十分な試験成績は得られていないと判断した。本薬又は代謝物の血球からの消失が遅いことに起因する血液又は血球に関する影響については、市販後に十分注意する必要があると考え、添付文書中にその旨を記載するように指示した。

機構は、本薬の残留が認められる組織について、毒性試験成績又は臨床試験成績を基に、安全性の観点から懸念される点はないか、説明を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

ラットを用いた本薬の動態試験において皮膚、精巣上体、白色脂肪及び褐色脂肪からの排泄が他の組織よりも遅い傾向が認められている。また、毒性試験においては皮膚、精巣及び精巣上体に対する毒性所見が認められており、臨床試験においても皮膚に対する所見や総コレステロール及びトリグリセリドの上昇等、脂質代謝の異常を示唆する所見が認められている。毒性試験及び臨床試験で認められたこれらの所見の多くは、休薬することにより消失又は改善傾向を示す可逆的な所見であるが、毒性試験で認められた精巣及び精巣上体に対する所見は、改善傾向が認められるものの、精子形成には至らず、無精子症等の

不妊症になる可能性が考えられる。これらのことから、添付文書では本薬を投与することにより精子形成能に異常を与える可能性について注意を喚起している。また、糖尿病患者、肥満患者、アルコール中毒症患者又は脂質代謝異常患者等、高脂血症の素因がある患者には慎重投与を促す他、血中総コレステロール及びトリグリセリドの検査を行うことを添付文書に記載し、注意喚起している。

機構は、本薬は皮膚、精巣及び脂肪組織に蓄積する性質が動物で認められていることから、7日間を超える反復投与において各組織にどの程度蓄積するのかという情報は重要であると考え。また、本薬は精子形成能に対する作用に加え、催奇形性が示唆されていることから、男性患者の精子形成能に及ぼす影響、並びに女性患者へ投与終了後の避妊の必要性についても注意喚起する必要があると考え。本薬の体内残留性については動物を用いた更なる検討が市販後に必要であると考えている。加えて、ヒトでの体内残留性についての検討の必要性とその実施可能性については、専門協議での議論を踏まえ判断したい。

### ③代謝物の PK について

機構は、ヒトにおける代謝物の薬物動態を明らかにする必要性はないか、申請者の見解を求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

APL 患者の多くが合併症を有しているため種々の薬剤を併用して服用していること、また腎機能及び肝機能が正常でない場合も少なくないことから、APL 患者を薬物代謝の評価対象とした場合、薬物代謝について正確な情報が得られない可能性がある。また、本薬の催奇形性作用、精子抑制作用等を考慮すると、健康成人で臨床試験を実施することには安全性に問題があると考え。したがって、ヒトで本薬の代謝物の動態プロファイルを詳細に検討することは困難と考える。一方、非臨床試験のヒト P450 分子種発現系マイクロゾーム及びヒト肝マイクロゾームを用いた *in vitro* 試験、並びにイヌの薬物動態試験において、*in vitro* 試験とイヌの代謝物プロファイルに類似性が認められたことから、ヒトにおける代謝物の動態もイヌに類似していると推定し、ヒト代謝物の薬物動態はイヌの代謝物プロファイルから外挿できると判断している。以上のことから、ヒトでの代謝物の動態を新たに検討する必要性はないと考える。

機構は、臨床での本薬の代謝物に関する PK データがない中、*in vitro* 薬物代謝試験とイヌ薬物動態試験との比較から、ヒトとイヌにおける代謝物の動態の類似性を説明することは難しいと考える。本薬の代謝物は未変化体に比べ血球への移行性が高いと申請者は考察していることから、本薬の主な代謝酵素である CYP3A4 の誘導作用を有する薬剤との併用においては、代謝物の生成量の増加に伴う安全性について留意する必要性は否定できないと考える。市販後に薬物動態を検討する場合には、ヒトにおける代謝物の薬物動態についても検討する必要があると考える。市販後における薬物動態試験の必要性及び実施可能性について、専門協議での議論を踏まえ判断したい。

### ④CYP3A4 を介した相互作用について

機構は、本薬は CYP3A4 により代謝を受け、かつ CYP3A4 阻害作用を有することから、本薬の長期投与において CYP3A4 の飽和による曝露量の上昇等の懸念はないか、説明を

求めた。

申請者より、以下の回答がなされた。

*In vitro* 試験の結果より推定される CYP3A4 の阻害定数 ( $K_i$ ) は  $50\mu\text{mol/L}$  以上である。また、臨床試験成績より推定される肝臓中濃度 ( $C_{uHi\text{ max}}$ ) は  $0.025\mu\text{mol/L}$  程度であることから、 $K_i$  に対して  $C_{uHi\text{ max}}$  は充分小さく、また予測された AUC もしくは  $C_{ss}$  の上昇率は、ほぼ 1 であることから本薬の長期投与においても CYP3A4 の自己阻害 (飽和) に基づく曝露量の上昇は無視できるものとする。

機構は、肝細胞の CYP3A4 阻害作用に関する回答を概ね了承したが、ヒトにおける  $R_b$  値 (血液対血漿中濃度比) の推移が検討されておらず、 $C_{uHi\text{ max}}$  を示す付近の  $R_b$  値については不明であるため、曝露量の上昇率は  $R_b$  値を 1 と仮定して算出した場合より高くなる可能性があるとする。

また、機構は、本薬の消化管上皮細胞の CYP3A4 阻害作用を介した曝露量の上昇等の懸念はないか、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。

本薬を経口投与後の消化管上皮での未変化体濃度や本薬の全身クリアランスに占める消化管の代謝クリアランスの割合が明確ではないため、本薬の消化管上皮細胞の CYP3A4 阻害作用が、反復経口投与の曝露量に及ぼす影響を厳密に評価することは困難である。しかし、本薬  $10\text{mg/body}$  (5錠) を  $250\text{mL}$  の水を服用した場合、消化管上部での濃度はおよそ  $100\mu\text{mol/L}$  程度であると推測されることや肝臓の CYP3A4 に対する  $K_i$  値が  $50\mu\text{mol/L}$  以上であることを考慮し、以下の式にこれらの数値を代入すると、AUC の上昇は最大でもおよそ 3 倍と見積もられる。

$$\text{AUC}_i / \text{AUC}_o = 1 + (I / K_i)$$

$\text{AUC}_o$ : 阻害剤を併用しない場合の AUC、 $\text{AUC}_i$ : 阻害剤を併用した場合の AUC

$I$ : 小腸における阻害剤 (非結合型) 濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )、 $K_i$ : 阻害定数 ( $\mu\text{mol/L}$ )

実際には、本薬の代謝経路には CYP3A4 に依存しない反応も存在することから、AUC の増加率はさらに低くなると推察される。事実、臨床試験における PK 試験では、投与量で補正した反復投与後の曝露量 (AUC) の上昇 (ポスト PK/プレ PK) 率は、 $126.4\% \pm 33.5$  (平均値  $\pm$  標準偏差) が得られている。今回の PK 試験における AUC の上昇が消化管上皮細胞における CYP3A4 の阻害作用による影響も否定できないが、臨床試験において発現した本薬の副作用と AUC の上昇との間に関連性が少ないと思われることから、本薬の安全性への懸念は少ないと考える。

機構は、本薬は CYP3A4 の基質になると同時に、CYP3A4 の阻害作用を有することから、CYP3A4 を介した相互作用の発現に関して複雑な機序が想定される。また、プレ及びポスト PK 試験のトラフ値より算出した蓄積率は、特に投与期間が臨床最大投与期間であった症例において高値を示す傾向が認められているが、その原因については明らかではなく CYP3A4 を介した相互作用が一因となっている可能性は否定できない。したがって、副作用と曝露量との関連性に加えて、CYP3A4 を介した相互作用の発現については、慎重に見極める必要があり、今後も文献等を含め関連データを集積、整理していくように指

示した。

#### 5) 蛋白結合を介した相互作用について

機構は、本薬のヒトにおける蛋白結合率は 99%以上と高いことから、蛋白結合による相互作用のリスクについて薬物動態上の特性を加味して説明するよう求めた。

申請者は、本薬のヒトにおける血漿蛋白結合率は 99%以上、ヒト血清アルブミンへの結合率は 95.4%であり、血漿中における主な結合蛋白質は、アルブミンであると判断している。PK 試験結果から、血漿中薬物濃度の  $C_{max}$  は  $0.57\mu\text{mol/L}$  であり、血漿中のアルブミン量は  $600\mu\text{mol/L}$  程度であることから、血漿中薬物濃度の  $C_{max}$  と比較すると、約 1000 倍の非結合型アルブミンが存在する。したがって、本薬においては、投与後でもアルブミンに対する占有率が非常に低く、他の薬剤の併用時において本薬の非結合型分率が高まる可能性は低く、薬物相互作用は問題にはならないと考えると回答した。

機構は、本薬の副作用である総コレステロール、トリグリセリドの上昇に対して高脂血症治療剤が投与される可能性があること、また臨床試験ではベザフィブラートとの併用例（症例番号：0-00-12\*）において横紋筋融解症による死亡が認められていることを踏まえて、ベザフィブラート等の高脂血症治療剤の薬物動態に対する本薬の影響について、各薬剤の吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータをもとに考察するよう申請者に求めている。

#### 6) 食事の影響について

機構は、食事の影響について検討する必要はないか、申請者の見解を求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

レチノイド製剤の角化症治療剤エトレチナート（ ）は、牛乳又は高脂肪食との服用により吸収性が高まるとの報告（J Clin Pharmacol 25: 583-589, 1985、J Invest Dermatol 82: 636-640, 1984）があり、本薬はエトレチナートと同じ脂溶性の薬剤であることから、本薬の吸収性も高脂肪食との服用により高まることが予想される。本薬に起因する副作用は、本薬に特異的な所見ではなく、他のレチノイド製剤にも認められるもので、その多くはビタミン A 過剰症に起因する所見である。したがって、ビタミン A 過剰症に起因する副作用が発現した場合には速やかに対処できることから、医師による副作用のコントロールが可能であると考ええる。また、食事の影響によるリスクも、本薬の吸収性が食事により影響を受ける可能性を予め医師、患者等に啓発することにより、回避することができる。このように、本薬に起因する副作用が予測でき、速やかに対処することによって重篤化することを防止できること、さらに、高脂肪食との服用を避けるなど食事の質及びバランスに配慮することにより、本薬の吸収性を安定化することが可能であることから、医師の管理下で処方される本薬の安全性は担保できると考える。したがって、食事の影響について、新たに検討する必要はないと考えるが、添付文書に「脂溶性の類薬（エトレチナート）で牛乳または高脂肪食と服用すると吸収が増加することが報告されている」の記載を追加することとする。

機構は、類薬において牛乳又は高脂肪食との服用時の注意喚起がなされていることを踏まえ、食事内容について注意喚起する必要性は理解できるものの、類薬を参考に注意喚起することは、本薬の薬物動態に与える食事の影響を検討しない根拠とはならないと考える。



また、本薬の投与対象患者では食欲不振を示す例も認められ、空腹に近い状態で投与せざるを得ない症例も予想される。したがって、本薬の薬物動態に及ぼす食事内容の影響、並びに空腹時に投与された際の薬物動態について速やかに検討する必要があると考える。市販後における、食事の影響に関する検討方法については、専門協議での議論を踏まえ判断したい。

機構は、本薬の対象疾患は重篤であることから、リスク/ベネフィットを考慮し、反復投与時の曝露量の上昇等に留意しつつ慎重に投与する必要があると考える。また、APL患者を対象とした臨床薬物動態試験を、市販後速やかに実施する必要があると考えるが、市販後臨床試験の実施については、専門協議での議論を踏まえ判断したい。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

評価資料として、国内後期第Ⅱ相試験が提出された。

### (1) 提出された資料の概略

#### 1) 後期第Ⅱ相試験

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) の患者を対象に、本剤の寛解導入効果及び連続投与時の血中動態の検討を目的とした後期第Ⅱ相試験が、1999年8月から2001年10月までの間に、国内13施設において実施された(薬物動態に関してはへ項参照)。

用法・用量は、本剤1日6mg/m<sup>2</sup>を2回にわけて経口投与(朝・夕食後)とされた。投与期間は8週間とされ、完全寛解した場合にはその時点で治験終了とされた。2週間毎に骨髄穿刺が施行され、骨髄所見で改善傾向が認められた場合は1日量6mg/m<sup>2</sup>投与を継続し、骨髄所見で改善傾向が認められない場合は1日量9mg/m<sup>2</sup>、12mg/m<sup>2</sup>投与の順に増量された。また、有害事象発生時には1日量3mg/m<sup>2</sup>に減量とされた。実際の投与用量は、本剤1錠中にタミバロテンを2mg含有するため、体表面積あたりで計算したあとと近似値(偶数)を内服とした。朝・夕食後の投与量が同量でない場合は、朝食後の錠数を1錠多くするとされた。

本試験には、42例が登録され、同意撤回症例1例を除く41例が安全性解析対象とされた。有効性については、安全性解析対象から2例が脱落し(1例は選択基準の「緊急性を要する抗白血病療法を必要としない患者」に逸脱したため有効性解析対象から除外され、1例は選択基準の「末梢血中APL細胞が1,000/μLを超える症例の場合は、軽い化学療法を施行して1,000/μL以下であることを確認する」という規定に対し、APL細胞数が0/μLにもかかわらず、WBC上昇に対して化学療法を施行したため有効性解析対象から除外された。)、39例が有効性解析対象とされた。また、11例が薬物動態試験に参加した。

有効性評価対象の患者背景は、年齢28～75歳(平均値47.4歳)、性別は男性25例、女性14例、Performance Status (PS)は0が32例、1が7例、病期は、初発5例、再発34例(第1再発:21例、第2再発以降:13例)であった。再発34例のうち、トレチノイン抵抗性であった症例が9例、化学療法難反応性の症例が1例(本症例はトレチノインにも難反応性)であった(機構注:「トレチノイン抵抗性」の定義は照会中)。前治療歴は、初発の5例を除き、再発例全例(34例)でトレチノイン治療歴並びに化学

療法治療歴を有していた。本剤投与時の被験者が有していた合併症は、播種性血管内凝固症候群（DIC）20 件、高脂血症 12 件、感染症 11 件、消化器疾患 9 件、整形外科疾患 8 件、アレルギー 7 件、皮膚疾患 5 件、高血圧 3 件、頭痛・不眠・倦怠感 5 件、糖尿病 3 件、高尿酸血症 2 件、高カルシウム血症 1 件、低カリウム血症 1 件、眼科疾患 1 件、その他 17 件であった。なお、整形外科的疾患とは、右下顎骨切除 1 件、腰痛 2 件、左下肢捻挫 1 件、変形性膝関節症 1 件、変形性脊椎症 1 件、腰椎椎間板症 1 件、肩こり 1 件であった。また、眼科疾患とは白内障 1 件であった。

有効性評価は、以下の JALSG（Japan Adult Leukemia Study Group）の効果判定基準に従い判定された。

完全寛解（CR）：骨髓の芽球＋前骨髄球が 5 %未満、アウエル小体を有する芽球や前骨髄球なし。

骨髓に正常赤芽球系・顆粒球系・巨核球系を認める。

末梢血に芽球及び前骨髄球なし。

好中球 1,000/ $\mu$ L 以上かつ血小板 10 万/ $\mu$ L 以上。

部分寛解（PR）：骨髓の芽球＋前骨髄球が 5 %未満の時、末梢血成熟好中球 1,000/ $\mu$ L 未満または血小板 10 万/ $\mu$ L 未満、あるいは骨髓の芽球＋前骨髄球が 5%以上 25%未満の時、末梢血成熟好中球 1,000/ $\mu$ L かつ血小板 10 万/ $\mu$ L 以上で、その他の条件は完全寛解の条件を満たすもの。

無効（NC）：その他

安全性評価は、WHO の toxicity scale に従い、有害事象の重症度が判定された（Grade 3 以上を重度、Grade 2 を中等度、Grade 1 を軽度と判断）。有害事象名は、「医薬品副作用用語集（1996 年）」に読み替えた名称を記載し、本剤と因果関係を否定できない有害事象を副作用として扱った。

有効性評価対象 39 例のうち、本剤の投与を完了した症例は 29 例、中止した症例は 10 例であった。最終投与用量は、3mg/m<sup>2</sup> が 1 例、6mg/m<sup>2</sup> が 25 例、9mg/m<sup>2</sup> が 6 例、12mg/m<sup>2</sup> が 7 例であった。投与用量は、増量・減量がなく最終投薬まで 6mg/m<sup>2</sup> が投与された症例は 24 例（内、20 例が CR）、増量のみが行われた症例は 13 例（内 2 例が CR）、増量後減量が行われた症例が 1 例（症例番号 0-00-16\*\*：6→9→6mg/m<sup>2</sup>。効果は CR）、減量のみが行われた症例は 1 例（症例番号 0-00-14\*：6→3mg/m<sup>2</sup>。効果は CR）、であった。

本試験では CR 例は 24 例（61.5%：24/39）であった。24 例の CR 到達期間の中央値は 45 日（26～57 日）であった。完全寛解の 24 例の最終投与用量は、3mg/m<sup>2</sup> が 1 例、6mg/m<sup>2</sup> が 21 例、9mg/m<sup>2</sup> 及び 12 mg/m<sup>2</sup> が各 1 例であった。

|            | 計  | 完全寛解 | 部分寛解 | 無効 | 寛解率(%) |
|------------|----|------|------|----|--------|
| 初発例        | 5  | 3    |      | 2  | 60.0   |
| 再発例        | 21 | 17   | 1    | 3  | 81.0   |
| 初回         | 21 | 17   | 1    | 3  | 81.0   |
| 化学療法難反応例   | 1  |      |      | 1  | 0.0    |
| トレチノイン難反応例 | 1  |      |      | 1  | 0.0    |
| 2回以上       | 13 | 4    | 1    | 8  | 30.8   |

|     |                   |    |                 |    |    |    |      |      |
|-----|-------------------|----|-----------------|----|----|----|------|------|
|     | 化学療法難反応例          |    |                 | 0  |    |    |      | —    |
|     | トレチノイン難反応例        |    |                 | 8  | 2  |    | 6    | 25.0 |
|     | トレチ<br>ノイン<br>治療歴 | なし |                 | 0  |    |    |      | —    |
|     |                   | あり | R A症候群<br>の既往なし | 27 | 16 | 2  | 9    | 59.3 |
|     |                   |    | R A症候群<br>の既往あり | 7  | 5  |    | 2    | 71.4 |
|     |                   |    | 小 計             |    | 34 | 21 | 2    | 11   |
| 総 計 |                   |    | 39              | 24 | 2  | 13 | 61.5 |      |

有害事象は全例に認められた。

自他覚的有害事象については以下のとおりであった。

| 有害<br>事象名  | 因果<br>関係<br>不問 | 副作用 | 有害<br>事象名 | 因果<br>関係<br>不問 | 副作用 | 有害<br>事象名     | 因果<br>関係<br>不問 | 副作用  |
|------------|----------------|-----|-----------|----------------|-----|---------------|----------------|------|
| 咯血         | 1 件            | 1 件 | 口内乾燥      | 4 件            | 2 件 | 胸痛            | 4 件            | 1 件  |
| 紫斑         | 4 件            |     | 口唇乾燥      | 1 件            |     | 倦怠感           | 8 件            | 1 件  |
| 出血時間<br>延長 | 2 件            |     | 肛門周囲<br>炎 | 1 件            |     | 腫脹            | 1 件            | 1 件  |
| DIC        | 17 件           |     | 鼓腸放屁      | 1 件            |     | 前胸部痛          | 1 件            | 1 件  |
| 鼻出血        | 1 件            |     | 痔核        | 2 件            | 1 件 | 発熱            | 22 件           | 8 件  |
| 咽頭炎        | 8 件            | 1 件 | 痔出血       | 1 件            |     | ほてり           | 2 件            |      |
| 過呼吸        | 1 件            |     | 歯痛        | 2 件            |     | 汗疹            | 1 件            |      |
| 呼吸困難       | 1 件            | 1 件 | 歯肉炎       | 1 件            |     | 湿疹            | 4 件            | 3 件  |
| 縦隔洞炎       | 1 件            | 1 件 | 歯肉増生      | 1 件            |     | 蕁麻疹           | 1 件            |      |
| 咳          | 1 件            |     | 歯肉痛       | 1 件            |     | 水泡性皮疹         | 1 件            | 1 件  |
| 低酸素症       | 2 件            | 2 件 | しゃっくり     | 2 件            | 1 件 | 掻痒            | 2 件            | 2 件  |
| 肺炎         | 2 件            | 1 件 | 消化不良      | 2 件            | 1 件 | 皮膚乾燥          | 4 件            | 4 件  |
| 鼻炎         | 1 件            |     | 食欲不振      | 7 件            |     | 皮膚剥離          | 2 件            | 2 件  |
| 結膜炎        | 1 件            |     | 疼痛        | 3 件            | 2 件 | 皮膚変色          | 1 件            |      |
| 目の異常       | 1 件            |     | 粘膜疹       | 1 件            | 1 件 | 表皮剥離          | 1 件            | 1 件  |
| 月経異常       | 1 件            |     | 嘔気        | 9 件            | 2 件 | 発疹            | 28 件           | 21 件 |
| 月経困難       | 1 件            |     | 皮膚炎       | 1 件            | 1 件 | 毛包炎           | 4 件            | 3 件  |
| 高血圧        | 3 件            |     | 腹痛        | 6 件            | 1 件 | 末梢系浮腫         | 1 件            |      |
| 低血圧        | 1 件            |     | 便秘        | 2 件            | 1 件 | レチノイン酸<br>症候群 | 3 件            | 3 件  |
| 心悸高進       | 2 件            |     | 腎機能異<br>常 | 1 件            |     | 異常感覚          | 1 件            |      |
| 感染         | 1 件            | 1 件 | 尿潜血       | 12 件           | 2 件 | 知覚減退          | 2 件            | 1 件  |
| 上気道感<br>染  | 4 件            |     | 排尿困難      | 1 件            |     | めまい           | 2 件            |      |
| 敗血症        | 2 件            |     | 排尿障害      | 1 件            |     | 頭痛            | 17 件           | 3 件  |
| 膀胱炎        | 1 件            |     | 関節症       | 1 件            | 3 件 | リンパ節症         | 1 件            |      |
| 注射部位<br>炎症 | 6 件            |     | 関節痛       | 6 件            |     | 多汗            | 1 件            |      |
| う歯         | 1 件            |     | 筋肉痛       | 7 件            | 1 件 | 不眠            | 1 件            |      |

|     |     |     |      |      |      |        |     |     |
|-----|-----|-----|------|------|------|--------|-----|-----|
| 嘔吐  | 2 件 | 2 件 | 骨痛   | 11 件 | 11 件 | 耳痛     | 1 件 | 1 件 |
| 悪寒  | 1 件 |     | 背部痛  | 7 件  | 2 件  | 嗅覚錯誤   | 1 件 | 1 件 |
| 下痢  | 6 件 | 1 件 | 圧痛   | 1 件  |      | 血腫（舌部） | 1 件 |     |
| 口内炎 | 5 件 | 2 件 | 顔面浮腫 | 1 件  |      |        |     |     |

臨床検査値異常については以下のとおりであった。

| 有害<br>事象名 | 因果関係<br>不問 | 副作用 | 有害<br>事象名  | 因果関係<br>不問 | 副作用  |
|-----------|------------|-----|------------|------------|------|
| 血小板上昇     | 2 件        | 1 件 | カルシウム低下    | 9 件        |      |
| 血小板低下     | 24 件       | 2 件 | クロール上昇     | 5 件        |      |
| 尿蛋白陽性     | 15 件       | 1 件 | クロール上昇・低下  | 1 件        |      |
| BUN 上昇    | 7 件        |     | クロール低下     | 14 件       | 1 件  |
| BUN 上昇・低下 | 2 件        | 1 件 | カリウム上昇     | 5 件        |      |
| BUN 低下    | 9 件        | 1 件 | カリウム上昇・低下  | 2 件        |      |
| クレアチニン上昇  | 8 件        |     | カリウム低下     | 8 件        |      |
| クレアチニン低下  | 7 件        |     | CRP 上昇     | 3 件        | 3 件  |
| 直接ビリルビン上昇 | 3 件        |     | LDH 上昇     | 30 件       | 15 件 |
| 直接ビリルビン低下 | 1 件        |     | ナトリウム上昇    | 2 件        |      |
| AST 上昇    | 21 件       | 9 件 | ナトリウム低下    | 17 件       | 1 件  |
| ALT 上昇    | 13 件       | 6 件 | 総コレステロール上昇 | 20 件       | 19 件 |
| ALT 低下    | 1 件        |     | 総コレステロール低下 | 2 件        |      |
| 総ビリルビン上昇  | 4 件        |     | 中性脂肪上昇     | 32 件       | 29 件 |
| 総ビリルビン低下  | 5 件        |     | 蛋白上昇       | 6 件        | 1 件  |
| 尿糖        | 3 件        |     | 蛋白上昇・低下    | 2 件        |      |
| アルブミン上昇   | 3 件        |     | 蛋白低下       | 10 件       |      |
| アルブミン低下   | 17 件       | 1 件 | ヘモグロビン上昇   | 1 件        |      |
| ALP 上昇    | 16 件       | 9 件 | ヘモグロビン低下   | 33 件       | 5 件  |
| アミラーゼ上昇   | 1 件        | 1 件 | ヘマトクリット低下  | 15 件       |      |
| 血糖値上昇     | 14 件       |     | 赤血球数低下     | 13 件       |      |
| カルシウム上昇   | 8 件        |     | 白血球上昇      | 6 件        | 5 件  |

このうち、重度と判定されたものは、播種性血管内凝固症候群 2 件、肺炎 1 件、高血圧 2 件、発熱 1 件、血腫（舌部 1 件）、血小板低下 15 件、直接ビリルビン上昇 1 件、血糖上昇 2 件、LDH 上昇 1 件、ヘモグロビン低下 17 件、ヘマトクリット低下 1 件、赤血球数低下 2 件であった。

レチノイン酸症候群の 3 例（症例番号 0-00-15\*、0-00-16\*、0-00-17\*）では、副腎皮質ホルモンの投与によりレチノイン酸症候群は消失した。

骨痛の 11 例中 2 例では疼痛のためモルヒネ等の鎮痛薬を使用した。1 例で骨痛は不変であったが、10 例で骨痛は消失した。

本試験において、41 例中 12 例が治験を中断した。このうち 7 例が本剤の効果不足によるもので、5 例は有害事象によるものであった。有害事象の内訳は、レチノイン酸症候群（症例番号 0-00-15\*、0-00-17\*）、急性縦隔洞炎（症例番号 0-00-12\*）、DIC（症例番号 0-00-20\*）、間質性肺炎（症例番号 0-00-18\*）であった。このうち、DIC の症例を除いて、

本剤との因果関係は否定されず副作用と判断された。

有害事象により本剤を減量した例は 4 例（症例番号 0-00-19\* は白血球数増加、症例番号 0-00-14\* は白血球数増加、症例番号 0-00-18\* は間質性肺炎、症例番号 0-00-16\* はレチノイン酸症候群による）であった。有害事象により本剤を休薬した例は 4 例（症例番号 0-00-19\* は白血球数増加、症例番号 0-00-14\* は白血球数の増加及び呼吸困難感、症例番号 0-00-17\* はレチノイン酸症候群、症例番号 0-00-04\* は骨痛・発熱・CRP の上昇）であった。

本試験において、死亡は 3 例であった。症例番号 0-00-20\* は、本剤投与 29 日後に原疾患に伴う DIC が悪化し、脳出血により死亡した。DIC 並びに死亡と、本剤の因果関係は「なし」と判定された。症例番号 0-00-18\* は、選択基準から逸脱したため脱落として有効性評価対象から除外された症例で、間質性肺炎を発症し投与 17 日目に本剤を中止し、中止 10 日後に心不全となり死亡した。間質性肺炎と本剤の因果関係は「否定できない」と判定されたが、本剤と死亡の因果関係は「なし」と判定された。症例番号 0-00-12\* は、急性縦隔洞炎を発症したため投与 12 日目に中止し、中止 29 日後に横紋筋融解症により死亡した。急性縦隔洞炎は本剤との因果関係は「否定できない」と判定されたが、横紋筋融解症は併用薬（ベザフィブラート錠）によるとされ、本剤と死亡との因果関係は「なし」と判断された。

## 2) 厚生省がん研究助成金白血病研究班の研究結果について（参考資料。公表論文は Blood 90: 967-73, 1997）

提出された後期第Ⅱ相試験に先立ち、本薬を用いた厚生省がん研究助成金白血病研究班の研究結果が Blood (90: 967-73, 1997) に報告されている。この報告では、ATRA 投与により寛解後に再発した 24 例に対して本薬 6mg/m<sup>2</sup> を完全寛解するまで経口投与し、14 例（58% (14/24)）が完全寛解を得た。完全寛解を得た 14 例の本薬の投与量は、12 人が 6mg/m<sup>2</sup>、1 人が day 15 に効果不十分のため 9mg/m<sup>2</sup> に増量、1 人が白血球上昇のために day 7 に 3mg/m<sup>2</sup> に減量であった。副作用は、レチノイン酸症候群 1 例、白血球増多症 1 例、乾燥症 9 例、口唇炎 8 例、高トリグリセリド血症 16 例、高コレステロール血症 15 例であった。

### (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) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

現在、初発 APL の寛解導入療法においてはトレチノイン（ATRA）単剤或いは ATRA と化学療法の併用療法が標準的治療として確立している。完全寛解を得た後は、寛解後療法として、地固め療法及び維持療法が行われている。地固め療法としては化学療法、維持療法としては、化学療法又は ATRA（2 年間程度内服）又は、これらの併用を行う治療が行われていることが多い。

寛解導入療法において約 10% の患者は CR を得ることができず、また、CR となった症例の約 30% が再発する。このような、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（Blood 85: 2643-53, 1995、Blood 90: 967-73, 1997）。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の問題があり、更にアントラサイクリンに対する耐性の面から有効性を期待することは難しいという問題がある。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三酸化ヒ素製剤の単独投与で高い完全寛解率が得られることが証明されており、使用されている。本邦においても、三酸化ヒ素製剤は 2004 年 10 月に、再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病に対して承認されている。

本剤の今般の申請効能・効果は「急性前骨髄球性白血病」とされており、初発 APL に関しても本剤の投与対象として申請されている。しかしながら、機構は、今回提出された後期第Ⅱ相試験では、初発例の検討は 5 例であり、また標準的治療薬である ATRA を含む治療と比較して、本剤の有効性があることは示されていないために、本剤を初発 APL に対する治療薬として位置付けることは困難であると考え、以下のような議論を行った。

機構は、臨床第Ⅱ相試験において、初発例が登録可能とされた経緯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。

本試験の先に行われた厚生省がん助成金白血病治療研究班と同様に、ATRA 寛解後の再発例に対する評価を中心に実施することで初発例に対する効果も判断できるものと考えていた。しかし希少疾病医薬品指定申請の際に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構より、「効能・効果は少なくとも使用例がなければならないので、対象患者の検討をよく行うこと」の指摘を受けたことから対象に初発例を組み入れた。

機構は、APL の初回治療について申請者の考えを尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

APL に対して ATRA を用いた寛解導入療法は JALSG-APL97 で研究が行われ、ATRA の単剤或いは ATRA と化学療法の併用により約 95%の寛解が得られている。そのため今般の後期第Ⅱ相試験において、実施医療機関の治験審査委員会（IRB）において初発例での本剤の治験実施が承認されない施設があったこと（機構注： 病院においては再発例のみが対象とされた）、本剤を使用した厚生省がん研究助成金白血病治療研究班において ATRA 寛解後再発例での本剤を使用した結果が得られていることから、医師が再発例の組入れを優先したこと、から結果的に初発例が 5 例になった。本剤は ATRA に比べ腫瘍細胞 HL-60 や NB4 に対して強い分化誘導能を有しており、安全性も ATRA とほぼ同じと考えられることから、優れた第一選択薬になり得ると考える。本剤の上市後に JALSG において ATRA 寛解後の維持療法における本剤投与と ATRA 投与の比較試験が行われることから、この試験結果で本剤群と ATRA 群で再発率に差があった場合等には初発例に対する本剤の使用が推進されていくものとする。

機構は、市販後に初発 APL での寛解導入療法或いは寛解後療法に関する市販後臨床試験を行う計画について申請者に尋ねた。

申請者は、初発 APL に関する市販後臨床試験は行わないと回答した（7）項参照）。

機構は、①初発 APL に対して本剤を投与した場合の、完全寛解持続期間、再発率等の転帰に関する成績が全く得られていない状況で、*in vitro* 非臨床薬理試験及び 5 例の使用経験結果から類推して、本剤を初発の APL に対する寛解導入療法剤として位置付けることは妥当ではなく、また、②本剤を寛解後療法として投与する検討が全く実施されないまま、寛解後療法での本剤の使用を可能と考えることについても妥当でないと判断する。すなわち、初発 APL に対する現在の治療体系を考慮すると、本剤の初発 APL 患者への寛解導入療法及び寛解後療法での使用は了承できないと判断している。

次に、機構は ATRA 投与後の再発例（「ATRA 抵抗性」とされた 9 例を含む）についての本剤の臨床的位置付けについて申請者の考えを尋ねた。

申請者は、臨床第Ⅱ相試験において、初回治療で ATRA を含む治療を受けている再発例患者は 34 例であり、内 21 例（61.8%）に完全寛解が得られており、ATRA 投与後の再発例は本剤の投与対象であると考えている。一方、ATRA 抵抗性と判定されている症例は 9 例であり、内 2 例（22.2%）に完全寛解が得られており、本剤は ATRA と同様の効果しか得られなかったと回答した。

機構は、ATRA 投与後再発例に ATRA を投与した場合の完全寛解率が約 2 割とされていることを踏まえ、ATRA 投与後再発例に本剤を使った場合に 61.8%の完全寛解率が得られていることは、生存期間や無病生存に対する本剤の寄与は未検討であるものの、本剤の有用性が示されているものと判断した。ATRA 抵抗性と判定されている症例については、その対象患者が ATRA 投与後の再発とどのように違うものであるのかを明確にするため、「ATRA 抵抗性」の定義を照会中である。

一方、三酸化ヒ素においては、再発・難治例の APL において 70%の完全寛解率（添付文書参照）が得られており、また海外において臨床試験結果が報告・蓄積されている。本邦においては、三酸化ヒ素は 2004 年末に承認されたばかりであり、また、三酸化ヒ素と本剤の臨床的位置付けは、現段階では比較試験成績がなく、判断することができない。しかしながら、三酸化ヒ素は製剤が注射剤であること、QT/QTc 延長等心毒性の副作用が多いことに比べ、本剤が内服剤である利点や、三酸化ヒ素の使用ができない患者に対する治療の必要性を考慮すると、治療の選択肢の拡大として本剤を位置付けることが可能であると判断した。（市販後の項参照）。

以上より、本剤の効能・効果は「再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病」として承認することが妥当であると判断した。

初発 APL に対する本剤の効能・効果については、適切な治験を実施し、本剤の臨床的意義が見出された場合に、承認事項一部変更承認申請が成されるべきであると機構は考える。これらの機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

## 2) 用法・用量の妥当性について

申請者は、本剤の用法・用量として「通常、成人には寛解導入療法としてタミバロテン

1 日 6mg/m<sup>2</sup> を 2 回にわけて朝、夕食後経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 3 mg/m<sup>2</sup> から 12mg/m<sup>2</sup> に適宜増減する。」と設定している。本剤の用法・用量が 6mg/m<sup>2</sup> と設定された根拠は、①本剤の培養細胞株における分化誘導能を ATRA と比較した結果、NB4 細胞で約 10 倍、HL-60 細胞で約 3 倍であったため、初回投与量は ATRA の投与量（45mg/m<sup>2</sup>/日）の約 1/10 の用量が妥当と考えられること、②参考資料とした臨床研究において、6mg/m<sup>2</sup> を用いた結果、58.3%の完全寛解率を得たこと、の 2 点であったと申請者は説明している。

機構は、申請者の用法・用量設定は第Ⅰ相試験の開始用量の決定に用いる議論であり、今般の申請においては用法・用量の検討は全く行われずに第Ⅱ相試験のみが提出されており、用法・用量の設定根拠は不明であると考えている。

また、本試験は用量漸増試験であり、用量反応性を判断することは出来ず、また 12mg/m<sup>2</sup> 群では 7 例中 1 例、9mg/m<sup>2</sup> 群では 6 例中 1 例で CR が得られているものの、増量と効果の関係は不明である。

本剤を再発・難治例に用いる場合、後期臨床第Ⅱ相試験で完全寛解率が高率で得られており、本剤の臨床的有用性はあると判断できるものの、「年齢、症状により 1 日 3mg/m<sup>2</sup> から 12mg/m<sup>2</sup> に適宜増減する。」との根拠は不明であり、後期第Ⅱ相試験での使用実態を反映したに過ぎず、明確な減量・増量の根拠は明らかではないと考える。機構は臨床第Ⅱ相試験において 21 例が本剤 6mg/m<sup>2</sup> で完全寛解を得られていることを評価し、①本剤の 1 日投与量は 6mg/m<sup>2</sup> と設定して適宜減量とすること、②注意事項として本剤 12mg/m<sup>2</sup> 投与を 7 例が行い、内 1 例で CR が得られたことを示すこと、が妥当であると考えている。

また、投与期間については、①臨床後期第Ⅱ相試験で完全寛解導入期間の中央値が 45 日（26～57 日）であり、治験実施計画書の投与期間が 8 週間であることから、投与期間を 8 週間と設定し、②この期間内に適切に骨髓検査や血液検査を施行して効果判定を行い、本剤投与継続の可否を検討するように注意喚起する必要がある、と判断した。

更に、機構は本剤を寛解後療法に用いる検討は全く行われていないため、本剤の寛解後療法での有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書上で注意喚起する必要があると考える。

これらの機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

### (3) 有効性について

機構は後期第Ⅱ相試験において、化学療法の併用が行われている症例が認められることから、化学療法併用例における有効性について申請者に尋ねた。

申請者は、有効性評価対象症例 39 例中、単独投与における CR 症例は 60.7%（17/28）であった。化学療法併用例は 12 例で、うち 1 人が脱落例であり、CR 症例は、63.6%（7/11）であった。化学療法併用 11 例のうち、10 例は臨床試験実施計画書において「併用可能薬及び併用可能療法」に規定されている「末梢血中 APL 細胞が 1,000/μL 以上に増加した症例」であり、1 例はこの基準を満たさないものの白血球数の増加が認められたため緊急的に化学療法を併用した症例であった。化学療法が併用された症例で CR となった 7 例は、化学療法併用前に CR となった 1 例（症例番号 0-00-21\*）、化学療法併用後に本剤を継続投与したことで CR となった 3 例（症例番号 0-00-16\*、0-00-14\*、



0-00-22\*)、化学療法施行後に効果が見られ、本剤による効果であるのか、化学療法による効果であるのか判断不明の症例が 3 例(症例番号 0-00-23\*、0-00-04\*\*、0-00-25\*)であった(機構注：現在この根拠については照会中である。)

更に、機構は臨床第Ⅱ相試験の臨床試験実施計画書の適格基準において、「末梢血中 APL 細胞が 1,000/μL 以下の患者」であるか、「末梢血中 APL 細胞が 1,000/μL 以上の場合は、軽い化学療法を行い末梢血中 APL 細胞が 1,000/μL 以下であり、化学療法終了後の骨髓検査で骨髓中の APL 細胞が 10%以上であり完全寛解が認められない患者」であることから、この基準に従い、先行して化学療法を行った症例について詳細を尋ねた。

申請者は、先行化学療法を行った症例は 5 例で、内有効性解析対象となった 4 症例は症例番号 0-00-16\*、0-00-26\*、0-00-25\*、0-00-27\* で、塩酸ダウノルビシン( )とエノシタピン( )の併用が 2 例、ウベニメクス( )が 2 例であり、いずれも CR となっていると回答した。

機構は、化学療法を併用しない例においても、60.7% (17/28) の完全寛解率が得られていることを確認し、本剤の一定の有効性は認められると判断したが、この判断については専門協議で議論を行いたい。

更に機構は、本剤と化学療法を併用あるいは本剤の投与に先行して化学療法を併用した 9 例(重複症例あり)の安全性について検討した。症例数が少ないため、個別の症例経過(CRF)を検討した結果、特に化学療法と本剤を併用したことによる有害事象の発生が疑われる経過がないと判断した。また、2 例(症例番号 0-00-23\*、0-00-14\*)で担当医師による安全性評価は「やや問題あり」及び「問題あり」であったが、いずれも白血球増加に対して化学療法を開始した例であり、化学療法と本剤の併用により安全性上の問題となる事項が認められたものではないと判断した。

機構は、本剤は ATRA と同様の分化誘導療法であり、白血球増加が認められた場合には、本剤投与に先行して、又は、本剤投与開始と同時に、又は、本剤単独治療後に、化学療法を施行して白血球数を減じることが APL の治療方法として一般的と考えるが、本剤と化学療法の併用についての有効性及び安全性は情報が少なく、市販後調査において情報収集を本剤投与の全例で行うことが必要であると機構は判断している。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、後期臨床第Ⅱ相試験の CRF 中に、1 症例(症例番号 0-00-11\*)で、t (1; 17) (q23; q21) 転座症例の記載があり、効果は無効であったことから、機構は、t (15; 17) (q22; q21) 以外の染色体転座を有する APL に対して本剤を使用する場合の有効性について申請者に尋ねた(機構注：本症例の詳細については現在照会中である。)

申請者は、以下のように回答した。

典型的 APL は PML-RARα [t(15;17)(q22;q21)] 転座を伴うものであるが、極めて稀に APL の形態を示し RARα がマップされる 17q21 染色体転座を伴うものの、その転座パートナーが 15q22 と異なる症例が報告されている。ATRA では、PLZF-RARα [t(11;17)(q23;q21)] 転座を伴う症例には反応しないと報告されている(臨床血液 41: 79-90, 2000、J Biosci 25: 275-284, 2000)。この原因は、PLZF-RARα キメラ遺伝子では PLZF 部分及び RARα 部分を介してコリプレッサーが結合しており、ATRA が作用しても PLZF 部分のコリプレッサーが外れず細胞分化に関するシグナル伝達が行われない結果、

転写が抑制され分化が誘導されないためと考えられている。その他にも、NPM-RAR $\alpha$  [t(5;17)(q35;q21)] 転座、NuMA-RAR $\alpha$  [t(11;17)(q13;q21)] 転座、Stat5-RAR $\alpha$  [duplication of (17q21.3-q23)] 転座の報告があり、NPM-RAR $\alpha$ 転座は ATRA と反応性があるがその他の症例は反応しないと報告されている。本剤の臨床試験でも PLZF-RAR $\alpha$ -APL 症例が 1 例あったが、この症例には本剤は無効であった（機構注：PLZF-RAR $\alpha$ -APL 症例であれば [t(11;17)(q23;q21)] 転座のはずであるため、この症例については現在詳細を確認中である）。その他の転座を有する症例に対する反応性は不明である。本剤の有効性及び安全性は PML-RAR $\alpha$ -APL 症例以外では不明のため、本剤は PML-RAR $\alpha$ -APL 以外の症例には使用しない。

機構は、効能・効果に関連する使用上の注意において、染色体検査 [t (15 ; 17) 転座] 又は遺伝子検査 (PML-RAR $\alpha$ 遺伝子) 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を注意喚起する必要があると考えている。

また、機構は、本剤投与後の再発時に本剤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ことから、本剤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についても、注意喚起する必要があると考えている。

これらの機構の判断については、専門協議で議論を行い最終決定したい。

#### 4) 安全性について

##### ① レチノイン酸症候群について

後期第Ⅱ相試験においてレチノイン酸症候群が 3 例認められている。機構は、本剤のレチノイン酸症候群の発現頻度について、ATRA と比較して考察するよう申請者に求めた。

申請者は ATRA のレチノイン酸症候群発現頻度は、ATRA 承認時には 41 例中 3 例 (7.3%)、1999 年 4 月時点の使用成績調査 (300 例) では 0.1~5%未満である。また、JALSG APL97 の中間解析結果では 63 例中 13 例 (20.6%) に、レチノイン酸症候群が発現していた (白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集 大野竜三 編, 医薬ジャーナル社, 2001)。本剤でのレチノイン酸症候群の発現頻度 (7.3% (3 例/41 例)) が JALSG APL97 で報告された頻度より低い理由については不明であるが、JALSG APL97 試験では全例が初発例であり比較的 APL 細胞が多くレチノイン酸症候群が発生しやすい一方で、本剤の後期第Ⅱ相試験では再発例が多く、再発症例では初回寛解以降の経過観察の中で初発症例と比較して早い段階で治療が行われるためにレチノイン酸症候群が少ないことが推察できると回答した。

機構は JALSG APL97 では寛解導入療法時に白血球数 (APL 細胞数を含む) に従い、ATRA 単剤と ATRA と化学療法の併用にわけており、更にこれとは別に治療経過中に APL 細胞が 1,000/ $\mu$ L 以上となった場合に化学療法の施行を規定していることを確認している (Ann Hemato 83 Suppl 1: S77-78, 2004 及び白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集 大野竜三 編, 医薬ジャーナル社, 2001)。本剤の臨床第Ⅱ相試験においても、臨床試験実施計画書の適格基準において、「末梢血中 APL 細胞が 1,000/ $\mu$ L 以上の場合、軽い化学療法を行い末梢血中 APL 細胞が 1,000/ $\mu$ L 以下であり、化学療法終了後の骨髓検査で骨髓中の APL 細胞が 10%以上であり完全寛解が認められない患者」とされているこ

とから、レチノイン酸症候群の発現を予防することを意図した処置は行われているものの、JALSG の試験計画とは一致していない。よって、本剤のレチノイン酸症候群発生のリスクを ATRA と比較することはレトロスペクティブには困難であるものの、本剤による（再）寛解導入療法と ATRA による（初回）寛解導入療法を比較した場合、本剤において明らかにレチノイン酸症候群の発現リスクが高いことは予想されないと機構は判断した。しかしながら、レチノイン酸症候群の発生は必ずしも白血球数と一致しないことも報告されており（Blood 99: 759-767, 2000）、後期第Ⅱ相試験においてレチノイン酸症候群を発症した 3 例中 1 例において、APL 細胞は 1,000/ $\mu$ L 以下であり、担当医の判断によって化学療法実施が行われている。よって、早期に再発を発見し治療を開始した症例においてもレチノイン酸症候群の発現リスクはあると考える。

機構は、レチノイン酸症候群の発現については、警告欄における十分な注意喚起に加えて、国内症例での更なる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。この判断については専門協議の議論を踏まえて決定したい（5）項「警告欄の記載について」参照）。

## ②皮膚障害について

後期第Ⅱ相試験において、発疹や皮膚乾燥等の皮膚症状が高頻度に発現している（（1）提出された資料の概略 1）後期第Ⅱ相試験 参照）。

機構は、発疹の発現機序について申請者に尋ねた。

申請者は、本剤によって起こる表皮の増殖・分化異常が背景にあると考えられ、皮膚のレチノイドレセプター 4 種（RAR $\alpha$ 、RAR $\gamma$ 、RXR $\alpha$ 、RXR $\beta$ ）のうち本薬は RAR $\alpha$ のみに結合親和性を有していることから、RAR $\alpha$ を介した作用であると考えたと回答した。

機構は、回答を了承した。皮膚症状については、皮膚乾燥 1 例、発疹 7 例において転帰調査が実施されていない。機構は、皮膚症状については、市販後の全例調査における調査項目として調査し、市販後に情報収集を行う必要があると考える。

## ③脂質異常について

後期第Ⅱ相試験において、総コレステロール、トリグリセリドの上昇が副作用として報告された症例はそれぞれ 19 例（46.3%）及び 29 例（70.7%）であり、発現頻度が高い。機構は ATRA における上記の副作用の発現頻度を示した上で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。ATRA の承認時の調査では総コレステロール上昇 2.7%（1/37）、トリグリセリド上昇 67.7%（21/31）、使用成績調査（2002 年 10 月のインタビューフォーム）では総コレステロール上昇 3.3%（10/300）、トリグリセリド 21.7%（65/300）であった。トリグリセリド上昇については、ATRA の承認時調査と本剤の後期第Ⅱ相試験ではほぼ同じであると考え（機構注：これは申請者の解釈である。）、総コレステロール上昇については ATRA と比して非常に高い発生頻度であると考えられ、本剤特有の副作用の可能性があると考える。後期第Ⅱ相試験の総コレステロール上昇 19 例は重度 0 例、中等度 1 例、軽度 18 例、トリグリセリド上昇は重度 1 例、中等度 15 例、軽度 13 例であることから、安全性の問題は少ないと考えるが、添付文書の副作用の項で

注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、総コレステロール、トリグリセリドの上昇が短期的に起こる場合は臨床上大きな問題ではなく安全性の問題は少ないと考えるものの、後期第Ⅱ相試験では副作用の転帰調査が十分に行われておらず、総コレステロール上昇例 9 例及びトリグリセリド上昇例 12 例の転帰は不明であることから、機構は、市販後の全例調査においては総コレステロール、トリグリセリドについての情報収集を行うことが必要であると考え。この点については専門協議で議論を行いたい。

機構は、総コレステロール及びトリグリセリドの上昇が高頻度に認められることについて、本剤の非臨床試験結果を含めて再度考察するよう求めた。

申請者は、本剤の非臨床試験成績において、総コレステロール上昇は認められず、トリグリセリド上昇についてはイヌ 39 週反復経口投与毒性試験の 0.4mg/kg 投与群（雄）の 39 週目にのみ認められ、8 週間回復試験では消失したと回答した。また、ATRA の非臨床試験において総コレステロール及びトリグリセリドの上昇は認められていないと回答した。申請者はビタミン A 過剰症では高脂血症の発現が知られており、レチノイドは RAR 及び RXR に結合して脂質代謝に影響を及ぼすことから、本剤もこの機序により総コレステロール及びトリグリセリドの上昇を引き起こしている可能性があるが、本剤は RXR に結合しないためビタミン A の場合とは機序が異なる可能性があると考え。

機構は、回答を了承した。

機構は、国内臨床第Ⅱ相試験の症例番号 0-00-12\* において、併用薬（CRF では、ベザフィブラート徐放錠 400mg/日を前医より継続して内服している記載が認められる。）によると判断されている横紋筋融解症については、本剤とベザフィブラート徐放錠の相互作用により発症したものである可能性並びにベザフィブラート徐放錠ではなく本剤により発症したものである可能性について、否定できないと考えており、現在詳細を照会中である。

本症例の CRF によると、2001 年 4 月 16 日に本剤の投与を開始し、4 月 25 日より腎機能低下が認められ、5 月 2 日に血清クレアチンキナーゼが 1688U/L（機構注：単位は CRF では未記載であり機構で推測した）の値となり、横紋筋融解症と診断され、横紋筋融解症により 5 月 26 日に死亡している。本剤は、急性縦隔洞炎発症のため 4 月 27 日に治験中止（本剤中止）とされている。

機構は、1 症例のみの発現ではあるものの、臨床経過を考慮すると本剤投与時及び本剤と高脂質血症用剤を併用する場合の横紋筋融解症発症の危険性について否定できないため、添付文書上で注意喚起すると共に、市販後調査（全例調査）において横紋筋融解症の有無について重点的に調査する必要があると判断している。この判断については専門協議で議論を行いたい。

#### ④DIC

機構は、DIC の発現又は悪化を来した症例について、その背景因子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。

DIC が確認された症例は 32/41 例であった。この 32 例中、合併症として DIC を有していた例は 20 例及び治験中に新たに DIC が発現した症例は 12 例で、DIC の悪化を来した症例は 3 例であった。また、DIC が消失した後に再び DIC が発現した症例は 7 例で、内 5 例は化学療法併用直後に発症しており化学療法が原因と考えられた。

DIC が消失した 23 症例では CR 16 例、PR 2 例、NC 5 例、DIC が消失しなかった（不変又は悪化）9 症例では CR 2 例、NC 7 例であった。また、DIC が悪化した 3 例は CR 1 例、NC 2 例で、CR の症例は化学療法併用時に広範囲の皮下出血が起きた症例であった。以上より、DIC は化学療法併用による腫瘍細胞の崩壊又は原疾患による可能性が高いと考えられた。

機構は、回答を了承した。

#### 5) 警告欄の記載について

機構は、本剤の投与は白血病（特に APL）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必要があると考え、申請者に見解を尋ねた。

申請者は、ATRA の添付文書と類似させ、本剤はレチノイン酸症候群等の副作用が起ることがあるので、緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること、と警告欄に記載すると回答した。

機構は、概ね回答を了承した。機構は、警告欄において以下の内容を記載することが必要であると判断している。

- 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、白血病〔特に急性前骨髄球性白血病（APL）〕のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- 適応患者の選択にあたっては、十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤投与によりレチノイン酸症候群が発現し、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）

この判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に決定したい。

#### 6) 小児への投与について

機構は、ATRA の使用においては、小児は成人と比べて神経毒性の発現率が高いことが報告されている（Lancet 342: 1394-1395, 1993、J Clin Oncol 10: 1666-1673, 1992）。

機構は、本剤を小児に用いた場合の安全性に関して申請者に尋ねた。

申請者はビタミン A 過剰症の場合及び ATRA 投与時の神経毒性の報告があるため、「小

児等への投与」において、長期投与を行った場合に頭蓋内圧亢進症状が現れるおそれがあることを記載すると回答した。

機構は本剤と ATRA とは同じ薬剤ではないため、この記載については ATRA に関する内容であることを明記するよう申請者に指示した。

## 7) 市販後の検討事項について

機構は、市販後に実施予定の臨床試験・調査等の計画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。

本剤は、市販後当初は初発 APL に使用されることは少ないと考えられる。初発例に対しては使用経験が少ないことを説明し、再発例での使用を中心とした適正使用の活動を行う。市販後全例調査を行い、特にレチノイン酸症候群の発現を調査する。市販後臨床試験に関しては、APL 患者数が少ないこと及び化学療法が併用されることが多いため実施困難であり予定していない。また、特別調査を実施する計画はない。

機構は、仮に本剤を初発例に対して使用する場合の具体的な情報提供予定の内容について申請者に尋ねた。

申請者は①使用経験が少ないこと、②JALSG APL97 で実施された ATRA による寛解導入療法の治療計画を参考に投与すること、③DIC 及びレチノイン酸症候群等の発現に注意すること、を情報提供し、また、初発 APL に対し本剤を寛解導入療法および寛解後療法として用いた場合の有効性及び安全性は全例調査において解析・評価すると回答した。

機構は、JALSG APL97 の最終的な結果解析の発表時期は不明であるが、そもそも ATRA と本剤は薬理効果発現機構が異なると考えられることから、ATRA の治療計画を積極的に情報提供することの意味は不明であると考ええる。

更に、機構は、寛解後療法として本剤の長期投与を行った場合の安全性及び有効性は、単に全例調査で症例を集積するのみでは、十分な評価は可能とは考えられないため、どのように評価を行う予定であるのか、申請者に尋ねた。

申請者は、これに対し、初発例での寛解導入療法については、全例調査において層別解析を行うが、寛解後療法については、JALSG での評価に任せると回答した。

機構は、初発 APL での寛解導入療法及び寛解後療法での本剤の投与について以下のように判断している。

申請者の述べている JALSG の試験とは、JALSG APL203 試験として JALSG が計画している医師による臨床研究のことであり、この試験では、初発例の APL を ATRA による寛解導入療法を行い、完全寛解となった症例の維持療法を、ATRA 投与群と本剤投与群とに無作為化割付し、2 年間の追跡調査を行い、主要評価項目として再発率を、副次評価項目として無病生存期間、生存期間を検討することが計画されている。機構は、申請者の回答ではどのような層別解析をするのか十分な計画は成されていないこと、並びに JALSG での試験は会社主導ではなく、本剤の有効性及び安全性を市販後に確認する上では、本剤の開発者としての責任が不明確であると考え、この回答は了承できないと判断した。

以上から、機構は、申請者に対して、市販後調査計画の骨子を提出するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

初発・再発を問わず、同じ調査を行う。発売開始から使用成績調査を開始し、中央登録方式（CRO の登録センターへ電話またはファックス）により全例登録する。1 年間は、通常の 6 カ月毎の安全性定期報告以外に 3 及び 9 カ月時点においても副作用発現率等の検討を行う。その後は通常の安全性定期報告において有効性及び安全性の情報を報告する。初発例 50 例を含め、目標症例数を 500 例とする。症例数の根拠は、APL の年間患者数として初発患者は 380～760 人、再発・難治例は 175～350 人と推定されるためである。500 例の集積は理論的には 1 年で収集可能だが本剤以外の治療選択がなされることを考え、3 年間で 500 例の収集を行い、有効性としては完全寛解率を調査する。安全性としては、重点調査項目として、レチノイン酸症候群、総コレステロール増加、トリグリセリド増加。解析としては有効性及び安全性に対する層別解析（解析因子として年齢、合併症等を記載）を行う。

機構は、回答中では、初発 APL 患者は 380～760 人と述べる一方で目標症例数を 50 例としている理由を申請者に尋ねた。

申請者は、初発 APL 患者への寛解導入療法は ATRA 療法が確立しているためであると回答した。また、専門家への相談の結果、初発 APL 患者は再発・難治例と比して安全性に違いはないとの見解を得たため、50 症例程度の収集を行えばある程度の有用性の評価が可能であると回答した。APL 患者の数の概算根拠や 50 症例の妥当性の根拠に関する回答は申請者から得られなかった。

加えて機構は、申請者は本剤の使用は初発・再発・難治性 APL 患者のいずれにも使用するものとして回答していることを踏まえ、初発 APL 患者で ATRA を使用せずに本剤を使用する患者とは、具体的にどのような患者を想定しているのかを申請者に尋ねた。申請者は ATRA を使用する患者と本剤の使用を想定する患者には違いはないと考えたと回答し、専門家からの「現在 APL の治療で重要な点は完全寛解率ではなく、生存期間の延長である。」「現在の APL 治療では血液学的寛解率はほぼ満足されているが、寛解の質に関しては未だ不十分である。」「本剤を初発 APL に使用し、寛解の質を検討していく意義があると思う。」の内容のコメントを回答中に記載している。

機構は、回答中の専門家のコメントのように、初発 APL 患者の治療体系においては、現段階で検討すべき事項は、より長期の生存期間・無病期間を得ること、すなわち特に寛解後療法のレジメン検討であると考えている。機構は、初発 APL の治療成績の更なる向上を目的として適切な臨床試験を行い、「寛解の質」を検討していくことについての臨床的意義は十分理解している。しかし、機構は、初発例においては（特に寛解導入療法において）、ATRA を含む治療体系が既に確立しており、本剤を初発例に対する寛解導入療法又は寛解後療法として用いる場合には、標準治療と比較して治療成績（生存期間、無病生存期間等）を承認前に検証することが不可避であると考え。機構は、①このような試験により少なくとも本剤が ATRA に比べ非劣性であることを証明するエビデンスはないこと、②現時点提出された資料では、初発 APL に対する 5 例の使用経験のみであること、更に、③寛解後療法については、初回・再発の病期を問わず、国内外含めて全く投与経験

がなく、寛解後療法の用法・用量設定は困難であること、から市販後に初発例に対する本剤の使用成績調査を実施することは妥当ではないと判断した。

機構は、市販後調査に関する社内体制について申請者に尋ねた。

申請者は、市販直後調査及び使用成績調査の実施部門は本剤の販売会社である日本新薬株式会社が担当する。東光薬品工業株式会社は、日本新薬株式会社からの情報収集・日本新薬株式会社への情報提供・調査依頼を行い、厚生労働省への報告対象となる副作用等報告は、東光薬品工業株式会社が行う。データの集積・解析等については CRO に委託する。

以上を総合して、機構は、以下のように判断している。

本申請は希少疾病用医薬品であり、再発・難治例に対する評価としては、提出された資料から承認可能と考える。しかし、本剤は海外での使用経験がなく、国内で実施された後期第Ⅱ相試験及び班研究のみのデータであり、その情報は明らかに不足しているため、①市販後に一定の期間、全例調査を行うこと、②市販直後より全使用患者を登録すること、③情報収集・情報提供を行い適切に公表し情報提供すること、が必要であると考え。安全性については、非臨床試験並びに臨床試験の結果から、レチノイン酸症候群・高脂血症・皮膚症状・肝機能障害・視覚障害・骨痛・横紋筋融解症・フィブラート系の高脂血症薬と本剤の相互作用について重点的に調査する必要があると考える。

一方、初発例に対する本剤の有効性及び安全性は全くデータがなく、現時点で承認は困難であると考え。

これらの機構の判断については、専門協議で特に議論を行った上で決定したい。

### 3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、臨床試験については、モニタリング等の治験実施体制の不備、試験実施計画書からの逸脱等があったが、提出された資料に基づき承認審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 実地調査を実施した結果、治験実施計画書からの逸脱、治験の管理（モニタリングの実施）に関する事項に係る問題点が散見されたが、GCP 評価の結果「適合」と判断され、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 4. 総合評価

機構は、以上のような検討の結果から、本承認申請については、以下の点を中心に、専門協議で議論し、それを踏まえ承認内容等について最終的に判断したいと考える。

- 1) 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について
- 2) 用法・用量の妥当性について



- 3) 市販後の検討事項について
- 4) 警告欄の記載について
- 5) 食事の影響について
- 6) 本薬の薬物動態へ影響する因子について
- 7) 本薬の残留性に対する安全性の確保
- 8) その他

## 審査報告（2）

平成 17 年 2 月 15 日

### 1. 申請品目

[販 売 名] ①タミバロテン「東光」  
②アムノレイク錠 2mg（承認申請時 タミバロ錠 2mg）  
[一 般 名] タミバロテン  
[申 請 者] 東光薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 15 年 3 月 6 日

### 2. 審査内容

機構は、審査報告（1）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

本申請では、効能・効果として「急性前骨髄球性白血病」が設定されていたが、機構は、急性前骨髄球性白血病（APL）の治療における本剤の臨床的位置付け及び効能・効果の設定については、初発と再発 APL に対する議論を区別して行った。

初発 APL の寛解導入療法においては、ATRA 単剤或は ATRA と化学療法（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤）の併用が標準的治療法として確立しているとする機構の見解は専門委員より支持された。よって、評価資料における初発 APL は 5 症例での検討であり、本剤の初発 APL に対する有効性及び安全性の評価を十分行えないとした機構の判断並びに本評価資料で本剤を初発 APL に対する寛解導入療法に用いることを承認することは妥当ではないとした機構の判断は専門委員より支持された。

また、初発 APL の寛解後療法についての検討は、現時点無く、本剤を初発 APL の寛解後療法に用いることを承認することは妥当ではないとの機構の判断についても、専門委員より支持された。

再発 APL については、以下のような議論を行った。

機構は、提出された後期第Ⅱ相試験の症例全例が ATRA の投与歴を有する患者であり、通常、ATRA 投与後の再発症例において再度 ATRA による治療を行った場合、その完全寛解率は 2 割程度であることが報告されていることを考えると、本剤では完全寛解率 61.5%（24/39 例）であったことからその有効性は認められると判断し、この判断は専門委員より支持された。また、再発 APL に対する効能・効果をもつ「三酸化ヒ素製剤」と本剤の臨床的位置付けは現時点明確ではないが、再発 APL に対する寛解導入療法で用いる薬剤の選択肢の一つとして本剤が位置付けられるとした機構の判断についても、専門委員より支持された。

また、再発 APL の寛解後療法についての検討は、初発 APL と同様に実施されておらず、本剤を再発 APL の寛解後療法に用いることについて承認することは妥当ではないとの機構の判断についても、専門委員より支持された。

本剤は、ATRA を含む標準的な寛解導入療法が実施された APL 患者が、その治療に対して完全寛解を一度得て、その後寛解後療法の施行中に再発した患者（難治性）、あるいは寛解後療法を完了した後に再発した患者（再発）の寛解導入療法で使用する薬剤であり、本剤の効能・効果を「再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病」とする機構の判断については専門委員より支持された。

専門協議の議論の中で、「難治性」という用語については、主治医が「難治性」であると予測すれば、ATRA を投与していない初発例においても本剤を用いることが可能であると解釈される可能性があるとの意見、並びに、初発例に対しては標準療法が確立されており、本剤を用いることは倫理的に受容できないとする意見があり、添付文書で初発例は本剤の投与対象ではない旨を明確化すべきであると結論された。

機構は、審査報告（1）において、「ATRA 抵抗性」の定義について照会中であると記載していたが、申請者の回答が、「ATRA 抵抗性」の症例とは、①ATRA による寛解後療法（維持療法）の施行中に APL が再発した症例、②再発後に ATRA を含む治療が行われたが、完全寛解を得ることが出来なかった症例を指すものであり、その判定は主治医判定によるとの回答がされたことから、本試験の対象については、全例が初発時に ATRA を含む寛解導入療法で完全寛解を得た治療歴を有する症例であると確認している。また、本剤と同じ対象患者を想定している三酸化ヒ素製剤の効能・効果を「再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病」として承認しており、効能・効果の整合性を確保する必要も考え合わせると、本剤の対象となる症例の表記は「再発又は難治性」と記載することとし、効能・効果に関連する使用上の注意に「初発例の APL 患者での本剤の有効性・安全性は確立していない（臨床成績の項参照）。」とし、臨床成績の項に今回後期第Ⅱ相試験で検討された対象患者集団を記載することが適切であると判断した。

加えて、①ATRA による完全寛解導入が期待できないことが知られている t(15;17)転座以外の染色体転座を有する症例においては、評価資料から得られた知見から本剤による完全寛解導入を期待できないと考えられるため、効能・効果に関連する使用上の注意において、「染色体検査 [t(15;17)転座] 又は遺伝子検査 (PML-RAR $\alpha$  遺伝子) により APL と診断された患者に使用すること」の記載を行うこと、及び②「本剤により完全寛解を得た後に再発した APL に対して、本剤の有効性・安全性は確立していない。」と注意喚起する必要があるとした機構の判断についても、専門委員より支持された。

以上の議論より、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を記載するよう、申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

[効能・効果]

再発又は難治性の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]

- ①染色体検査 [t(15;17)転座] 又は遺伝子検査 (PML-RAR $\alpha$  遺伝子) により APL と診断された患者に使用すること。
- ②初発例の APL 患者での本剤の有効性・安全性は確立していない（臨床成績の項参照）。
- ③本剤により完全寛解を得た後に再発した APL に対して、本剤の有効性・安全性は

確立していない。

## 2) 用法・用量の妥当性について

今般の申請においては推奨する用法・用量の検討は行われず、臨床第Ⅱ相試験のみが提出されており、用法・用量の設定根拠の検討は不十分であり、特に増量と効果の関係、増量のタイミング等は不明確であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

したがって、申請者の設定した「年齢、症状により 1 日 3mg/m<sup>2</sup> から 12mg/m<sup>2</sup> に適宜増減する。」との根拠は不明確であることから、機構は、臨床第Ⅱ相試験において 21 例が本剤 6mg/m<sup>2</sup> で完全寛解を得られていることを評価し、①用法・用量では寛解導入療法として「本剤の 1 日投与量は 6mg/m<sup>2</sup> と設定して適宜減量とする」と設定すること、②注意事項として本剤 12mg/m<sup>2</sup> 投与の使用経験について情報提供すること、とした機構の判断について専門協議で議論され、専門委員より以下の指摘がなされた。

- ・ 後期第Ⅱ相試験の結果から、有害事象発現時に減量する根拠及び基準（本剤中止との関係も含む）、及び本剤の減量と有効性及び安全性との関係も不明であり、機構の設定した「適宜減量」は不要であること。
- ・ ATRA 使用時には、有害事象発現時に ATRA を減量することは一般的ではなく、ATRA を中止するか、有害事象があっても継続するか判断が行われていることを考慮すると、本剤の 1 日用量は 6mg/m<sup>2</sup> と設定することが妥当であること。
- ・ 1 日用量を 12mg/m<sup>2</sup> を超えた投与経験がないことと、1 日用量 6mg/m<sup>2</sup> を超える用量での有効性は明らかではないことを情報提供するべきであること。

加えて、投与期間については、臨床後期第Ⅱ相試験で完全寛解導入期間の中央値が 45 日（26～57 日）であり、治験実施計画書の投与期間が 8 週間であることから、用法として「投与期間を 8 週間」と設定することが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上より、機構は、用法・用量を「寛解導入療法：1 日 6mg/m<sup>2</sup> を 2 回にわけて朝、夕食後経口投与し、骨髄寛解が得られるまで投与する。投与期間は本剤の投与開始日から 8 週間を超えないこと。」とし、当該内容の用法・用量を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

更に、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意に、①1 日 6mg/m<sup>2</sup> を超える用法・用量での有効性及び安全性は明らかではない。1 日 12 mg/m<sup>2</sup> を超えて投与した経験はない、②本剤の寛解後療法の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）、と記載するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

一方、専門委員より、申請者から提出された資料からは本剤を 1 日 2 回投与と設定した根拠は見出せないとの意見が出された。機構は、本剤の PK パラメータと臨床効果との関係、並びに本剤の APL 細胞に対する薬理作用の強弱と本剤の曝露時間との関係は提出された評価資料では不明確であるため、参考として、機構は類薬である ATRA の情報を検索した。その結果、APL 患者を対象とした臨床試験において、ATRA 反応性は血漿中濃度の C<sub>max</sub> 又は AUC と相関することを示唆する複数の文献（Leukemia 10: 825-828, 1996、Int J Hematol 63: 19-23, 1996、Leukemia 5: 1054-1058, 1991）を確認したものの、各文献において相関性の根拠とされた症例数は数例と少なかった。また、APL 患者

において ATRA の PK/PD 解析を実施した文献は見当たらず、臨床効果の指標となる PK パラメータについては、十分には明らかになっていないと認識した。

そこで、機構は、本剤の用法の設定根拠を示すためには、本剤の APL 細胞に対する薬理作用の強弱と薬剤の曝露時間との関係についても更なる検討をする必要があると考え、市販後において文献調査及び更なる非臨床薬理試験の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、効力を裏付ける試験として薬物濃度と分化誘導効果に関する試験以外は実施していないため、薬物作用時間と分化誘導効果について新たに非臨床薬理試験を実施する予定であると回答し、機構はこれを了承した。

### 3) 市販後の検討事項について

本剤の安全性については、本剤の臨床使用実績が極めて少ないことから、以下に述べる安全性の懸念があり、市販後全例調査を実施し必要な安全性情報の収集を行う必要であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

専門協議の中で、全例調査の調査内容について議論を行い、重点的に調査を行う必要がある副作用として、本剤により引き起こされる致死的な副作用であるレチノイン酸症候群、また後期第Ⅱ相試験並びに非臨床試験の結果から比較的高頻度に発現し得る副作用として、総コレステロール値上昇、トリグリセリド値上昇、皮膚症状、肝機能障害、視覚障害、骨痛、また、原疾患または化学療法に伴う腫瘍崩壊による合併症としての DIC についても発現頻度や重篤度について重点的に調査する必要があるとした機構の判断については、専門委員より支持された。

機構は、臨床第Ⅱ相試験から、高脂血症が本剤投与により高頻度に発生する可能性があり、高脂血症に対して、高脂血症用剤として HMG-CoA 還元酵素阻害剤あるいはフィブラート系薬剤が用いられることが想定されると考えており、本剤と当該医薬品との相互作用について議論を行った。HMG-CoA 還元酵素阻害剤については、代謝酵素で相互作用が想定され、併用注意であることが明らかであるが、一方、フィブラート系薬剤と本剤の相互作用は明確になっていない。後期第Ⅱ相試験の死亡例（症例番号：0-00-12\*）において、横紋筋融解症が発現しており、これは本試験組入れ前より服用していた併用薬（ベザフィブラート徐放錠 400mg/日）によるものと判断されているものの、本症例では、本剤投与開始前からフィブラート系薬剤を内服していた既往歴を考えると、本剤により横紋筋融解症が発症した可能性と、本剤とベザフィブラート徐放錠の相互作用により発症したものである可能性を否定できないと機構は判断した。この解釈については、専門委員より支持された。

安全確保の方策として、機構は、フィブラート系薬剤との併用における安全性については添付文書で注意喚起するとともに、①市販後の全例調査において横紋筋融解症の発現を注意する意味で血清クレアチンキナーゼ値の測定を実施すること、②本剤とフィブラート系薬剤との相互作用について非臨床試験で検討を行うとともに、文献検索を行い、さらなる情報提供を行っていく必要があると判断した。

また、実地医療を想定して、本剤投与後に高脂血症が発現し、無治療（経過観察）とした場合に考えられる安全性の懸念について議論を行った。提出された後期第Ⅱ相試験では、

発現した高脂血症の転帰は十分に調査されていないものの、一般に高脂血症は脾炎の誘因となることが知られている。類薬の ATRA において「脾炎」は添付文書の副作用に記載があり、公表文献においても記載がみとめられる（Ann Hematol 74: 295-296, 1997、Int J Hematol 66: 13-19, 1997）。また、国内未承認である他のレチノイド（販売名：bexarotene）の米国添付文書によると、高脂血症は「WARNINGS」として記載され、レチノイド投与前・投与中に高脂血症の治療を十分に行うことの注意喚起に加え、高トリグリセリド血症を発症した症例で脾炎による死亡例があることが記載され、脾炎が起こり得ることについても「WARNINGS」として記載されていた。これらの、本剤と異なるレチノイドについての情報は参考として解釈するべきではあるものの、後期第Ⅱ相試験においても1例でアミラーゼ上昇（本剤との因果関係が否定できない。最高値は310IU/L（施設基準値45～155IU/L））があったことから、機構は市販後全例調査において「アミラーゼ」値を測定することが必要であると判断し、その実施可能性も含めて議論した結果、実施可能性を含め当該内容の検討も必要であるとして専門委員より支持された。

加えて、機構は他のレチノイド（販売名：bexarotene）の米国添付文書には、甲状腺機能低下症が「WARNING」の項に記載されており、後期第Ⅱ相試験では、甲状腺機能低下症は有害事象として発現していないものの、本剤の使用経験は極めて少ないため、類薬における副作用発現プロファイルについては添付文書で医療機関に情報提供するべきであると判断し、この判断は専門委員より支持された。

以上より、機構は、承認条件として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、レチノイン酸症候群、播種性血管内凝固症候群、総コレステロール値、トリグリセリド値、クレアチンキナーゼ値、アミラーゼ値、皮膚症状、肝機能障害、視覚障害、骨痛、高脂血症用剤と本剤との相互作用について、重点的に調査すること、指示事項として②本剤とフィブラート系薬剤との相互作用について非臨床試験の実施及び文献検索をおこない、情報提供を行っていくこと、を申請者に対して指示し、申請者はこれを了承した。

#### 4) 警告欄の記載について

機構は、本剤の使用に際して、緊急医療体制の整備された医療機関及び十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用されること、また、原則として入院環境で医師の管理下で使用する必要があると判断し、この判断について専門委員より支持された。

機構は、入院環境で投与する必要性について、以下のように考える。本剤は、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。しかしながら、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。

[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、緊急時に十分対応できる医療施設において、白血病〔特に急性前骨髄球性白血病（APL）〕のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤はレチノイン酸症候群が発現し、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。

機構は、これを申請者に指示し、申請者は了承した。

**5) 本剤の薬物動態に影響を与える因子について**

機構は、現時点までに得られている 11 例での薬物動態の検討結果からは、本剤の薬物動態に与える影響因子（年齢、性別等）の有無及び反復投与時の薬物動態は十分に明らかとはなっていないと考え、市販後に母集団薬物動態解析法等を用いて本剤のヒトにおける薬物動態データをさらに情報収集し、本剤の薬物動態に影響する因子について情報提供していく必要があるとの判断について専門委員に意見を求めた。

上記の機構の判断は、専門委員より支持された。臨床薬物動態試験の実施方法について議論を行った結果、専門委員から、母集団薬物動態解析法を用いた臨床薬物動態のさらなる検討が必要であるが、後期第Ⅱ相試験における初回投与後の薬物動態パラメータは、採血数が限られているために精密性に欠けていること、また本剤の薬物動態に関する個体内及び個体間変動の程度が不明であることから、母集団薬物動態解析の試験デザイン（症例数、採血スケジュール等）を計画する上で十分なデータは現時点では得られておらず、母集団薬物動態解析に関する試験の実施前に少数の患者を対象とした標準的な薬物動態試験を実施すべきとの意見が出された。

機構は、上記意見を踏まえ、患者を対象とした標準的な薬物動態試験の実施可能性、及び市販後における母集団薬物動態解析の必要性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の対象となる再発又は難治性の APL は極めて患者数が少なく、薬物動態試験に協力が得られる施設及び症例はさらに限定されること、また多くの薬剤が処方されているケースが少なくないことから、患者背景を揃えて本剤の薬物動態パラメータを算出することは困難である。また、 $6\text{mg}/\text{m}^2$  の投与量で薬効を発現する十分な血中濃度に到達していると考えられるため、市販後において母集団薬物動態試験を実施しても本剤の有効性に影響を及ぼす因子を解析し得る十分なサンプル数を確保することは困難である。

機構は、これまでの治験においてヒトにおける本剤の薬物動態は十分に明らかにされていないため、市販後において可能な限りヒトにおける薬物動態データを収集するように指示した。

申請者は、市販後臨床試験において、患者 5～6 名を対象とした標準的な薬物動態試験を実施すると回答し、機構はこれを了承した。

機構は、本剤の理化学的性質よりみて本剤の吸収は食事の影響を受ける可能性が否定できないと考え、市販後より本剤の吸収に与える食事の影響を検討し、その結果を速やかに情報提供する必要があると判断し、食事の影響に関する試験の実施について専門委員に意見を求めた。

専門委員より、本剤の対象である再発又は難治性の APL 患者は投与初期の全身状態及び摂食状態が不安定であることが少なくないことから、患者を対象として本薬の吸収に及ぼす食事内容の影響を検討することは実施困難であるとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、動物を用いて本薬の吸収に及ぼす食事の影響を検討することについて専門委員に意見を求めた。

これに対して専門委員より、本薬の吸収に及ぼす食事の影響について当面は動物で検討することが現実的であるものの、食事の影響に関する動物の成績から人へ外挿する困難性を考えると、本剤のヒトでの薬物動態試験を解析することがまず必要と考えられる。その後、個体間変動等ばらつきがどのようなものかを見極めた上で、動物での食事の影響についての検討を加えていく必要もあるとの意見が出された。また、食事の影響を検討する上で未変化体のバイオアベイラビリティを動物で評価しておくことが必須であるとの意見が出された。さらに、動物における未変化体のバイオアベイラビリティのヒトへの外挿性を考察するためには、複数の動物種を用いて本薬の未変化体のバイオアベイラビリティを検討しておく必要があるとの意見が出された。

機構は、本薬のヒトにおける吸収性等を考察する上で、市販後の早期に複数の動物種で未変化体及び代謝物の血中濃度を測定し、本薬のバイオアベイラビリティについて情報提供するように申請者に指示し、申請者はこれを了承した。また、非臨床試験において本剤の吸収に与える食事の影響を検討する試験の必要性、及び非臨床試験成績の臨床への外挿性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

患者の病状によっては空腹に近い状態で投与されるケースも想定され、摂食を前提とした注意喚起では必ずしも安全性を担保できないため、イヌを用いて通常食摂餌時、高脂肪食摂餌時及び絶食時での吸収性について検討するとともに、ヒトとイヌの消化管における食物滞留時間を対比し、食事の影響に関する非臨床薬物動態データのヒトへの外挿性について考察する。

機構は、回答を了承した。

## 6) 本剤の残留性に対する安全性の確保

機構は、ラットにおいて放射能標識体の 7 日間反復経口投与後 7 日目までの組織内分布が検討され、本薬は精巣上体、脂肪組織等からの消失が遅いことが示されている上、精子形成能への影響及び催奇形性を有することが示唆されていることから、添付文書の重要な基本的注意の項に男女ともに避妊の必要がある旨、及び警告の項に妊娠する可能性のある婦人には原則禁忌とする旨の記載があるものの、比較的長期にわたる組織内分布を検討する必要があると判断した。

これらの機構の判断は、専門委員より支持された。注意喚起の方策に関する議論の中で、



専門委員より、添付文書案において避妊を必要とする期間は類薬（エトレチナート）を参考に男性で 6 カ月間、女性で 2 年間と設定されているが、投与終了後の避妊期間を ATRA より長期間設定する根拠は不明であるとの意見が出された。

機構は、上記意見を踏まえ、動物においてより長期（数カ月程度）の組織残留性を類薬と比較検討する試験を早期に実施し、その結果を基に避妊を必要とする期間等の情報提供及び注意喚起について見直すよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

### 3. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、添付文書の警告、効能・効果に関する使用上の注意及び用法・用量に関する使用上の注意において、本剤の使用に当たり安全性の観点から、下記のごとく情報提供・注意喚起を行うことが必要と判断した。本申請は新有効成分含有医薬品かつ希少疾病用医薬品であることから、再審査期間を 10 年とすることが適当であり、原体及び製剤は劇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]

寛解導入療法：1 日 6mg/m<sup>2</sup> を 2 回にわけて朝、夕食後経口投与し、骨髄寛解が得られるまで投与する。投与期間は本剤の投与開始日から 8 週間を越えないこと。

#### [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、レチノイン酸症候群、播種性血管内凝固症候群、総コレステロール値、トリグリセリド値、クレアチンキナーゼ値、アミラーゼ値、皮膚症状、肝機能障害、視覚障害、骨痛、高脂血症用剤と本剤との相互作用について、重点的に調査すること。

#### [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、緊急時に十分対応できる医療施設において、白血病〔特に急性前骨髄球性白血病（APL）〕のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤はレチノイン酸症候群が発現し、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。

#### [効能・効果に関連する使用上の注意]

- ①染色体検査[t(15:17)転座]又は遺伝子検査(PML-RAR $\alpha$ 遺伝子)によりAPLと診断された患者に使用すること。
- ②初発例のAPL患者での本剤の有効性・安全性は確立していない(臨床成績の項参照)。
- ③本剤により完全寛解を得た後に再発したAPL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]

- ①1日6mg/m<sup>2</sup>を超える用法・用量での有効性及び安全性は明らかではない。1日12mg/m<sup>2</sup>を超えて投与した経験はない。
- ②本剤の寛解後療法の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。

#### [指 示 事 項]

- ①本剤とフィブラート系薬剤との相互作用について非臨床試験の実施及び文献情報の収集を行い、使用者に適正に情報提供をすること。
- ②患者を対象とした標準的な薬物動態試験を実施し、市販後における母集団薬物動態解析の実施について検討すること。
- ③本薬のバイオアベイラビリティについて市販後に複数の動物種で本薬の未変化体及び代謝物共に検討を行い、使用者に情報提供すること。
- ④本薬の長期組織残留性について類薬と比較検討する試験を実施し、その結果を基に避妊を必要とする期間等の注意喚起について見直しを検討すること。

#### 4. 審査報告(1)の追加及び訂正

- ①「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」の項について
  - ・本剤は錠剤であることから、原薬の純度試験から溶状が削除された。
  - ・制酸剤等を服用中の患者において、本剤の吸収が増加する可能性がある旨を添付文書の相互作用の項に記載するよう申請者に指示したところ、適切に添付文書の相互作用の項に記載がなされた。
- ②「ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」の項について
  - ・視覚障害が認められた場合には、本剤の投与を中止することも考慮する旨を添付文書の適切な箇所に記載するように申請者に指示したところ、その他の注意の項に「イヌにおいて39週間反復投与試験で0.08mg/kg/day以上の投与群に角膜混濁及び角膜びらんが報告されているので、これらに基づく視覚障害が認められた場合には、休薬等の適切な処置をすること。」との記載がなされた。
  - ・消化器障害が疑われる場合に慎重な対応が必要なことについて添付文書の適切な箇所

に記載するように申請者に指示したところ、その他の注意の項に「イヌにおいて消化管からの出血が報告されていることから、消化器障害が疑われる場合には便の性状に注意し、必要に応じて潜血反応等の検査を行うこと。」との記載がなされた。

③「ホ. 薬理作用に関する資料」の項について

- ・本薬と ATRA の RAR 各サブタイプに対する選択性の違いが、安全性にどのような影響を及ぼすのか薬理学的に検討していくように申請者に指示したところ、本薬と ATRA の RAR 各サブタイプに対する選択性の違いによる薬理学的違いについて、今後とも文献等を含めデータを集積、整理するとの回答が提出された。

④「ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」の項について

- ・本薬又は代謝物の血球からの消失が遅いことに起因する血液又は血球に関する影響については、市販後に臨床使用時に十分注意する必要があると考え、添付文書中にその旨を記載するように申請者に指示したところ、その他の注意の項に「ラット及びイヌにおいて血球中に移行した本剤の消失は、血漿中の消失より緩慢であることが報告されている。」との記載がなされた。
- ・CYP3A4 を介した相互作用の発現について関連データを集積、整理していくように申請者に指示したところ、CYP3A4 を介した相互作用による動態に及ぼす影響については、今後も文献等を含め関連データを集積、整理していくとの回答が提出された。
- ・ベザフィブラート等の高脂血症治療剤の薬物動態に対する本薬の影響について、各薬剤の吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータをもとに考察するよう申請者に求め、高脂血症治療剤との薬物動態学的相互作用の有無は不明であることから、本薬とフィブラート系薬剤との相互作用については非臨床試験で検討すると回答した。
- ・p.30、1 行目 「ワルファリン（サイトⅢ）1 及び 1.8mmol/L」は「ワルファリン（サイトⅢ）1、1.8 及び 3mmol/L」に改訂する。
- ・p.34、表中 症例 0-00-06\* の Pre 及び Post の Tmax (h) は、ともに「2」から「4」に改訂する。
- ・p.35、下から 18 行目 （機構注：投与量の補正は行われていないが、投与量を要因に組み入れて解析されていることを確認した）を文末に追記する。
- ・p.35、下から 16 行目 「依存していた」は「依存（機構注：相関）していた」に改訂する。
- ・p.38、6 行目 「精巢」は「精巢上体」に改訂する。

⑤「ト. 臨床試験の試験成績に関する資料」の項について

- ・p.43、表  
「関節症 1 件（因果関係不問）、3 件（副作用）」は「関節症 1 件（因果関係不問）」に、また「関節痛 6 件（因果関係不問）」は「関節痛 6 件（因果関係不問）、3 件（副作用）」に改訂する。
- ・p.44、表  
「BUN 上昇・低下 2 件（因果関係不問）、1 件（副作用）」は「BUN 上昇・低下

2 件（因果関係不問）」に改訂する。

・ p.44、下から 12 行目（下線部改訂）

「播種性血管内凝固症候群 2 件、肺炎 1 件、高血圧 2 件、発熱 1 件、血腫（舌部 1 件）、血小板低下 15 件、直接ビリルビン上昇 1 件、血糖上昇 2 件、LDH 上昇 1 件、ヘモグロビン低下 17 件、ヘマトクリット低下 1 件、赤血球数低下 2 件」は「播種性血管内凝固症候群 2 件、肺炎 2 件、高血圧 2 件、骨痛 2 件、発熱 3 件、血腫（舌部 1 件）、血小板低下 17 件、直接ビリルビン上昇 1 件、血糖上昇 2 件、CRP 上昇 2 件、LDH 上昇 1 件、中性脂肪上昇 1 件、ヘモグロビン低下 23 件、ヘマトクリット低下 1 件、赤血球数低下 2 件、白血球上昇 2 件」に改訂する。

・ p.45、21 行目

「ATRA 抵抗性」の定義を確認したところ、申請者は「ATRA による維持療法等の間に再発した症例」又は「ATRA による寛解導入療法で完全寛解が得られなかった症例」であると回答し、機構は後期第Ⅱ相試験における「ATRA 抵抗例」とは「ATRA 再発例」の中に含まれる概念として用いていること確認した。

・ p.47、3 行目

化学療法併用前に CR となった 1 例（症例番号 0-00-21\*）、化学療法併用後に本剤を継続投与したことで CR となった 3 例（症例番号 0-00-16\*、0-00-14\*、0-00-22\*）については、臨床経過についての補足説明がなされ、機構は臨床第Ⅱ相試験における本薬の有効性の評価が変わるものではないことを確認した。

・ p.47、32 行目及び p.48、5 行目

本症例についての臨床経過についての説明が申請者よりなされた。初発時に t(15;17)が確認されており、今回の治験登録時では間期核 FISH で PML-RAR $\alpha$  を 46.6%認めた。一方、t(1;17)は、G-banding 法を用いて確認したものであり、FISH 法と、G-banding 法で転座部に相違が認められたことから SKY 法を用いて解析した結果、1 番、15 番、17 番染色体で転座が認められる variant form であることが判明したものであった。また PLZF-RAR $\alpha$ -APL 症例が 1 例あったとしたのは、本症例に関する記載をする上での申請者の回答の誤記であることが判明した。

## ⑥その他

病院では、同院の治験審査委員会（IRB）により後期第Ⅱ相試験において初発例を組み入れることが棄却されたため、再発例のみを対象疾患とする試験実施計画書が別に存在していた。機構は、対象患者の範囲が異なる試験実施計画書が一施設のみで採択されていること、提出された試験は後期第Ⅱ相試験のみであり、かつ少人数での検討であることから、症例毎の有効性及び安全性を評価することを主に行っているため、本剤の有効性及び安全性についての評価が変わるものではないと判断した。

本申請では添付文書の禁忌の項に、「肝障害のある患者（類薬（エトレチナート）で重篤な肝障害を起こすことが報告されている）」、「腎障害のある患者（類薬（トレチノイン）で重篤な腎障害を起こすことが報告されている）」が記載されている。しかし、機構は、現在本剤に関して得られている情報においては、肝機能障害又は腎機能障害を

持つ患者を、類薬での状況のみで禁忌とすることは妥当ではないと判断し、申請者に対して、当該患者への本剤の投与を禁忌の項ではなく、慎重投与の項で注意喚起とするよう指示し、申請者はこれを了承した。