

対象患者は、①CD33陽性AML患者で、完全寛解（Complete Response: CR）に至らない症例又は再発症例（骨髄移植後再発も含む。骨髄移植後再発の場合は、血小板数20,000/ μ L以上、絶対好中球数500/ μ L以上である症例）、②Karnofsky Performance Status (PS) が60%以上、③年齢16歳以上70歳以下（19■■年■■月■■日の改訂で年齢上限は削除）であり、初回投与量を0.25mg/m²群として、0.25、0.5、1、2、4mg/m²の4用量で計画したが、この用量ではMTDに達しなかったため、6及び9mg/m²群が追加された。また、6mg/m²群でGrade 4の低血圧が認められたため、4mg/m²群と6mg/m²群の中間用量である5mg/m²群が追加された。本剤の各投与に先立ち、全ての被験者にジフェンヒドラミン静脈内投与とアセトアミノフェン経口投与を行い、その後上記いずれかの投与量を2時間点滴静脈内投与し、14日以上投与間隔で最高3回まで投与できるとされた。投与後に発熱又は悪寒を発現した場合には、その後の点滴投与速度を遅くし、2~4時間かけて投与できるとされたが、治験薬の調製から8時間以内に点滴投与が完了することとされた。後治療は、本剤の最終投与後28日間の観察期間（パート1）終了後に少なくとも14日間をおいた場合に施行可能とされた。

本試験における用量と組み入れ症例数は、0.25mg/m²（4例）、0.5mg/m²（3例）、1mg/m²（4例）、2mg/m²（3例）、4mg/m²（6例）、5mg/m²（6例）、6mg/m²（8例）、9mg/m²（7例）であった。

本試験の治験開始時目標症例数は約50例と計画され、41例が試験に組み入れられた。患者背景は、年齢の平均値48.6歳（23~73歳）、性別：男性21例、女性20例、人種：白人34例、アジア人4例、ヒスパニック1例、黒人1例、その他1例であった。前治療歴として同種骨髄移植を受けた例は16例、自家骨髄移植を受けた例は5例であった。病期は、第1~3再発期37例（90%）、第4再発期以降1例（2%）、不明3例（7%）であった。

登録症例41症例のうち、全例が本剤の投与を1回以上受け、全例が安全性の解析対象とされた。本剤投与の回数は、1回のみが16例、2回が13例、3回が12例であった（なお、1mg/m²の1例は6mg/m²群に再度登録したため、同一症例を2例として計上されている）。3回の投与を受けた12例のうち、28日間の観察期間を終了した症例は8例、終了しなかった症例は4例であった。

試験の結果、DLTは認められなかったが、①9mg/m²でもっとも高率（7例中4例）に芽球消失が認められたこと、②末梢血中のCD33抗原部位飽和度では初回投与開始6時間後及び24時間後ともに、9mg/m²で高い数値であったこと（それぞれ90.7%及び69.2%）、③9mg/m²の7例中2例に遷延する好中球減少が出現したこと、から、これ以上の増量は行わず、第Ⅱ相試験の用法・用量は、少なくとも14日間の投与間隔で、9mg/m²の3回投与とすることが決定された。

安全性の評価は、本剤の最終投与後28日間まで、血液学的検査、生化学検査、理学的検査、心電図等により行われ、WHOの副作用判定基準に基づき有害事象が評価された。

全ての症例に有害事象が発現し、発現頻度が高い有害事象（10%以上）は以下のとおりであった。

有害事象	例数	有害事象	例数
発熱	37例 90.2%	口内乾燥	5例 12.2%
悪寒	32例 78.0%	歯肉出血	6例 14.6%
嘔気	25例 61.0%	肝機能検査異常	5例 12.2%
白血球減少症	23例 56.1%	メレナ	5例 12.2%
無力症	21例 51.2%	口内炎	8例 19.5%
嘔吐	17例 41.5%	貧血	6例 14.6%
頭痛	16例 39.0%	汎血球減少症	8例 19.5%
下痢	15例 36.6%	点状出血	7例 17.1%
血小板減少症	15例 36.6%	浮腫	6例 14.6%
食欲不振	14例 34.1%	低マグネシウム血症	5例 12.2%
低カリウム血症	11例 26.8%	血清 GOT 増加	5例 12.2%
乳酸脱水素酵素増加	11例 26.8%	関節痛	5例 12.2%
処置に伴う局所反応	11例 26.8%	浮動性めまい	7例 17.1%
呼吸困難	10例 24.4%	傾眠	5例 12.2%
腹痛	9例 22.0%	咳そう増加	5例 12.2%
胸痛	8例 19.5%	低酸素症	6例 14.6%
敗血症	6例 14.6%	咽頭炎	6例 14.6%
低血圧	6例 14.6%	肺所見	8例 19.5%
頻脈	7例 17.1%	血尿	5例 12.2%
便秘	5例 12.2%		

重篤な有害事象は、64件（28例）認められた。このうち、因果関係が否定できないとされたものは、発熱10件（回復7件・未回復3件）、好中球減少4件（回復3件・未回復1件）、好中球減少性発熱2件（未回復）、遷延する好中球減少2件（回復1件・未回復（死亡）1件）、血小板減少症による鼻出血1件（回復）、水分過負荷1件（回復）、息切れ1件（回復）、胸部絞扼感1件（回復）、心房細動2件（回復）、敗血症1件（死亡）、肝酵素上昇1件（未回復）、肝毒性1件（未回復）、AST増加1件（回復）、低酸素症1件（原疾患により死亡）、肺浸潤1件（原疾患により死亡）、鼓膜出血1件（回復）、うっ血性心不全1件（回復）、低血圧2件（回復）、失神様症状1件（回復）、悪寒1件（回復）であった。

特に本剤による有害事象として注目されている内容については以下のとおりである。

血液毒性に関して、本剤投与開始前の値がWHO基準のGrade 2以下であった症例に見られた有害事象は、以下のとおりであった。白血球数は、投与開始前にGrade 2以下であった29例中、本剤投与後にGrade 4となった症例は、4mg/m²未満では10例中4例（40%）、4mg/m²以上では19例中15例（79%）に認められた。好中球数は、投与開始前にGrade 2以下であった9例中、本剤投与後にGrade 4となった症例は4mg/m²未満では4例中3例（75%）、4mg/m²以上では5例中5例（100%）に認められた。血小板数は、投与開始前にGrade 2以下であった10例中、4 mg/m²未満では5例中5例（100%）、4mg/m²以上では5例中5例（100%）に認められた。

本剤の投与後24時間以内に発現した有害事象は「点滴関連毒性」と定義され、この内投与後6時間以内に発現した事象を「急性点滴投与関連毒性」とし、それ以外を「遅発性点

「点滴投与関連毒性」と定義されている。

急性点滴投与関連毒性は、以下のとおりであった。

投与回数別の急性点滴投与関連毒性^a

有害事象名	症例数 (%)			
	初回投与期間 n = 41	2回目投与期間 n = 25	3回目投与期間 n = 12	全投与期間 n = 41
全ての事象 ^b	27 (66)	14 (56)	5 (42)	29 (71)
悪寒	20 (49)	9 (36)	4 (33)	23 (56)
発熱	16 (39)	7 (28)	2 (17)	18 (44)
嘔気	4 (10)	1 (4)	2 (17)	7 (17)
嘔吐	3 (7)	2 (8)	1 (8)	4 (10)
低血圧	4 (10)	1 (4)	1 (8)	4 (10)

a: 全体で10%以上に発現した事象

b: 同一症例が複数の事象を発現した場合もあった。

投与量群別の急性点滴投与関連毒性発現頻度

有害事象	投与量 (mg/m ²), 症例数 (%) ^a							
	0.25 n = 4	0.5 n = 3	1 n = 4	2 n = 3	4 n = 6	5 n = 6	6 n = 8	9 n = 7
全ての有害事象 ^b	2 (50)	2 (67)	3 (75)	2 (67)	5 (83)	6 (100)	5 (63)	4 (57)
悪寒	0	1 (33)	3 (75)	2 (67)	4 (67)	5 (83)	4 (50)	4 (57)
発熱	0	1 (33)	3 (75)	2 (67)	1 (17)	4 (67)	4 (50)	3 (43)
嘔気	0	0	0	1 (33)	1 (17)	2 (33)	2 (25)	1 (14)
嘔吐	0	0	0	1 (33)	0	2 (33)	0	1 (14)
低血圧	0	0	0	0	1 (17)	1 (17)	1 (13)	1 (14)

a: 全体で10%以上に発現した事象

b: 同一症例が複数の事象を発現した場合もあった。

遅発性点滴投与関連毒性については以下のとおりであった。

投与回数別の遅発性点滴投与関連毒性^a

有害事象	投与量 (mg/m ²), 症例数 (%) ^a			
	初回投与期間 n = 41	2回目投与期間 n = 25	3回目投与期間 n = 12	全体 n = 41
全ての有害事象 ^b	34 (83)	18 (72)	10 (83)	36 (88)
発熱	14 (34)	5 (20)	6 (50)	18 (44)
嘔気	10 (24)	2 (8)	2 (17)	13 (32)
悪寒	7 (17)	4 (16)	4 (33)	11 (27)
白血球減少症	7 (17)	4 (16)	0	9 (22)
嘔吐	5 (12)	0	0	5 (12)
発疹	2 (5)	1 (4)	2 (17)	5 (12)
疼痛	3 (7)	1 (4)	0	4 (10)
血小板減少症	4 (10)	0	0	4 (10)

a: 全体で10%以上に発現した事象

b: 同一症例が複数の事象を発現した場合もあった。

投与量群別の遅発性点滴投与関連毒性^a

投与量 (mg/m ²), 症例数 (%)	
-----------------------------------	--

有害事象名	0.25 n=4	0.5 n=3	1 n=4	2 n=3	4 n=6	5 n=6	6 n=8	9 n=7
全ての有害事象 ^b	3 (75)	3 (100)	4 (100)	2 (67)	5 (83)	6 (100)	6 (75)	7 (100)
発熱	1 (25)	1 (33)	1 (25)	1 (33)	4 (67)	4 (67)	2 (25)	4 (57)
嘔気	0	0	0	0	3 (50)	2 (33)	2 (25)	6 (86)
悪寒	1 (25)	1 (33)	1 (25)	0	2 (33)	2 (33)	0	4 (57)
白血球減少症	0	0	1 (25)	1 (33)	1 (17)	3 (50)	2 (25)	1 (14)
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (17)	2 (25)	2 (29)
発疹	0	0	0	0	0	3 (50)	1 (13)	1 (14)
疼痛	0	0	1 (25)	0	2 (33)	0	1 (13)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (33)	1 (17)	0	2 (25)	0

a:全体で10%以上に発現した事象

b:同一症例が複数の事象を発現した場合もあった。

粘膜炎（口内炎等）は、41例中10例に認められ、このうち、因果関係が否定されない症例は2例であった（4mg/m²群：1例、9mg/m²群：1例）。

本剤の構成成分であるカリケアマイシンーリンカー部分に対する抗体が2例で検出された。1例では再登録時の2回目の投与後に抗体が出現したため本剤投与が中止された。もう1例では3回目の投与後に抗体が出現した。

肝機能検査値異常は、以下のとおりであった。ビリルビンの高値は、41例中15例に認められ、内Grade 3以上は、9mg/m²群の1例であった。GOT/GPTの高値は、36例に認められ、内Grade 3以上は、11例（0.5mg/m²群1例、1mg/m²群1例、5mg/m²群4例、6mg/m²群3例、9mg/m²群2例）であった。

安全性の問題による中止は3例（症例番号10138-0008、10138-0015、10132-0107）であった。10138-0008（6mg/m²群）は、第1回目の本剤投与の後に本剤との因果関係が否定できない「低血圧」が発現し、本剤の投与を中止した。10138-0015（9mg/m²群）は第2回目の本剤投与の後に本剤との因果関係が否定できない「発熱、悪寒」が発現し、本剤の投与を中止した。10132-0107は本剤に対する抗体が出現したため、本剤の投与を中止した。

本剤最終投与日から30日以内に死亡した症例は7例であった。このうち、6例は原疾患の悪化によるとされ、本剤との因果関係は否定された。1例（症例番号10132-0019、6mg/m²）では、6mg/m²の3回目投与後に本剤との因果関係が否定されない「感染」により死亡した。「感染」により死亡した症例の経過は、3回目の本剤投与日に「発熱」、「好中球減少」、投与12時間後に「心房細動」、投与翌日に「発疹」及び血液培養で細菌が検出され、投与12日後に「感染（グラム陰性敗血症）」で死亡した。「発熱」、「好中球減少」、「発疹」については本剤との因果関係が否定されたが、「心房細動」及び死亡原因となった「感染」と、本剤との因果関係は否定できないとされた。

本剤最終投与日から31日以降に死亡した症例は31例で、死亡原因は、原疾患の悪化29例、中枢神経系ヘルペス感染及び原疾患の悪化による症例1例（本剤との因果関係なし）、感染1例（症例番号10138-0015、9mg/m²）であった。感染で死亡した症例は、本剤の2回目投与18日後に「発熱」、「悪寒」を発現し、また「遷延好中球減少症」が遷延しており抗生物質とG-CSF投与を開始されたが、投与53日後に「感染」により死亡した。これらの有害事象と本剤との因果関係は否定できないとされた。

例、女性9例、であった。病期は、寛解導入不応例1例、第1再発期15例、第2再発期2例、第3再発期1例、第5再発期1例であった。FAB分類では、M0:2例、M1:1例、M2:6例、M3:1例、M4:7例、M4E0:1例、M5:2例であった。染色体異常による予後分類では、予後良好群1例、予後中間群6例、予後不良群3例、未実施10例であった（機構注；染色体異常と予後判定の関係については照会中である）。PSは、0が12例、1が7例、2が1例であった。

登録症例の内訳は、6mg/m²群6例、7.5mg/m²群3例、9mg/m²群11例であった。症例検討委員会において被験薬が投与された20症例全てが適格例であり、安全性及び有効性の解析対象と判断されたが、9mg/m²の1例（被験者識別コード：1-008）は「不完全例」と判断された（本剤の初回投与当日に重篤な有害事象として肺出血が出現し、死亡したため、本症例は有効性の評価データが存在しないことを理由に、症例検討委員会において不完全例と判断された）。

以上より安全性評価対象は20例、有効性評価対象は20例（1-008は不完全例）とされた。投与量の増量経過は以下のとおりであった。

投与量群 (mg/m ²)	被験者識別コード	NCI Grade* 最高値	結果
6	1-001	2	Grade 3 を超える非血液毒性は 3 例ともにみられなかったことから、9 mg/m ² に移行
	1-002	2	
	1-003	1	
9	1-004	3	3 例中 2 例に Grade 3 の非血液毒性がみられたため、9 mg/m ² を 3 例追加
	1-005	3	
	1-006	2	
9	1-007	2	2 例目（1-008）に重篤な有害事象（肺出血による死亡）が発現したため、一時登録を中断、6 mg/m ² から再開
	1-008	4	
6	1-009	2	3 例中 1 例に Grade 3 の非血液毒性がみられた。最初の 3 例と合わせて、6 例中 1 例に Grade 3 の非血液毒性がみられたのみであったことから、中間用量の 7.5 mg/m ² に移行
	1-010	1	
	1-011	3	
7.5	1-012	2	Grade 3 を超える非血液毒性は 3 例ともにみられなかったことから、9mg/m ² に移行
	1-013	1	
	1-014	2	
9	1-015	2	6 例中 2 例に Grade 3 の非血液毒性がみられたが、9 mg/m ² は忍容性ありと判断
	1-016	2	
	1-017	2	
	1-018	3	
	1-019	2	
	1-020	3	

1-008については、本剤投与7時間後に心肺停止となっているのを発見され、9時間後に死亡した。剖検の結果、肺出血による死亡であるとされた。これを受け、症例登録が一時中断され、効果安全性評価委員会が開催された。効果安全性評価委員会での検討の結果、登録時の適格性に問題がなく、本症例は本剤投与前日まで肺炎を併発しており全身状態が

低下していたことが予想されるとして、本治験の中止の必要はないと判断された。また、本剤投与前2日間以内、及び、投与後3、8日目にPT、APTT、フィブリノーゲン、FDP、Dダイマーを、また投与後24時間の心電図モニターを実施するよう治験実施計画書の変更が行われ、6 mg/m²投与群より症例登録の再開が成されたものである。

有効性・安全性の評価は、パート1（最終投与後28日間）、パート2（パート1終了後6カ月間）、パート3（安全性はパート2終了後18カ月間）にわけて行われ、パート3では、CR又はCRp（complete remission with incomplete platelet recovery）の症例については、CR又はCRp持続期間の18カ月間追跡調査及び再発又は死亡までの6カ月毎の追跡調査を、無効例については、3カ月毎の追跡調査を行うとされたが、治験期間とされたのはパート1のみである。本試験の有効性・安全性の情報は全てパート1のみの情報である。

後治療については、寛解後療法が可能とされた。パート1終了時にCR又はCRpとなった症例は、15日間の間隔をあけたのち寛解後療法の施行を可能とされた。

安全性の評価は、パート1では血液学的検査、生化学検査、理学的検査、心電図等により行われ、NCI-CTC version 2.0に基づき有害事象が評価された。なお、同一症例で同一有害事象が複数回発現した場合には、よりGradeの高い事象のみが集計された。

全ての症例に有害事象が発現した（空欄は0例。括弧内は因果関係が否定できない有害事象数）。その内訳は以下のとおりである。

	6mg/m ² (6例)	7.5mg/m ² (3例)	9mg/m ² (11例)		6mg/m ² (6例)	7.5mg/m ² (3例)	9mg/m ² (11例)
掻痒	1		1(1)	心電図異常	1(1)		
爪囲炎			1(1)	高血圧	2(2)	1(1)	
発疹	1		1(1)	低血圧	1(1)		1(1)
皮下出血			2(2)	心筋虚血	1(1)		
毛包炎	1(1)		1(1)	心室性不整脈	1(1)		
蕁麻疹	1			心房性不整脈	1(1)		
関節痛	1(1)			頻脈	3(3)	2(2)	2(2)
筋痛	1(1)		2(2)	血腫			1(1)
めまい		1(1)	2(1)	潮紅			1
音声障害	1(1)			咽頭炎	2(2)		2(2)
知覚減退	1(1)			咳	1(1)	1(1)	2(2)
不眠		1(1)		呼吸困難			1(1)
しゃっくり			2(2)	喉頭炎	1(1)		
メレナ			1(1)	低酸素症		1(1)	
胃炎	1(1)			肺出血			1(1)
胃腸粘膜変色		1(1)		鼻出血	3(3)	1(1)	3(3)
下痢	1(1)	1(1)	2(2)	貧血	5(5)	2(2)	10(10)
口内炎	2(2)		2(2)	リンパ球減少	6(6)	3(3)	9(9)
歯周破壊			1(1)	白血球減少	6(6)	3(3)	10(10)
歯肉出血			1(1)	顆粒球減少	5(5)	3(3)	8(8)
食欲不振	4(4)	1(1)	8(8)	APTT延長		1(1)	6(6)
潰瘍性口内炎			1(1)	プロトロンビン		1(1)	1(1)

吐血		1(1)		減少			1(1)
便秘	1(1)	1(1)	1(1)	血腫			10(10)
嘔気	4(4)	3(3)	9(9)	血小板減少	6(6)	3(3)	
嘔吐	3(3)	3(3)	6(6)	フィブリノーゲン増加	1(1)	2(2)	
ビリルビン血症	3(3)	1	2(2)	紫斑	3(3)		2(2)
γ GTP 上昇	2(2)			線維素溶解現象亢進	2(2)	3(3)	6(6)
GOT 上昇	4(4)	3(3)	9(9)	皮下出血		1(1)	1(1)
GPT 上昇	2(2)	3(2)	8(8)	血尿			1(1)
LDH 上昇	6(5)	3(3)	8(7)	腔出血	1(1)		
NPN 上昇*		1(1)	1(1)	ほてり			1(1)
ALP 上昇	1(1)	3(2)	4(4)	アレルギー反応	1	1	
高カルシウム血症	1(1)			悪寒	4(4)	1(1)	6(6)
高トリグリセリド血症	2(2)			顔面浮腫			1(1)
高血糖	5(3)	2(1)	7(3)	胸痛			1(1)
体重減少		1(1)	2(1)	倦怠感	3(3)	2(2)	7(7)
体重増加			2(1)	頭痛	4(4)	2(2)	3(3)
低アルブミン血症	3(3)	2(2)	3(3)	発熱	5(5)	3(3)	10(10)
低カリウム血症	3(1)	2	2(1)	腹痛	1(1)	1(1)	1(1)
低カルシウム血症	3(1)	2(1)	5(5)	腹部腫脹			1(1)
低ナトリウム血症	2(1)		1(1)	注射部腫脹			1(1)
低リン酸血症	2(2)	2(2)		モニリア症			1(1)
低蛋白血症	1(1)	2(2)	2(2)	感染	5(5)	3(3)	6(6)
浮腫		1(1)		単純疱疹	1(1)	1(1)	

*NPN上昇は、症例報告書では「クレアチニン上昇」と記載されていた。

特に本剤による有害事象として注目されている内容については以下のとおりである。

パート1では、血液毒性は以下のとおりであった。

器官別大分類 ^a 基本語	6mg/m ² , n=6		7.5mg/m ² , n=3		9mg/m ² , n=11		全体, n=20	
	G3+G4	G1-G4	G3+G4	G1-G4	G3+G4 (%)	G1-G4 (%)	G3+G4 (%)	G1-G4 (%)
有害事象発現症例数	6	6	3	3	10(91)	10(91)	19(95)	19(95)
赤血球障害	4	5	1	2	8(73)	10(91)	13(65)	17(85)
貧血	4	5	1	2	8(73)	10(91)	13(65)	17(85)
白血球・網内系障害	6	6	3	3	10(91)	10(91)	19(95)	19(95)
リンパ球減少	5	6	2	3	5(45)	9(82)	12(60)	18(90)
白血球減少(症)	6	6	3	3	10(91)	10(91)	19(95)	19(95)
顆粒球減少(症)	5	5	3	3	8(73)	8(73)	16(80)	16(80)
血小板・出血疑血障害	6	6	3	3	10(91)	10(91)	19(95)	19(95)
血小板減少(症)	6	6	3	3	10(91)	10(91)	19(95)	19(95)

好中球数の500/μL以上に回復するまでの期間の中央値は27.5日（G-CSFが用いられた症例は1例）（機構注：好中球数の500/μL以下となった19例のみを対象として解析された）、

血小板の25,000/ μ L以上に回復するまでの期間の中央値は12日（機構注：血小板回復日数については、機構における審査の概要参照）であったとされた。

Grade 3以上の非血液毒性は、食欲不振3例、嘔気2例、嘔吐1例、GOT上昇1例、GPT上昇2例、高血糖3例、低カリウム血症1例、肺出血1例、アレルギー反応1例、発熱1例、感染1例であった。

本剤の投与当日及び翌日に発現した有害事象は「点滴関連毒性」と定義された。点滴投与関連毒性は、全て本剤との関連性は否定できないとされた。

初回投与時に発現頻度10%以上で発現したものは、以下のとおりであった。初回投与時に点滴関連毒性が見られた症例数は20例全例であった。

有害事象	例数	有害事象	例数
発熱	16例	低カルシウム血症	4例
嘔気	12例	頭痛	4例
悪寒	11例	GOT上昇	3例
嘔吐	7例	低アルブミン血症	3例
頻脈	7例	高血圧	2例
食欲不振	7例	低血圧	2例
倦怠感	6例	貧血	3例
リンパ球減少	5例	繊維素溶解 現象亢進	2例
白血球減少（症）	4例	GPT上昇	2例
血小板減少（症）	4例	LDH上昇	2例

Grade 3又は4の点滴投与関連毒性は、血小板減少（症）（4例）、白血球減少（症）（4例）、食欲不振（3例）、嘔気（2例）、貧血（2例）、リンパ球減少（2例）、嘔吐（1例）、肺出血（1例）、顆粒球減少（1例）、発熱（1例）、血清GOT上昇（1例）、血清GPT上昇（1例）であった。

2回目投与時には、13例中12例で点滴関連毒性が見られた。発現頻度10%以上で発現したものは、発熱（8例）、嘔気（5例）、嘔吐（5例）、頻脈（4例）、悪寒（3例）、頭痛（3例）、LDH上昇（2例）であった。Grade 3又は4の点滴投与関連毒性は、貧血（1例）及び白血球減少（症）（1例）であった。

パート1での粘膜炎または口内炎に関連する有害事象は、20例中11例に発現した（6mg/m²群で6例中6例、7.5mg/m²群で3例中1例、9mg/m²群で11例中4例）。このうち、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

パート1での感染に関連する有害事象は、20例中17例に発現した（6mg/m²群で6例中6例、7.5mg/m²群で3例中3例、9mg/m²群で11例中8例）。このうち、Grade 3以上の有害事象は、感染が1例（6mg/m²群で1例）であった。

パート1での出血に関連する有害事象は、20例中、15例に発現した（6mg/m²群で6例中5例、7.5mg/m²群で3例中2例、9mg/m²群で11例中8例）。このうち、Grade 3以上の有害事象は、肺出血が1例（9mg/m²群）であった。

パート1での肝毒性に関連する有害事象は、20例中、18例に発現した（6mg/m²群で6例

中6例、7.5mg/m²群で3例中3例、9mg/m²群で11例中9例)。このうち、Grade 3以上の有害事象は、GOT上昇1例(9mg/m²群)、GPT上昇2例(7.5mg/m²群及び9mg/m²群)、であった。

本剤の構成成分であるカリケアマイシン-リンカー部分並びにhp67.6に対する抗体は認められなかった。

重篤な有害事象と判定されたものは2件で、「感染」(1-009、6mg/m²群の初回投与期間)及び「アレルギー反応」(1-014、7.5mg/m²群の初回投与期間)であった。「感染」については、本剤との因果関係は否定できないとされた。

治験の中止例は以下のとおりであった。

投与量群	6mg/m ²	7.5mg/m ²	9mg/m ²	全体
その他の医学的事象	0	0	2	2
不十分な効果・有効性	3	0	3	6
有害事象	0	1	1	2
小計	3	1	6	10

(症例数)

本剤の2回目の投与を受けたのは13例で、2回目投与を受けなかった7例の理由は、原疾患の悪化が3例、有害事象が2例、その他の医学的事象が2例であった。投与量群別では、6mg/m²群で6例中1例(原疾患の悪化)、7.5mg/m²群で3例中1例(Grade 3のGPT上昇及びGrade 2のGOT上昇)、9mg/m²群で11例中5例(原疾患の悪化2例、肺出血1例、その他の医学的事象2例)であった。9mg/m²群の「その他の医学的事象」とは、中枢神経系浸潤の疑いが否定できなくなった1例と、本剤を2回投与した場合に感染症のコントロールが不能となる恐れがあると判断された1例であった。

また、2回目の投与をうけた13例のうち、3例で最終観察期間が予定された28日(パート2)より短かった(原因は原疾患の悪化による。)

本剤最終投与日から30日以内に死亡した症例は2例であった。

被験者識別コード	年齢(歳)	性別	投与量群(mg/m ²)	初回投与からの日数(日目) ^a	有害事象	因果関係
初回投与 1-008	67	男性	9	1	肺出血	関連性ないともいえない
1-018 ^b	46	女性	9	22	肺炎	関連なし

1-008は、67歳男性で、初回再発例に対して本剤を投与された。本剤投与後にGrade 2の発熱(39.5度)と悪寒を認めた。7時間後に心肺停止となっているところを発見され、心肺蘇生を行うも回復せず、9時間後に死亡した。剖検の結果、死因は肺出血であった。

1-018では、本剤投与後に、原疾患増悪のため治験を中止し、後治療の化学療法開始後に肺炎が出現したものであるとして、本剤と肺炎との因果関係はないとされた。

最終投与後31日以降に死亡した症例は14例で（転院した死亡理由不明の1例を除く）、全例で本剤と死亡の因果関係はなしとされた。

有効性の評価は、以下の結果であった。

パート1の終了時に抗腫瘍効果を判定した。CRは、①末梢血中芽球消失、②骨髄中芽球が5%以下、③ヘモグロビン9g/dL以上、④ANC 1,500/ μ L以上、⑤血小板100,000/ μ L以上、⑥赤血球輸血及び血小板輸血に依存しない、⑦髄外白血病を認めない、の全てを満たす場合と定義され、これらのうち⑤のみ満たさない場合をCRpと定義された。

9 mg/m²を2回投与した2例でCRが認められたが、CRpは認められなかった。

また、パート1の終了時にCR又はCRp基準を満たさないものの、末梢血中又は骨髄中に芽球が認められない症例（骨髄中は5%以下）（芽球消失例）は、9mg/m²で認められたCR（2例）の他、6 mg/m²群1例、7.5 mg/m²群2例、9 mg/m²群2例の計5例に認められた。

CR例の患者背景は、51歳男性・M3・予後中間群（初診時）・第3再発期にトレチノインによる寛解導入療法行うも非寛解（症例番号1-004）の症例、及び、40歳男性・M4・予後中間群（初診時）・第1再発（症例番号1-016）であった。CR例の、寛解後療法については現在照会中である。

芽球消失例の患者背景については66歳女性・M4・予後中間群（初診時）・第1再発期に化学療法行うも非寛解（症例番号1-001）、35歳男性・M4・予後中間群（初診時・スクリーニング時）・第1再発期に化学療法行うも非寛解（症例番号1-012）、63歳男性・M4・予後中間群（初診時・スクリーニング時）・第2再発期に化学療法行うも非寛解（症例番号1-013）、63歳男性・M4・予後分類不明・第5再発期に化学療法行うも非寛解（症例番号1-017）、65歳男性・M1・予後中間群（初診時）・第1再発（症例番号1-019）であった。

CRになった2例のCR達成日は1-004で45日目、1-016で57日目であった。1-016はCR達成日から104日後に再発が確認されたが、1-004は再発及び死亡は確認されておらず、無再発生存が確認された観察期間は930日以上であった。

全生存期間の中央値は305日であった。

本剤を投与された適格例20例中19例について、投与開始前、投与開始3時間後及び6時間後に末梢血を採血し、単核細胞表面のCD33抗原部位への飽和度を測定した結果、9 mg/m²でもっとも高い飽和度（平均値93.3%（77.9~100%））であった。

3) 海外第II相臨床試験（添付資料ト-3、試験番号201）

CD33陽性の初回再発のAML患者を対象として、本剤投与後の有効性・安全性及び薬物動態、本剤に対する反応の予測因子を検討する第II相試験が19■■年■■月~20■■年■■月に米国の14施設で行われた。

対象患者は、①CD33陽性の初回再発のAML患者で、初回CR期間が6カ月以上の症例、②年齢18歳以上、③PSが0~2、であった。

用法・用量は、9mg/m²の2時間静脈内投与を、最高で3回行うとされた。本剤の各投与に先立ち、全ての被験者にアセトアミノフェンの経口投与及び塩酸ジフェンヒドラミン

50mg/body を本剤投与前に行い、アセトアミノフェンの経口投与は、初回のアセトアミノフェン投与後約4時後、8時間後に追加投与するとされた。

本剤の2回目の投与を受ける基準は、「初回投与による非血液毒性の回復、コントロール不能な感染症がない、疾患悪化がない、カリケアマイシン又はhp67.6に対する抗体がない、初回投与後14日間～28日間後である」場合とされた。3回目投与を受ける基準は、19■■年■■月■■日改訂により追加された基準で、「2回目投与によってもCR又はCRpに至らない、2回目投与のための基準を満たしている、骨髓中の芽球数が50%未満である、骨髓の細胞密度が15%以上」とされた。

本試験時の治験開始時目標症例数は55例と計画された。スクリーニングを受けた症例は139例であったが、84例が試験に組み入れられ本剤を1回以上投与され、安全性・有効性の評価対象とされた（機構注：本試験に再登録された症例数が8例あり、最初の登録と別の症例番号として投与された）。

患者背景は、年齢の平均値51.9歳（22～82歳）、性別：男性43例、女性41例、であった。初診時FAB分類は79例で判定され、M0：8例、M1：20例、M2：27例、M4：15例、M4E0：8例、M5：6例、M6：1例、M7：1例、不明：5例であった。染色体異常による予後分類では61例で判定され（初診時）、予後良好群1例、予後中間群37例、予後不良群23例、であった（染色体異常と予後判定の関係は照会中である）。

有効性及び安全性の評価は、パート1（最終投与後28日間）、パート2（パート1終了後6カ月間）、パート3（安全性はパート2終了後18カ月間、その後被験者死亡まで6カ月ごと）にわけて行われた。

後治療については、寛解後療法が可能とされ、パート1終了時に①CR、②CRp、③骨髓及び末梢血中の芽球が5%以下の症例のいずれかに相当する症例は、30日間の間隔をあげたのち、無治療または自家造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植、ミトキサントロン10mg/m²を5日間とエトポシド100mg/m²の5日間投与を1コース投与のいずれかを選択可能とされた。

評価症例数の内訳を以下に示す。

内 訳	登録症例数 n=84
パート1	
初回投与を受けた症例	84
2回目投与を受けた症例	66
3回目投与を受けた症例	2
パート1で死亡した症例	11
パート2	
6カ月間の追跡症例	73
パート2で死亡した症例	35
パート3	
18カ月間の追跡症例	38
パート3で死亡した症例	22
18カ月間の追跡を終了した症例	16

有効性の評価は、パート1、パート2での抗腫瘍効果により行った。CRは、①末梢血中

芽球消失、②骨髓中芽球が5%以下、③ヘモグロビン9g/dL以上、④ANC 1,500/ μ L以上、⑤血小板100,000/ μ L以上、⑥赤血球輸血及び血小板輸血に依存しない、の全てを満たす場合を完全寛解 (Complete Response: CR) と定義され、これらのうち⑤のみ満たさない場合をCRpと定義された。

CRは14例(17%)、CRpは13例(15%)に認められた。年齢別では、以下のとおりであった。

抗腫瘍効果		CR	CRp	OR (CR+CRp)
年齢別				
60歳以上 (n=29)	症例数 (%)	5 (17%)	3 (10%)	8 (28%)
	95%信頼区間	6-36%	2-27%	13-47%
60歳未満 (n=55)	症例数 (%)	9 (16%)	10 (18%)	19 (35%)
	95%信頼区間	8-29%	9-31%	22-49%

全生存期間中央値は5.3カ月であった(20■■年■■月■■日時点。機構はこの時点よりも後に情報の集積があれば提出するように求めている)。CR及びCRp例の無再発生存期間(CR又はCRpとなった日を起算日)の中央値は7.2カ月(CR例のみでは7.3カ月、CRp例では7.2カ月)。また、60歳以上のCR5例及びCRp3例の無再発生存期間の中央値は5.1カ月であった。

CR14例中、5例が同種造血幹細胞移植、4例が自家造血幹細胞移植、4例が化学療法、CRp13例中、6例が同種造血幹細胞移植、2例が自家造血幹細胞移植、2例が化学療法を寛解後療法として施行された。なお、CR1例、CRp3例で寛解後療法が施行されていない理由は照会中である。

安全性の評価は、パート1では血液学的検査、生化学検査、理学的検査、心電図等により行われ、NCI-CTC version 1.0に基づき有害事象が評価された。同一症例に複数の事象が発現していた場合には、最高Gradeの事象のみを集計対象とした。

パート1で認められた有害事象は以下のとおりである。有害事象は全例に認められた。発現頻度が高い有害事象(10%以上)は、以下のとおりである。

有害事象	例数		有害事象	例数	
腹部腫脹	11例	13%	ビリルビン血症	13例	15%
腹痛	40例	48%	脱水	8例	10%
無力症	48例	57%	浮腫	10例	12%
背部痛	24例	29%	高血糖	10例	12%
蜂巣炎	9例	11%	低カルシウム血症	10例	12%
悪寒	67例	80%	低カリウム血症	31例	37%
顔面浮腫	8例	10%	低マグネシウム血症	12例	14%
発熱	69例	82%	低リン酸血症	13例	15%
頭痛	47例	56%	乳酸脱水素酵素増加	11例	13%
感染	8例	10%	末梢性浮腫	19例	23%
好中球減少性発熱	24例	29%	関節痛	12例	14%