

疼痛	21例	25%	骨痛	8例	10%
敗血症	31例	37%	不安	10例	12%
出血	10例	12%	錯乱	8例	10%
高血圧	17例	20%	うつ病	12例	14%
低血圧	19例	23%	浮動性めまい	24例	29%
頻脈	12例	14%	不眠症	22例	26%
血栓症	9例	11%	咳そう増加	23例	27%
血管拡張	8例	10%	呼吸困難	30例	36%
食欲不振	37例	44%	鼻出血	29例	35%
便秘	24例	29%	咽頭炎	17例	20%
下痢	41例	49%	肺炎	9例	11%
口内乾燥	8例	10%	胸水	9例	11%
消化不良	17例	20%	肺所見	10例	12%
歯肉出血	14例	17%	鼻炎	15例	18%
肝機能検査値異常	22例	26%	単純ヘルペス	14例	17%
嘔気	69例	82%	そう痒症	10例	12%
口腔モニリア症	9例	11%	発疹	26例	31%
口内炎	37例	44%	皮膚障害	8例	10%
貧血	23例	27%	発汗	10例	12%
斑状出血	16例	19%	血尿	8例	10%
白血球減少症	34例	40%	不正子宮出血	4例	女性の10%
点状出血	25例	30%	膣出血	10例	女性の24%
血小板減少症	41例	49%	処置に伴う局所反応	37例	44%

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での血液毒性は、以下のとおりであった。

Grade 3又は4の血液毒性発現頻度

血液学的検査項目	症例数 (%)		
	治療開始前	初回投与期間	2回目投与期間
全ての検査値	76/83 (92)	83/83 (100)	66/66 (100)
ヘモグロビン減少	7/83 (8)	25/83 (30)	27/66 (41)
リンパ球絶対数減少	40/83 (48)	79/83 (95)	64/66 (97)
好中球絶対数減少	65/82 (79)	83/83 (100)	65/65 (100)
血小板数減少	54/83 (65)	80/83 (96)	57/66 (86)
プロトロンビン時間延長	0	1/5 (20)	0
総好中球絶対数減少	62/82 (76)	83/83 (100)	65/65 (100)
白血球数減少	27/83 (33)	81/83 (98)	65/66 (98)

このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた症例数は照会中である。

本剤の投与当日に発現した有害事象は「点滴関連毒性」と定義された。本剤の初回投与では、84例中71例（85%）に、2回目投与では66例中43例（65%）に点滴関連毒性が認められた。

初回投与時に、10%以上に発現したものは、悪寒（51例、61%）、発熱（41例、49%）、

頭痛（13例、15%）、低血圧（9例、11%）、嘔気（35例、42%）、嘔吐（22例、26%）であった。

2回目投与時に10%以上に発現したものは、悪寒（25例、38%）、発熱（20例、30%）、嘔気（10例、15%）、嘔吐（7例、11%）であった。

Grade 3以上の点滴関連毒性は、84例中、31例（37%）に出現した。

有害事象	例数	有害事象	例数
悪寒	11例 13%	血小板減少症	9例 11%
発熱	2例 2%	ビリルビン血症	1例 1%
頭痛	1例 1%	高血糖	1例 1%
好中球減少性発熱	1例 1%	低リン酸血症	1例 1%
低血圧	3例 4%	呼吸困難	2例 2%
頭蓋内出血	1例 1%	鼻出血	1例 1%
肝機能検査値異常	1例 1%	低酸素症	3例 4%
口腔内潰瘍形成	1例 1%	発疹	1例 1%
白血球減少症	2例 2%	処置に伴う局所反応	1例 1%
汎血球減少症	1例 1%		

パート1で、粘膜炎又は口内炎に関連する有害事象は、84例中46例（55%）に少なくとも1件の有害事象が認められた。この46例中、23例で本剤との因果関係が否定できないとされた。Grade 3以上の有害事象は3例に認められ、2例で本剤との因果関係が否定できないとされた。

パート1で、出血に関連する有害事象は、84例中63例（75%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、頭蓋内出血が2例、後腹膜出血・血性下痢・吐血・メレナ・斑状出血・紫斑・硬膜下血腫・鼻出血・血尿が各1例であった。血性下痢、メレナ、紫斑以外の有害事象は本剤との因果関係が否定できないとされた。

パート1で、感染に関連する有害事象は、84例中74例（88%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、敗血症20例、肺炎5例、蜂巣炎・ショック・食道炎・口内炎が各2例、胃腸障害・口腔内潰瘍形成・リンパ節症・喉頭炎・副鼻腔炎・尿路感染が各1例であった。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象は、敗血症5例、ショック1例、口腔内潰瘍形成1例、口内炎1例、喉頭炎1例、肺炎3例であった。

パート1で、肝機能異常に関連する有害事象は、下表のとおり、84例中28例（33%）に認められた。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた症例については照会中である。

器官別大分類 <sup>a</sup>	症例数 (%)	
有害事象	n = 84	
全ての有害事象	28	(33)
全身	6	(7)
腹水	6	(7)
消化器系	23	(27)
肝脾腫	1	(1)
黄疸	3	(4)
肝機能検査値異常	22	(26)
肝圧痛	2	(2)

代謝及び栄養系	13	(15)
ビリルビン血症	13	(15)

肝機能検査値異常の内訳は、AST上昇16例、ALT上昇9例で、このうちGrade 3以上の症例はAST上昇6例、ALT上昇5例であった。なお、ビリルビン血症は肝機能検査値異常として集計されていない、ビリルビン血症は全例Grade 3以上であった。

腹水を伴うGrade 3以上の肝機能検査値異常は4例（201B1-0004、201B3-0011、201B5-0001、201B6-0002）で見られ、内2例（201B1-0004、201B3-0011）では死亡まで存続した。因果関係が否定できないとされたのは201B1-0004、201B3-0011、201B6-0002の3例であった。

肝静脈閉塞症（veno-occlusive disease: VOD）についてはパート2まで含めて集計した結果、84例中5例に認められた。201B3-003、201B3-0007、201B3-0010、は、本剤最終投与後に同種移植を施行し、移植後に本剤と因果関係の否定できないVODにより死亡した。201B3-0012は、同種移植後に本剤の第2コースを投与した症例で、VODにより死亡した（機構注：この症例がVODにより死亡したか否かについては申請者に確認中である）。201B3-0014は本剤投与後に同種移植を施行されたが、同種移植の2日前よりVODを発現し、VODにより死亡した。また、担当医によりVODと診断されないものの、ビリルビン上昇と腹水所見がありVODと考えられた症例が1例（201B3-0011）あり、死亡までVODが継続した（機構注：この症例がVODにより死亡したか否かについては申請者に確認中である）。

播種性血管内凝固は、3例にみとめられ、内1例では本剤との因果関係が否定できなかった（播種性血管内凝固が本剤投与後に悪化した）。

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。

治験の中止は以下のとおりであった。84例中22例（26%）がパート1の試験スケジュールを途中で中止した。中止理由は、原疾患の悪化（効果不十分）（8例）、その他の医学的理由（13例）、有害事象によるもの（2例）であった。有害事象のため、試験を中止した2症例は、体液貯留（201B6-0002）及び強直/間代性発作（201B7-0001）による中止であった。何れも、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28日以内に死亡した症例は11例であった。この内、本剤との因果関係が否定されなかった症例番号については照会中である。

最終投与 28日以内に死亡した症例

被験者識別コード	年齢(歳)	性別	投与回数	最終投与からの日数 <sup>a</sup>	死因
201A8-0002	61	男性	1	15	原疾患の悪化
201A9-0001	44	男性	2	11	原疾患の悪化による二次性の好中球減少性発熱
201A9-0004	45	男性	2	12	原疾患の悪化による二次性の敗血症
201A9-0008	49	男性	1	1	頭蓋内出血
201B0-0001	36	男性	1	19	多組織障害

201B1-0004	24	女性	2	19	多臓器不全（機構注：後腹膜出血後）
201B2-0002	24	男性	1	17	敗血症
201B4-0001	64	女性	1	21	原疾患の悪化
201E4-0001	82	男性	1	15	真菌血症, 菌血症
201E4-0002	53	男性	1	26	原疾患の悪化
201E5-0002	53	男性	2	25	感染

a:本剤の投与日を1日として算出した。

最終投与後29日以降に死亡した症例は20■■年■■月■■日時点で68例であった。（本剤と死亡の因果関係は否定できないとされた症例数については照会中である）。

#### 4) 海外第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-4、試験番号 202）

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ならびに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■■月に欧州の24施設で行われた。

対象患者の選択基準・除外基準は、本試験では造血幹細胞移植後の患者を登録可能とした点以外は、201試験と同一であった。

用法・用量、前投薬、本剤の2回目・3回目を投与可能とする基準は、201試験と同一である。

本試験時の治験開始時目標症例数は150例と計画された。スクリーニングを受けた症例は119例であったが、95例が試験に組み入れられ、本剤が1回以上投与され、安全性及び有効性の評価対象とされた。本試験に再登録された症例数は5例で、初回の登録時と異なる症例番号として登録された。

患者背景は、年齢の平均値53.2歳（20～79歳）、性別：男性52例、女性43例、であった。初診時FAB分類は93例で判定され、M0：4例、M1:14例、M2:23例、M4:23例、M4E0:6例、M5:17例、M6:2例、M7:1例、不明:3例であった。染色体異常による予後分類では69例で判定され（初診時）、予後良好群7例、予後中間群48例、予後不良群14例、であった（染色体異常と予後判定の方法は照会中）。造血幹細胞移植の既往は、29例で認められた。

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た。パート1終了時に①CR、②CRp、③骨髄及び末梢血中の芽球が5%以下の症例のいずれかの場合は、30日間の間隔をあけたのち、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/ m<sup>2</sup>を5日間とエトポシド100mg/m<sup>2</sup>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。評価症例の内訳を以下に示す。

症例の内訳

内訳	登録症例数 n=95
パート1	
初回投与を受けた症例	95
2回目投与を受けた症例	74
3回目投与を受けた症例	3

パート1で死亡した症例	14
パート2 6カ月間の追跡症例	81
パート2で死亡した症例	40
パート3 18カ月の追跡症例	41
パート3で死亡した症例	31
18カ月の追跡を終了した症例	10

有効性の評価は、パート1及びパート2での抗腫瘍効果の検討により評価した。なお、CR及びCRpの定義は201試験と同一である。

CRは13例（14%）、CRpは11例（12%）に認められた。年齢別では、以下のとおりであった。

年齢別		抗腫瘍効果	CR	CRp	OR (CR+CRp)
60歳以上 (n=31)	症例数 (%)		6 (19%)	4 (13%)	10 (32%)
	95%信頼区間		7-37%	4-30%	17-51%
60歳未満 (n=64)	症例数 (%)		7 (11%)	7 (11%)	14 (22%)
	95%信頼区間		5-21%	5-21%	13-34%

全生存期間中央値は5.9カ月であった（20■■年■■月■■日時点。201試験と同様に照会中である）。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4.2カ月（CR例のみでは6.1カ月、CRp例では3.0カ月）。

CR13例中、2例が自家造血幹細胞移植を、3例が化学療法を寛解後療法として施行された。CRp11例中、1例が同種造血幹細胞移植を、2例が自家造血幹細胞移植を、1例が化学療法を寛解後療法として施行された。なお、CR8例、CRp7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。同一症例に同一の事象が複数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94例（99%）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
腹痛	26例 27%	白血球減少症	60例 63%
無力症	20例 21%	点状出血	12例 13%
悪寒	53例 56%	血小板減少症	55例 58%
発熱	83例 87%	ビリルビン血症	10例 11%
頭痛	35例 37%	クレアチニン増加	12例 13%
疼痛	11例 12%	低カルシウム血症	12例 13%

敗血症	18例	19%	低カリウム血症	22例	23%
高血圧	13例	14%	乳酸脱水素酵素増加	21例	22%
低血圧	17例	18%	咳そう増加	12例	13%
便秘	23例	24%	呼吸困難	25例	26%
下痢	23例	24%	鼻出血	26例	27%
肝機能検査値異常	26例	27%	肺炎	19例	20%
嘔気	61例	64%	肺所見	11例	12%
口内炎	18例	19%	鼻炎	15例	18%
嘔吐	59例	62%	単純ヘルペス	27例	28%
貧血	19例	20%	処置に伴う局所反応	13例	14%

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での血液毒性は、以下のとおりであった（表中の血小板数減少の症例数など、数値が正しいものであるかについては現在照会中である。また、本剤との因果関係が否定できないとされた症例数について照会中である。）。

Grade 3 又は 4 の骨髄抑制発現頻度

血液学的検査項目	症例数 (%)		
	治療開始前	初回投与期間	2回目投与期間
全ての検査値	81/95 (85)	95/95 (100)	73/73 (100)
ヘモグロビン減少	5/95 (5)	35/95 (37)	26/73 (36)
リンパ球絶対数減少	38/94 (40)	76/90 (84)	63/69 (91)
好中球絶対数減少	67/94 (71)	87/90 (97)	64/69 (93)
血小板数減少	57/95 (60)	1/10 (10)	70/73 (96)
プロトロンビン時間延長	5/24 (21)	1/3 (33)	3/11 (27)
総好中球絶対数減少	65/94 (69)	87/90 (97)	64/69 (93)
白血球数減少	31/95 (33)	85/95 (89)	69/73 (95)

本剤の投与当日に発現した有害事象は「点滴関連毒性」と定義された。本剤の初回投与では、95例中75例（79%）に、2回目投与では74例中49例（66%）に点滴関連毒性が認められた。

10%以上に発現した有害事象は、初回投与時では、発熱（43%）、悪寒（39%）、嘔吐（27%）、嘔気（27%）、2回目投与時では、発熱（36%）、悪寒（35%）、嘔吐（12%）、であった。

Grade 3以上の点滴関連毒性は、95例中、32例（34%）に出現した。悪寒（4例、4%）、発熱（9例、9%）、頭痛（1例、1%）、敗血症（2例、2%）、高血圧（2例、2%）、低血圧（3例、3%）、便秘（1例、1%）、鼓腸（1例、1%）、嘔気（3例、3%）、嘔吐（1例、1%）、白血球減少症（8例、8%）、血小板減少症（8例、8%）、骨痛（2例、2%）、筋痛（1例、1%）、喘息（1例、1%）、呼吸困難（2例、2%）であった。

パート1での、粘膜炎又は口内炎に関連する有害事象は、95例中22例（23%）に少なくとも1件の有害事象が認められた。この22例中、18例で本剤との因果関係が否定できないとされた。Grade 3以上の有害事象は2例に認められ、1例で本剤との因果関係が否定できないとされた。

パート1での、出血に関連する有害事象は、95例中54例（57%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、鼻出血5例、脳溢血4例、出血・メレナ・点状出血が各2例、頭蓋内出血・血性下痢・歯肉出血・直腸出血・咯血・血尿・月経過多・不正子宮出血が各1例であった。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象は、脳溢血3例、出血2例、頭蓋内出血1例、血性下痢1例、歯肉出血1例、メレナ1例、直腸出血1例、点状出血2例、鼻出血2例、月経過多1例であった。

パート1での、感染に関連する有害事象は、95例中69例（73%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、肺炎13例、敗血症11例、ショック5例、感染・単純ヘルペス各3例、呼吸障害・副鼻腔炎2例、蜂巣炎・口内炎・リンパ節症・肺真菌症・皮膚潰瘍が各1例であった。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象は、感染2例、敗血症8例、ショック2例、リンパ節症1例、肺炎7例、呼吸障害2例、副鼻腔炎2例、単純ヘルペス1例、皮膚潰瘍1例であった。

パート1での、肝機能異常に関連する有害事象は、95例中38例（40%）に認められた。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた症例について照会中である。

器官別大分類 <sup>a</sup>	症例数 (%)
有害事象	n=95
全ての有害事象	38 (40)
全身	1 (1)
腹水	1 (1)
消化器系	31 (33)
肝腫大	4 (4)
黄疸	2 (2)
肝障害	2 (2)
肝機能検査値異常	26 (27)
代謝及び栄養系	13 (14)
ビリルビン血症	10 (11)
血清 GOT 増加	2 (2)
血清 GPT 増加	3 (3)

肝機能検査値異常を発現した26例のうち、AST上昇は23例、ALT上昇は18例で、grade3以上のものはAST上昇8例、ALT上昇8例であった。ビリルビン血症については、肝機能検査値異常とは別に集計されており、10例中Grade 3以上のものは6例であった。（表中のGOT増加2例、GPT増加3例が、肝機能検査値異常の集計に含まれているのか否かについては照会中である）。

腹水を伴うGrade 3以上の肝機能検査値異常は4例に認められた。

肝静脈閉塞症（veno-occlusive disease: VOD）はパート1及びパート2期間で集計した結果、95例中7例に認められた。本剤との因果関係が否定されなかった症例は下記の5例であった。20274-0010、20277-0011、20293-0003、20294-0002は、造血幹細胞移植後に本剤を投与し、VODを発症した。20277-0013は、本剤投与後に同種移植を施行し、移植後にVODを発症した。20277-0013と20294-0002では、VODにより死亡した。

腫瘍崩壊症候群が3例に認められ、内2例がGrade 3以上であった。この2例はいずれも本剤投与翌日に発症し、本剤との因果関係は否定できないとされた。

播種性血管内凝固は、4例にみとめられ、全例で本剤との因果関係が否定できないとされた。

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並びにhP67.6に対する抗体は認められなかった。

治験の中止は以下のとおりであった。95例中30例がパート1の試験スケジュールを途中で中止した。中止理由は、原疾患の悪化（効果不十分）（8例）、その他の医学的理由（8例）、有害事象によるもの（14例）であった。有害事象のため、試験を中止した14症例の詳細は、以下のとおりである。

パート1期間中有有害事象のため試験を中止した症例

被験者識別コード	有害事象	発現日 (試験日) <sup>a</sup>	治験薬との関連性 <sup>b</sup>
20268-0006 <sup>c</sup>	抵抗性の敗血症性ショック	20	関連なし
20273-0001 <sup>c</sup>	好中球減少症, 肺炎, 血小板減少症	3	否定できない
20274-0007	脳溢血	4	関連なし
20276-0003	肺炎, メレナ	13	関連なし
20277-0011	静脈閉塞性疾患	12	否定できない
20279-0011	敗血症性ショック	12	否定できない
20282-0003	多臓器不全	29	関連なし
20283-0002 <sup>c</sup>	発熱	13	否定できない
20284-0004 <sup>c</sup>	静脈閉塞性疾患	11	関連なし
20292-0004	急性腎不全, 肝細胞融解	2	否定できない
20292-0005	脳出血, 髄膜出血	5	否定できない
20293-0003 <sup>c</sup>	静脈閉塞性疾患	6	否定できない
20293-0004	脳溢血	31	否定できない
20294-0002	肝静脈閉塞性疾患, 多臓器不全	7	否定できない

a: 事象が複数の場合、発現日は最も早い発現日を示した。

b: 事象が複数の場合、関連性の最も高い事象を記載した。

c: 28日の追跡期間中に中止した症例

本剤最終投与日から28日以内に死亡した症例は14例であった。この内、本剤との因果関係が否定されなかった症例番号について照会中である。

最終投与28日以内に死亡した症例

被験者識別コード	年齢 (歳)	性別	投与回数	死因	最終投与からの日数 <sup>a</sup>
20270-0003	62	女性	2	肺炎	18
20270-0005	51	男性	2	呼吸不全	16
20274-0007	69	男性	1	脳溢血	4
20276-0001	53	男性	2	呼吸不全	16
20276-0003	33	女性	1	肺炎	23
20277-0007	66	男性	2	原疾患の悪化	16
20278-0002	48	男性	2	脳溢血	8
20279-0008	58	男性	2	原疾患の悪化	17
20279-0010	44	女性	2	脳溢血	21
20279-0011	62	男性	1	敗血症性ショック	13
20282-0003	61	男性	2	多臓器不全	14



20292-0005	47	女性	1	脳溢血	6
20293-0004	39	男性	2	脳溢血	18
20294-0002	20	男性	1	静脈閉塞性疾患	16

a: 治験薬の投与日を1日として算出した。

最終投与後29日以降に死亡した症例は20■年■月■日時点で85例であり、本剤と死亡の因果関係は否定できないとされた症例数について照会中である。

#### 5) 海外第Ⅱ相臨床試験 (添付資料ト-5、試験番号 203)

60歳以上の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及び安全性並びに薬物動態、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■月に欧米の36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3カ月以上の症例、②年齢60歳以上、③PSが0～2、であった。

用法・用量、前投薬、本剤の2回目・3回目を投与可能とする基準は、201試験と同一である。

本試験時の治験開始時目標症例数は110例と計画された。スクリーニングを受けた症例は129例であったが、98例が試験に組み入れられ本剤が1回以上投与され、安全性及び有効性の評価対象とされた。本試験に再登録された症例数は7例で、別の登録番号として投与された。

患者背景は、年齢の平均値68.5歳 (58～87歳) (58歳の症例の取り扱い方法について申請者に尋ねたところ、プロトコル逸脱症例ではあるが、安全性、有効性、薬物動態の解析対象としたと回答した。機構はこの症例の情報を解析することについては、本症例が年齢下限とほぼ同じと考えられることから了承した。)、性別：男性56例、女性42例、であった。初診時FAB分類は94例で判定され、M0：9例、M1:18例、M2:34例、M3:1例、M4:19例、M4E0：1例、M5：11例、M7:1例、であった。染色体異常による予後分類では70例で判定され (初診時)、予後良好群0例、予後中間群51例、予後不良群19例、であった (染色体異常と予後判定の内容は照会中である)。造血幹細胞移植の既往を有する例は認められなかった。

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た。パート1終了時に①CR、②CRp、③骨髄及び末梢血中の芽球が5% 以下の症例のいずれかの場合は、30日間の間隔をあけたのち、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10 mg/m<sup>2</sup>を5日間とエトポシド100mg/m<sup>2</sup>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。評価症例の内訳は以下のとおりである。

症例の内訳

内訳	登録症例数 n=98
パート1	

初回投与を受けた症例	98
2回目投与を受けた症例	70
3回目投与を受けた症例	2
パート1で死亡した症例	19
パート2	
6カ月間の追跡症例	79
パート2で死亡した症例	53
パート3	
18カ月の追跡症例	26
パート3で死亡した症例	24
18カ月の追跡を終了した症例	2

有効性の評価は、パート1及びパート2での抗腫瘍効果により行った。CR及びCRpの定義は201試験と同一である。

CRは8例(8%)、CRpは12例(12%)に認められた。CR 8例中4例が化学療法、CRp 12例中2例が同種造血幹細胞移植、1例が自家造血幹細胞移植、3例が化学療法を、寛解後療法として施行された。CR 4例、CRp 6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。

全生存期間中央値は3.7カ月であった(20■■年■■月■■日時点。201試験と同様に照会中である)。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5.3カ月(CR例のみでは6.3カ月、CRp例では5.0カ月)。なお、60歳以上のCR 6例及びCRp 4例の無再発生存期間の中央値は2.3カ月であった。

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 version1.0に基づき有害事象が評価された。同一症例に同一の事象が複数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
腹痛	22例 22%	嘔吐	47例 48%
無力症	32例 33%	貧血	18例 18%
悪寒	63例 64%	斑状出血	10例 10%
発熱	75例 77%	白血球減少症	35例 36%
頭痛	20例 20%	点状出血	17例 17%
感染	10例 10%	血小板減少症	43例 44%
好中球減少性発熱	18例 18%	ビリルビン血症	10例 10%
疼痛	17例 17%	高血糖	11例 11%
敗血症	24例 24%	低カリウム血症	20例 20%
出血	11例 11%	乳酸脱水素酵素増加	13例 13%
高血圧	13例 13%	末梢性浮腫	13例 13%
低血圧	19例 19%	咳そう増加	12例 12%
頻脈	10例 10%	呼吸困難	18例 18%
食欲不振	24例 24%	鼻出血	23例 23%

便秘	16例	16%	咽頭炎	10例	10%
下痢	26例	27%	単純ヘルペス	18例	18%
肝機能検査値異常	18例	18%	発疹	16例	16%
嘔気	58例	59%	処置に伴う局所反応	10例	10%
口内炎	14例	14%			

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での、血液毒性は、以下のとおりであった（表中の数値が正しいものであるかについては現在照会中である。また、本剤との因果関係が否定できないとされた症例数について照会中である。）。

Grade 3又は4の血液毒性発現頻度

血液学的検査項目	症例数 (%)		
	治療開始前	初回投与期間	2回目投与期間
全ての検査値	93/98 (95)	98/98 (100)	69/69 (100)
ヘモグロビン減少	20/98 (20)	40/98 (41)	24/69 (35)
リンパ球絶対数減少	49/98 (50)	90/96 (94)	63/66 (95)
好中球絶対数減少	74/96 (77)	96/96 (100)	65/65 (100)
部分 tromboplastin 時間延長	2/87 (2)	1/23 (4)	0
血小板数減少	71/98 (72)	95/98 (97)	66/69 (96)
プロトロンビン時間延長	1/48 (2)	0	1/18 (6)
総好中球絶対数減少	73/97 (75)	95/96 (99)	65/65 (100)
白血球数減少	35/98 (36)	93/98 (95)	68/69 (99)

本剤の投与当日に発現した有害事象は「点滴関連毒性」と定義された。本剤の初回投与では、98例中81例（83%）に、2回目投与では70例中37例（53%）に点滴関連毒性が認められた。

初回投与時に、10%以上に発現した有害事象は、悪寒（51%）、発熱（41%）、嘔気（26%）、嘔吐（23%）、低血圧（13%）であった。2回目投与時に、10%以上に発現した有害事象は悪寒（37%）、発熱（24%）、嘔吐（10%）であった。

Grade 3以上の点滴関連毒性は、98例中、32例（33%）に出現した。

有害事象	例数	有害事象	例数
悪寒	6例 6%	嘔吐	1例 1%
発熱	6例 6%	白血球減少症	8例 8%
頭痛	1例 1%	血小板減少症	8例 8%
好中球減少性発熱	2例 2%	高血糖	1例 1%
敗血症	1例 1%	錯乱	1例 1%
高血圧	3例 3%	振戦	1例 1%
低血圧	6例 6%	喘息	1例 1%
ショック	1例 1%	低酸素症	1例 1%
食欲不振	1例 1%	肺障害	1例 1%
嘔気	3例 3%	呼吸不全	1例 1%

パート1での、粘膜炎又は口内炎に関連する有害事象は、98例中27例（28%）に少なくとも1件の有害事象が認められた。この27例中、本剤との因果関係が否定できないとされた症例数については照会中である。Grade 3以上の有害事象は4例に認められ、2例で本剤との因果関係が否定できないとされた。

パート1での、出血に関連する有害事象は、パート1期間中に、98例中56例（57%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、脳溢血・点状出血・鼻出血が各2例、歯肉出血・メレナ・直腸出血・斑状出血・血尿が各1例であった。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象は、脳溢血2例、歯肉出血1例、直腸出血1例、点状出血2例、鼻出血1例、血尿1例であった。

パート1での、感染に関連する有害事象は、98例中72例（73%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、敗血症16例、感染・肺炎4例、ショック・口内炎各3例、単純ヘルペス2例、心膜炎・舌炎・口腔内潰瘍形成・口腔モニリア症・リンパ節症・肺真菌症・呼吸障害・排尿障害各1例であった。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象は、感染2例、敗血症10例、心膜炎1例、ショック1例、口内炎2例、肺炎3例、単純ヘルペス2例、排尿障害1例であった。

パート1では、肝機能異常に関連する有害事象は、98例中25例（26%）に認められた。このうち、本剤との因果関係が否定できないとされた症例数については照会中である。

器官別大分類*	有害事象	症例数 (%)
		n = 98
	全ての有害事象	25 (26)
全身		1 (1)
	腹水	1 (1)
消化器系		20 (20)
	肝不全	1 (1)
	肝腫大	2 (2)
	黄疸	1 (1)
	肝障害	1 (1)
	肝機能検査値異常	18 (18)
代謝及び栄養系		10 (10)
	ビリルビン血症	10 (10)

肝機能検査値異常の内訳は、AST高値12例、ALT高値10例で、このうちGrade 3以上のものはAST高値3例、ALT高値2例であった。ビリルビン血症は、肝機能検査値異常として集計されておらず、ビリルビン血症10例中Grade 3以上とされたのは4例であった。そのほか、肝不全、肝障害、肝腫大の各1例が、Grade 3以上であった。

腹水を伴うGrade 3以上の肝機能検査値異常は1例に認められた。

肝静脈閉塞症 (veno-occlusive disease: VOD) は、パート1及びパート2の集計の結果、98例中2例に認められた (20369-0001、20373-0005)。本剤との因果関係が否定されな

った症例は下記の1例であった。20373-0005は、本剤の初回投与8日後にVODを発現し、その9日後に死亡した。死亡原因は不明とされたが、死亡時にVODは存続していた。

腫瘍崩壊症候群が3例に認められた。いずれも本剤投与翌日に発症し、本剤との因果関係は否定できないとされた。

播種性血管内凝固は、1例に認められた。本剤との因果関係は照会中である。

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並びにhP67.6に対する抗体は認められなかった。

治験の中止は以下のとおりであった。98 例中 36 例がパート 1 の試験スケジュールを途中で中止した。中止理由は、原疾患の悪化（効果不十分）（18 例）、その他の医学的理由（7 例）、その他の非医学的理由（1 例）、有害事象によるもの（10 例）であった。有害事象のため、試験を中止した 10 症例は、以下のとおりである。

パート 1 期間中有有害事象のため試験を中止した症例

被験者識別コード	有害事象	発現日 (試験日)	治験薬との関連性
20354-0002	脳溢血	15	関連あり
20377-0002	敗血症性ショック	44	関連なし
20392-0002	敗血症	27	多分関連なし
20393-0003	呼吸不全	21	関連なし
20394-0002	中毒性ショック症候群	38	関連なし
20395-0002	アムホテリシンに対するアレルギー反応	11	関連なし
20396-0003	アスペルギルス肺炎	13	多分関連なし
20397-0003	敗血症	36	関連なし
20399-0003	敗血症	1	多分関連なし
203A2-0005	敗血症	10	関連なし

本剤最終投与日から28日以内に死亡した症例は19例であった。この内、本剤との因果関係が否定されなかった症例番号については照会中である。

最終投与 28 日以内に死亡した症例

被験者識別コード	年齢 (歳)	性別	投与回数	死因	最終投与からの日数*
20354-0001	69	男性	2	肺炎	28
20354-0002	61	女性	1	脳内出血	14
20357-0004	60	男性	2	原疾患の悪化	27
20362-0001	74	男性	2	原疾患の悪化	19
20363-0001	62	女性	1	原疾患の悪化	17
20365-0001	70	女性	2	血小板減少症による脳内出血	1
20372-0001	84	女性	1	高カリウム血症、徐脈、低血圧、 クレアチン血症、腎不全、 急性肺水腫	20
20373-0005	73	男性	1	不明	16
20377-0002	73	女性	2	敗血症性ショック	23
20378-0002	80	女性	1	原疾患の悪化	19
20379-0003	87	男性	2	原疾患の悪化	17
20392-0002	69	女性	2	敗血症	18

最終投与後29日以降に死亡した症例は20●●年●●月●●日時点で96例であり、本剤と死亡の因果関係は否定できないとされた症例数について照会中である。

#### 6) 国内第 I/II 相臨床試験 (参考資料ト - 1、試験番号 103)

本試験は参考資料の位置付けではあるが、提出された試験結果を記載する。

CD33陽性のAML患者を対象として、本剤投与後の有効性、安全性を検討する第II相試験が20●●年●●月～20●●年●●月に●●●●●●●●●●、他9施設で行われた。

対象患者は、①CD33陽性AML患者で、初回CR導入時にCRを少なくとも6カ月以上持続後の再発例、②年齢18歳以上70歳以下、③PS0から2、であった。なお、「直近の再発後に化学療法を受けたもの」という除外基準が試験開始時には設定されていた。しかし本試験開始後に、シタラビン大量療法が、国内で再発又は難治性AMLに対する寛解導入療法の適応で承認されたため、本試験への初回再発症例の登録が困難と判断され、20●●年●●月●●日に治験実施計画書の変更が行われ、当該除外基準が削除された。

用法・用量は、本剤 9mg/m<sup>2</sup>の2時間静脈内投与を、少なくとも14日間間隔で、最高2回まで行うとされた。本剤の2回目を受ける投与基準は、「1回目投与による非血液毒性が回復している、コントロール不能な感染症がない、疾患の悪化の証拠がない、カリケアマイシン又はhp67.6に対する抗体産生がない、1回目投与から少なくとも14日間経過しているが、29日以上経過していない」とされた。コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムの静脈内投与及び塩酸ジフェンヒドラミンの経口投与を本剤投与前に行い、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムは初回のコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム投与後約4及び8時間後に2回追加投与するとされた。

スクリーニングを受けた症例は25例であったが、4例が選択・除外基準に抵触、1例がHBsAg陽性のために除外され、登録症例は20例であった。登録症例は全例が有効性・安全性の評価対象となった。

患者背景は、年齢の平均値53.6歳(28～68歳)、性別：男性14例、女性6例、であった。病期は、第1再発期12例、第2再発期4例、第3再発期2例、第4歳再発期1例、第5再発期1例であった。初診時FAB分類では、M1:2例、M2:6例、M3:2例、M4:2例、M4E0:3例、M5:4例、M6:1例であった。染色体異常による予後分類では、予後良好群3例、予後中間群7例、予後不良群3例、未実施7例であった。PSは、0が15例、1が3例、2が2例であった。

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(追跡調査。CR又はCRpとなった被験者の18カ月間追跡調査及び再発又は死亡までの6カ月ごとの追跡調査)にわけて行うこととされた。パート2は、パート1の最終評価時にCR、CRpに達した被験者又は骨髓中芽球及び末梢血中芽球がCR基準を満たしているものの、その他の基準が満たされていない患者が対象とされた。

本剤の投与を1回のみ受けた症例は2例、2回受けた例は18例で、このうちパート2に移行したのは本剤の投与を1回受けた1例と、2回受けた12例であった。このうち、パート2の観察を終了したものは7例、終了できなかったものは6例(再発・死亡・その他が各2例)であった。

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

かの場合、15日間の間隔をあけて、寛解後療法が施行可能とされた。有効性の評価はパート1、パート2期間で抗腫瘍効果を判定した。

CR及びCRpの定義は国内第I/II相試験（添付資料ト-2）と同一である。

CRは5例（25.0%（5/20））、CRpは1例（5.0%（1/20））であった。また、CR又はCRp基準を満たさないものの、パート1の期間中に末梢血中又は骨髓中に芽球が認められない症例（芽球が5%以下）（芽球消失例）は、CR及びCRpの6例の他、3例に認められた。

CR例は37歳女性・M3・予後良好群（初診時）・第1再発（症例番号2-014）、57歳男性・M5・予後中間群（初診時・スクリーニング時）・第1再発（症例番号2-018）、46歳男性・M3・予後良好群（初診時・スクリーニング時）・第3再発（症例番号2-017）54歳男性・M4E0・予後良好群/中間群（初診時/スクリーニング時）・第4再発（症例番号2-004）、58歳女性・M4E0・予後中間群/良好群（初診時/スクリーニング時）・第1再発（症例番号2-009）であった。

CRp例は59歳男性・M4・予後中間群（スクリーニング時）・第2再発（症例番号2-015）であった。

CR例及びCRp例の寛解後療法についての詳細は照会中である。

芽球消失例は、59歳男性・M6・予後中間群（スクリーニング時）・第3再発（症例番号2-006）、35歳女性・M2・予後中間群（初診時）・第1再発（症例番号2-002）、50歳女性・M5・予後不良群（初診時）・第1再発（症例番号2-016）であった。

CR又はCRpに至った症例の本剤投与開始日から、CR又はCRp導入までの期間の中央値は62.0日（42～162日）であった。資料が提出された時点で、CR又はCRp症例の寛解持続期間は、2-014で179日間、2-018で154日間、2-017で転院にて不明、2-004で142日、2-009で56日、2-015で161日であった。

		CR	CRp	合計
性別	男	3	1	14
	女	2	0	6
年齢	60歳未満	5	1	15
	60歳以上	0	0	5
病期	第1再発	3	0	12
	第2再発	0	1	4
	第3再発	1	0	2
	第4再発	1	0	1
	第5再発	0	0	1
FAB分類（初診時）	M1	0	0	2
	M2	0	0	6
	M3	2	0	2
	M4	0	1	2
	M4E0	2	0	3
	M5	1	0	4
FAB分類（スクリーニング時）	M6	0	0	1
	M1	0	0	3