

審査報告書

令和3年1月6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] ダウノマイシン静注用 20 mg
[一般名] ダウノルビシン塩酸塩
[申請者] Meiji Seikaファルマ株式会社
[申請年月日] 令和2年4月7日
[剤形・含量] 1バイアル中にダウノルビシン塩酸塩 20 mgを含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の急性白血病に対するダウノルビシン塩酸塩の高用量投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

急性白血病 (慢性骨髄性白血病の急性転化を含む)

(変更なし)

[用法及び用量]

通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり0.4~1.0mg(力価)を、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり1.0mg(力価)を連日あるいは隔日に3~5回静脈内又は点滴静注し、約1週間の観察期間をおき、投与を反復する。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日25~60mg(力価)/m²(体表面積)を2~5回、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日25~45mg(力価)/m²(体表面積)を2~4回、連日あるいは1~6日間をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬する。この方法を1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

審査報告(1)

令和2年11月20日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ダウノマイシン静注用 20 mg
[一般名]	ダウノルビシン塩酸塩
[申請者]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日]	令和2年4月7日
[剤形・含量]	1バイアル中にダウノルビシン塩酸塩 20 mg (力価) を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	急性白血病 (慢性骨髄性白血病の急性転化を含む)

(変更なし)

[申請時の用法・用量]	通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり0.4~1.0mg (力価)を、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり1.0mg (力価)を連日あるいは隔日に3~5回静脈内又は点滴静注し、約1週間の観察期間をおき、投与を反復する。
-------------	---

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なダウノルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

通常、ダウノルビシン塩酸塩として1日量25~60mg/m² (力価)を2~5回、連日又は1日~数日おきに静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬期間を置く。この方法を1クールとし、繰り返し投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	11
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	11

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、イタリア Farmitalia 社（現米国ファイザー社）で開発されたアントラサイクリン系の抗腫瘍性抗生物質である。本薬は、腫瘍細胞の DNA と複合体を形成して、DNA 及び RNA の生合成を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、1970年4月に「急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

本邦において、本薬は急性白血病に対して、成人では本薬 1回 0.4～1.0 mg（力価）/kg/日、小児では本薬 1.0 mg（力価）/kg/日を連日又は隔日に 3～5 回静脈内投与する用法・用量にて承認されている。なお、海外では、2020年10月時点で、急性白血病に関する効能・効果にて 20 カ国以上の国又は地域で承認されている。このうち、欧米において、成人では本薬 20～60 mg/m²/日、小児では本薬 25～60 mg/m²/日を 2～5 回、連日又は数日おきに投与する旨の用法・用量が承認されており、当該用法・用量は、本邦における既承認の用法・用量¹⁾よりも本薬の投与量が高用量である。

今般、申請者により、急性白血病に対する本薬の高用量投与について、国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を基に検討を行った結果、副作用の管理が可能で、かつ有効性が期待できると判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号・医薬審第 104 号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、本薬の高用量投与に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ ①成人を身長 165 cm、体重 60 kg、Dubois 式（Arch Intern Med 1916; 17: 863-71）による体表面積を 1.66 m²、②小児を身長 110 cm、体重 19 kg、Dubois 式による体表面積を 0.76 m²と仮定し、既承認の用法・用量を体表面積換算した場合の本薬の 1 日あたりの投与量は、それぞれ①14.4～36.1 mg/m²及び②25 mg/m²である。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、評価資料の提出はなく、参考資料として、急性白血病患者に対する本薬の高用量投与の有効性が医学薬学上公知であることを示すために、申請者が実施した国内外の診療ガイドライン、公表論文等を用いたエビデンス調査結果が提出された。

7.1 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

7.1.1 診療ガイドライン及び教科書

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における急性白血病患者に対する本薬の高用量投与に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン²⁾ :
 - 強力な化学療法の適応となる AML 患者に対する寛解導入療法として、60 歳未満の患者では、本薬 60~90 mg/m²/日の 3 日間静脈内投与と Ara-C との併用投与が推奨され (Category 1³⁾)、60 歳以上の患者では、本薬 60 mg/m²/日の 3 日間静脈内投与と Ara-C 等の抗悪性腫瘍剤との併用投与が推奨される (Category 2A⁴⁾)。また、強力な化学療法の適応となる AML の一部の患者⁵⁾ に対する地固め療法として、本薬 60 mg/m²/日の 1~2 日間静脈内投与と Ara-C 等の抗悪性腫瘍剤との併用投与が推奨される (Category 2A⁴⁾)。
 - 成人及び小児の高リスク⁶⁾ の APL 患者に対する寛解導入療法として、本薬 60 mg/m²/日の 3 日間静脈内投与又は 50 mg/m²/日の 4 日間静脈内投与と ATRA 等の抗悪性腫瘍剤との併用投与、地固め療法として、本薬 45~60 mg/m²/日の 3 日間静脈内投与と ATRA 等の抗悪性腫瘍剤との併用投与が推奨される (Category 2A⁴⁾)。
 - 成人及び小児の ALL 患者に対する寛解導入療法として、フィラデルフィア染色体の有無を問わず、本薬と VCR、副腎皮質ステロイド等の抗悪性腫瘍剤との併用投与が推奨される (Category 2A⁴⁾)。
- ELN ガイドライン (Blood 2017; 129: 424-47、Blood 2009; 113: 1875-91) :
 - 強力な化学療法の適応となる AML 患者に対する寛解導入療法として、本薬 60 mg/m² 超/日の 3 日間静脈内投与と Ara-C との併用投与が推奨される。
 - APL 患者に対する寛解導入療法として、本薬等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と ATRA との併用投与が推奨され (エビデンスレベル I b⁷⁾、推奨度 A⁸⁾)、地固め療法として、本薬等

²⁾ AML (v3.2020)、ALL (v1.2020) 及び Pediatric ALL (v2.2020)。

³⁾ 高レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

⁴⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

⁵⁾ 60 歳未満の KIT 遺伝子変異を伴わない CBF 融合遺伝子陽性の AML を除いた治療関連 AML 及び予後不良の細胞遺伝学的特徴を有する AML を除いた AML 患者、並びに患者背景を問わない 60 歳以上の AML 患者。

⁶⁾ 診断時に白血球数が 1 万 / μ L 超の患者。

⁷⁾ 少なくとも一つの無作為化比較試験に基づくエビデンスが存在する。

⁸⁾ 明確に推奨される治療と位置付けられる。

のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が推奨される（エビデンスレベル I b⁹⁾、推奨度 A⁸⁾）。

- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 一般社団法人日本血液学会編：
 - AML 患者に対する寛解導入療法として、60 歳未満の患者では、本薬 50 mg/m²/日の 5 日間静脈内投与と Ara-C との併用投与（カテゴリー1⁹⁾）、60 歳以上かつ合併症がなく、PS が 0～1 の患者では、本薬 40 mg/m²/日の 3 日間静脈内投与と Ara-C 等との併用投与（カテゴリー2A¹⁰⁾）が推奨される。
 - APL 患者に対して、寛解導入療法として、本薬等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と ATRA との併用投与（カテゴリー1⁹⁾）、地固め療法として、本薬等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と ATRA 等の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与（カテゴリー1⁹⁾）が推奨される。
 - ALL 患者に対して、65 歳未満のフィラデルフィア染色体陽性の患者では、初回治療として、イマチニブを含む併用化学療法（カテゴリー2A¹⁰⁾）、16～20 歳のフィラデルフィア染色体陰性の患者では、小児と同様の治療（カテゴリー2A¹⁰⁾）が推奨される。
- 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2016 年版 日本小児血液・がん学会編：
 - 小児の AML 患者に対して、寛解導入療法として、本薬 45～60 mg/m²/日の 3 日間静脈内投与と Ara-C との併用投与が推奨される（推奨度・エビデンスレベル 1A¹¹⁾）。
 - 小児の APL 患者に対して、ATRA 及び Ara-C と本薬等のアントラサイクリン系薬剤との併用投与を複数回実施することが推奨される（推奨度・エビデンスレベル 1B¹²⁾）。
 - 小児の ALL 患者に対して、寛解導入療法として、①PSL 若しくは DEX、VCR 及び L-Asp の 3 剤併用投与、又は②当該 3 剤併用投与に本薬等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を加えた 4 剤併用投与が推奨される（推奨度・エビデンスレベル 1A¹¹⁾）。

<教科書>

- Williams Hematology, 9th edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2016, USA) :
 - AML 患者に対する寛解導入療法として、本薬 45～90 mg/m²/日の 3 又は 5 日間静脈内投与を含むアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はアントラキノン系抗悪性腫瘍剤と Ara-C との併用投与が標準的に用いられる。
 - APL 患者に対する寛解導入療法及び地固め療法として、本薬 60 mg/m²/日の 3 日間静脈内投与と ATRA 等の抗悪性腫瘍剤との併用投与が治療選択肢の一つである。
 - 成人及び high risk 及び very high risk のリスク因子を持つ小児の ALL 患者に対する寛解導入療法として、本薬等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、副腎皮質ステロイド、VCR 及び L-Asp の併用投与が実施される。
- Wintrobe's Clinical Hematology, 14th edition (Wolters Kluwer, 2019, USA) :
 - 成人の AML 患者に対する寛解導入療法として、本薬 30～90 mg/m²/日の 3 日間静脈内投与と Ara-C との併用投与が標準的に用いられる。なお、本薬 45 mg/m²/日以下の投与と比較して、45 mg/m² 超/日の投与の方が臨床的有効性は高く、患者の全身状態が許す場合には、本薬の投与

⁹⁾ 高レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

¹⁰⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

¹¹⁾ 効果の推定値に強く確信があり、推奨度が強い。

¹²⁾ 効果の推定値に中等度の確信があり、推奨度は弱い。

を 45 mg/m² 超/日とすべきである。また、小児の AML 患者に対する寛解導入療法として、本薬 45~60 mg/m²/日の 3 日間静脈内投与と Ara-C との併用投与が治療選択肢の一つである。

- 成人及び小児の APL 患者に対する寛解導入療法及び寛解後療法として、本薬を含むアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と ATRA との併用投与が治療選択肢の一つである。
- 成人の ALL 患者に対する寛解導入療法として、本薬、VCR、PSL 及び L-Asp の併用投与が治療選択肢の一つであり、小児の ALL 患者に対する寛解導入療法として、成人の ALL 患者と同様の併用投与が治療選択肢の一つである。

• Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition (Wolters Kluwer, 2016, USA) :

- 小児の AML 患者に対する寛解導入療法として、本薬 45 mg/m²/日の 3 日間静脈内投与を含むアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と Ara-C との併用投与が治療選択肢の一つである。
- 小児の APL 患者に対する寛解導入療法として、本薬又はイダルビシンと ATRA との併用投与が標準的に用いられる。

7.1.2 公表論文

日本人の急性白血病患者に対する本薬の高用量投与の有効性を検討した使用実態に関する公表論文について、申請者より、①JALSG のホームページ (<https://www.jalsg.jp/> (最終確認日:2019 年 12 月 10 日)) において公表されている本薬が使用された臨床研究の公表論文(2019 年 12 月 10 日時点)、及び②PubMed (2019 年 12 月 10 日時点)を用いて、(i)「acute lymphoblastic leukemia」¹³⁾、「Japan」及び「daunorubicin」、又は(ii)「acute lymphoblastic leukemia」¹³⁾、「Japan」、「chemotherapy」及び「pediatric」の検索条件で抽出された公表論文のうち、clinical trial に該当し、かつ本薬の用法・用量や有効性及び安全性の結果が記載されている JCOG 及び JPLSG の公表論文として、表 1 に示す 18 報の公表論文が提出された。

表 1 日本人の急性白血病患者に対する本薬の有効性が検討された公表論文

対象疾患	公表論文 例数	本薬の用法・用量	併用薬	有効性に係る主な結果* (CR 率 (%))
AML	Cancer 1993; 71: 3888-95	139 寛解導入療法 (全 1 コース): 本薬 40 mg/m ² /日を第 1~3 日目に静脈内投与し、必要に応じて第 7、8、11 及び 12 日目に追加で静脈内投与。 地固め療法 (全 3 コース): 本薬 40 mg/m ² /日を第 1 コースの第 1~3 日目に静脈内投与。 強化維持療法 (全 4 又は 12 コース): 本薬 30 mg/m ² /日を第 1、5 及び 9 コースの第 1 及び 4 日目に静脈内投与。	寛解導入療法 • BHAC/6-MP/PSL 地固め療法 • BHAC/6-MP/PSL/ VCR 強化維持療法 • BHAC/6-MP/PSL	84.0
	Int J Hematol 1999; 70: 97-104	326 寛解導入療法 (全 1 コース): 本薬 40 mg/m ² /日を第 1~4 日目に静脈内投与し、必要に応じて第 8、9、11 及び 12 日目に追加で静脈内投与。 地固め療法: 本薬 40 mg/m ² /日を第 2 コースの第 1~3 日目に静脈内投与。 維持療法 (全 6 コース): 本薬 40 mg/m ² /日を第 1 及び 5 コースの第 1 及び 4 日目に静脈内投与。	寛解導入療法 • BHAC/6-MP 地固め療法 • BHAC/6-MP/ETP 維持療法 • BHAC/6-MP	77.0

¹³⁾ 国内外の診療ガイドライン等における記載から、ALL に対する標準療法は確立していないと申請者が考えたことから、①の検索に加え、PubMed を用いた公表論文の検索が実施された。

対象疾患	公表論文	例数	本薬の用法・用量	併用薬	有効性に係る 主な結果* (CR率 (%))
	Int J Hematol 2010; 91: 276-83	430	地固め療法 (全3コース): 本薬 50 mg/m ² /日を第2コースの第1~3日目に静脈内投与。 強化維持療法 (全6コース): 本薬 40 mg/m ² /日を第1及び第5コースの第1及び4日目に静脈内投与。	地固め療法 • BHAC/6-MP/ETP 強化維持療法 • BHAC/6-MP	NA
	Cancer 2005; 104: 2726-34	598	地固め療法 (全3又は4コース): 本薬 50 mg/m ² /日を第2コースの第1~3日目に静脈内投与。 強化維持療法 (全6コース): 本薬 50 mg/m ² /日を第1及び第5コースの第1及び4日目に静脈内投与。	地固め療法 • Ara-C • BHAC/6-MP/ETP 強化維持療法 • BHAC/6-MP	NA
	Int J Hematol 2012; 96: 84-93	245	寛解導入療法 (全1コース): 本薬 40 mg/m ² /日 (70歳以上の患者は 30 mg/m ² /日) を第1~3日目に静脈内投与し、必要に応じて第8及び9日目又は第8、9、11及び12日目に追加で静脈内投与。 地固め療法 (全3コース): 本薬 30 mg/m ² /日 (70歳以上の患者は 25 mg/m ² /日) を第2コースの第1及び2日目に静脈内投与。	寛解導入療法 • BHAC 地固め療法 • BHAC/ETP	62.0
	Blood 2011; 117: 2358-65	525	寛解導入療法 (全1又は2コース): 本薬 50 mg/m ² /日を5日間静脈内投与。 地固め療法 (全4コース): 本薬 50 mg/m ² /日を第2コースの第1~3日目に静脈内投与。	寛解導入療法 • Ara-C 地固め療法 • Ara-C	77.5
	Blood 2011; 117: 2366-72	525	寛解導入療法 (全1又は2コース): 本薬 50 mg/m ² /日を5日間静脈内投与。 地固め療法 (全4コース): 本薬 50 mg/m ² /日を第2コースに3日間静脈内投与。	寛解導入療法 • Ara-C 地固め療法 • Ara-C	77.5
	Leukemia 2019; 33: 358-70	305	地固め療法 (全3コース): 本薬 50 mg/m ² /日を第2コースに3日間静脈内投与。	• Ara-C	NA
	Blood 1995; 85: 1202-6	81	寛解導入療法 (全1コース): 本薬 40 mg/m ² /日を3日間静脈内投与し、必要に応じて3日間追加で静脈内投与する。 地固め療法 (全3コース): 本薬 50 mg/m ² /日を第2コースに3日間静脈内投与。 強化維持療法 (全6コース): 本薬 30 mg/m ² /日を第1及び5コースの第1及び4日目に静脈内投与。	寛解導入療法 • ATRA/BHAC 地固め療法 • BHAC/ETP/6-MP 強化維持療法 • BHAC/6-MP	88.9
APL	Cancer Chemother Pharmacol 2001; 48 Suppl 1: S65-71	243	寛解導入療法 (全1コース): 本薬 40 mg/m ² /日を第1~3日目に静脈内投与し、必要に応じて3日間追加で静脈内投与する。 地固め療法 (全3コース): 本薬 50 mg/m ² /日を第2コースに3日間静脈内投与。 強化維持療法 (全6コース): 本薬 30 mg/m ² /日を第1及び5コースの第1及び4日目に静脈内投与。	寛解導入療法 • ATRA/BHAC 地固め療法 • BHAC/ETP/6-MP 強化維持療法 • BHAC/6-MP	NA
	Blood 2007; 110: 59-66	258	地固め療法 (全3コース): 本薬 50 mg/m ² /日を第2コースの第1~3日目に静脈内投与。 強化維持療法 (全6コース): 本薬 30 mg/m ² /日を第1及び5コースの第1及び4日目に静脈内投与。	地固め療法 • Ara-C/ETP 強化維持療法 • BHAC/6-MP	NA
小児 APL	Br J Haematol 2011; 152: 89-98	58	寛解導入療法 (全1コース): 本薬 45 mg/m ² /日を第6~8日目に静脈内投与。	• ATRA/Ara-C	96.6

対象疾患	公表論文 例数	本薬の用法・用量	併用薬	有効性に係る主な結果* (CR 率 (%))
ALL	Blood 2004; 104: 3507-12	寛解導入療法 (全 1 コース) : 本薬 60 mg/m ² /日 (60 歳以上の患者では 30 mg/m ² /日) を第 1~3 日目に静脈内投与。	• CPA/VCR/PSL/ イマチニブ/MTX/ Ara-C/DEX	95.8
	J Clin Oncol 2006; 24: 460-6	寛解導入療法 (全 1 コース) : 本薬 60 mg/m ² /日を第 1~3 日目に静脈内投与。	• CPA/VCR/PSL/ イマチニブ/MTX/ Ara-C/DEX	96.2
	Int J Hematol 2010; 92: 490-502	寛解導入療法 (全 1 コース) : 本薬 45 mg/m ² /日 (60 歳以上の患者では 30 mg/m ² /日) を第 1~3 日目に静脈内投与。	• VCR/CPA/PSL/ L-Asp	73.8
	Cancer Sci 2007; 98: 1350-7	地固め療法 (全 4 コース) : 本薬 40 mg/m ² /日 (50 歳以上の患者では 30 mg/m ² /日) を第 1 及び第 3 コースの第 1~3 日目に静脈内投与。	• Ara-C/ビンデシン/ PSL/MTX	NA
	Cancer Med 2015; 4: 682-9	寛解導入療法 (全 1 コース) : 本薬 25 mg/m ² /日を 4 回、静脈内投与。	• PSL/VCR/CPA/ L-Asp/MTX/Ara-C/ ヒドロコルチゾン	85.7
小児 ALL	Int J Clin Oncol 2017; 22: 387-96	寛解導入療法 (全 1 コース) : 本薬 30 mg/m ² /日を第 2 及び 4 日目に静脈内投与。 地固め療法 (全 3 コース) : 本薬 30 mg/m ² /日を第 1 及び 3 コースの第 1 及び 8 日目に静脈内投与。 強化維持療法 (全 20 コース) : 本薬 30 mg/m ² /日を第 4、8、12、16 及び 20 コース目の第 1 及び 8 日目に静脈内投与。	寛解導入療法 • L-Asp/PSL/DEX/ Ara-C/MTX/ ヒドロコルチゾン 地固め療法 • Ara-C/6-MP/MTX/ ヒドロコルチゾン 強化維持療法 • VCR/L-Asp/PSL/ DEX/MTX/Ara-C/ ヒドロコルチゾン	NA

* : 地固め療法又は維持療法としての本薬の有効性 (OS、EFS 等) が検討されているものの、同種 HSCT 等の後治療による影響等が考えられること等から、本薬の有効性については、本薬が寛解導入療法に使用され、当該治療による完全寛解率が記載されている公表論文の結果を記載した。

なお、上記の公表論文において、それぞれ以下の死亡例が報告されている。

- Int J Hematol 1999; 70: 97-104 : 死因は不明であるものの、寛解導入開始後 48 時間以内に 5/667 例の死亡が認められた。
- Cancer 2005; 104: 2726-34 : 死因は不明であるものの、地固め療法中に、8/598 例の死亡が認められた。
- Blood 2011; 117: 2366-72 : 死因は不明であるものの、本薬を投与したコースの地固め療法中に、8/392 例の死亡が認められた。
- Blood 2007; 110: 59-66 : 地固め療法中に、4/258 例の感染症による死亡が認められた。
- Br J Haematol 2011; 152: 89-98 : 寛解導入療法中に、2/58 例の頭蓋内出血による死亡が認められた。
- Blood 2004; 104: 3507-12 : 寛解導入療法中に、1/24 例の肺出血による死亡が認められた。
- J Clin Oncol 2006; 24: 460-6 : 寛解導入療法中の死亡が 2/80 例に認められ、死因は肺出血及び肺炎各 1 例であった。
- Int J Hematol 2010; 92: 490-502 : 寛解導入療法開始後 4 週以内の死亡が 21/404 例に認められ、死因は敗血症 14 例、肺炎及び頭蓋内出血各 2 例、その他 3 例であった。
- Cancer Sci 2007; 98: 1350-7 : 治療関連死は 17/143 例に認められた。うち、寛解導入療法中の死亡は 14 例、地固め療法中の死亡は 3 例に認められ、死因は感染症 11 例、頭蓋内の有害事象が 5 例、出血が 1 例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 急性白血病に対する本薬の用法・用量の公知性について

機構は、以下に示す検討の結果、急性白血病に対する本薬の高用量投与については、医学薬学上公知であると判断した。

7.R.1.1 有効性について

申請者は、急性白血病に対する本薬の高用量投与の有効性について、以下のように説明している。

欧米における承認状況（1.2 参照）、国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容（7.1.1 参照）、並びに日本人の急性白血病患者に対する本薬の有効性が検討された公表論文（7.1.2 参照）を踏まえると、急性白血病に対する本薬の高用量投与の有効性は医学薬学上公知であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 安全性について

申請者は、急性白血病患者に対して本薬の高用量投与を行った際に新たに注意すべき安全性上の懸念等について、以下のように説明している。

診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査により抽出された日本人の急性白血病に対する本薬を申請用法・用量で投与した際の公表論文において認められた主な有害事象は、骨髄抑制、感染症、心筋障害、出血、消化器障害等であった。

また、1970年8月1日～2019年12月10日の期間で収集された本邦における製造販売後の国内副作用報告¹⁴⁾のうち、本薬が既承認の用法・用量を超えて投与されたと考えられる症例¹⁵⁾に認められた副作用は、成人で58例、小児で14例であった。成人において死亡に至った副作用は10例、重篤な副作用は51例に認められ、死亡に至った副作用はうっ血性心不全、サイトメガロウイルス性肺炎、肝不全、急性肺損傷、骨髄異形成症候群、骨髄機能不全、腫瘍崩壊症候群、心室性頻脈、敗血症及び肺炎各1例であり、3例以上に認められた重篤な副作用は、骨髄機能不全及び敗血症各5例、発熱性好中球減少症4例、心不全3例であった。小児において死亡に至った副作用は2例、重篤な副作用は14例に認められ、死亡

¹⁴⁾ 国内副作用報告において、①年齢が判明している場合は16歳以上、年齢のデータが欠損している場合は「平成27年度学校保健統計（学校保健統計調査報告書）の公表について」を参考に、16歳に相当する身長（160cm）又は体重（55kg）以上のいずれかを満たした場合を「成人」、いずれにも当てはまらない場合を「小児」と定義された。

¹⁵⁾ 投与量の検討にあたっては、成人では、全症例を一律に身長165cm、体重60kgと仮定し、Duboisの換算式（Arch Intern Med 1916; 17: 863-71）を用いて体表面積を1.66m²とし、本薬の既承認の用法・用量の1日投与量の上限（1.0mg/kg）は36.14mg/m²と定義された。また、小児では、全症例を一律に5歳に相当する身長110cm、体重19kgと仮定し、成人と同様にDuboisの換算式を用いて体表面積を0.76m²とした場合、本薬の既承認の用法・用量の1日投与量（1.0mg/kg）は25mg/m²と定義された。

に至った副作用はアナフィラキシーショック及び脳出血各 1 例であり、3 例以上に認められた重篤な副作用は、PRES 3 例¹⁶⁾であった。

以上より、成人及び小児の急性白血病患者に対して本薬を高用量投与した際に認められた有害事象はいずれも既知の事象の範囲内であること等から、当該患者に対する本薬の高用量投与において、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、造血器悪性腫瘍の治療に関して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、急性白血病患者に対する本薬の高用量投与は忍容可能であると判断した。なお、本邦における製造販売後の国内副作用報告において認められた PRES については、併用された抗悪性腫瘍剤等の本薬以外の要因によって発現した可能性も考えられること等から、現時点において本薬投与による PRES の発現について明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2 用法・用量について

本一変申請後に、申請者が実施した小児の急性白血病患者に対する本薬の投与に関する診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査を踏まえて用法・用量が修正され、急性白血病患者に対する本薬の高用量投与に係る用法・用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なダウノルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として 1 日量 25～60 mg/m² (力価) を 2～5 回、小児はダウノルビシン塩酸塩として 1 日量 25～45 mg/m² (力価) を 2～4 回、連日あるいは 1～6 日の間隔をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬期間を置く。この方法を 1 クールとし、繰り返し投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。」と設定された。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

¹⁶⁾ ① 〇歳 〇カ月、ALL の 〇児患者。本薬を含む寛解導入療法（併用薬は、PSL、VCR、L-Asp、MTX、Ara-C 及びヒドロコルチゾン）終了後 3 日目に左側優位の間代性痙攣が出現し、画像検査により PRES と診断された。その後抗痙攣薬の投与により、痙攣発症から 13 日目に軽快した。寛解導入療法終了後 18 日目から抗がん剤治療を再開したが、VCR、L-Asp、ドキシソルビシン及び DEX の併用投与中に、再度 PRES による痙攣が発現した。

② 〇歳、T-ALL の 〇児患者。本薬を含む寛解導入療法（併用薬は、VCR、DEX、L-Asp、Ara-C、MTX 及び PSL）実施中の第 22 及び 23 日目に、頭痛及び嘔吐が出現し、画像検査により PRES と診断された。アムロジピンの投与により PRES は軽快し、寛解導入療法を完了した。

③ 〇歳、ALL の 〇児患者。本薬を含む寛解導入療法（併用薬は、VCR 及び L-Asp）中の第 7 日目の L-Asp 投与中に、痙攣及び PRES が出現した。寛解導入療法を中止し、フェニトイン、ニカルジピン及び PSL の投与により PRES は軽快した。第 22 日目から寛解導入療法が再開されたが、第 24 日目の L-Asp 投与後に頰脈を伴う腹痛、左目の視覚異常及び右手の振戦を認めた。当該事象は L-Asp によるアレルギー反応か PRES かの判別はつかなかった。ミダゾラム、PSL 及びフェニトインの投与により改善し、寛解導入療法が再開されたものの、PRES による痙攣等の症状は認められなかった。

機構は、「7.R.1.1 有効性について」及び「7.R.1.2 安全性について」の項及び以下に示す検討の結果、本薬の高用量投与に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように整備し設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日25～60 mg（力価）/m²（体表面積）を2～5回、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日25～45 mg（力価）/m²（体表面積）を2～4回、連日あるいは1～6日間をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬する。この方法を1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合、本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

7.R.2.1 用法・用量について

申請者は、急性白血病に対する本薬の高用量投与に係る用法・用量について、以下のように説明している。

日本人の急性白血病に対する本薬の高用量投与の有効性が検討された公表論文（7.1.2 参照）における本薬の用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1コースあたり、成人に対しては本薬30～60 mg/m²/日を2～5回、小児に対しては本薬25～45 mg/m²/日を2～4回を連日又は1～6日の間隔をあけて静脈内投与であった。

また、上記の公表論文における成人に対する本薬の1日投与量の下限は30 mg/m²であるものの、思春期及び若年成人のALL患者に対しては、小児ALL患者に対する併用化学療法に準じた治療が選択肢の一つとして推奨されていること（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版 一般社団法人日本血液学会編）等を考慮すると、急性白血病に対する本薬の高用量投与に係る用法・用量においては、小児と同様に、成人についても1日投与量の下限を25 mg/m²と設定することが適切と考える。

さらに、AMLの治療において、寛解導入療法完了後は、血球数が回復し、寛解導入療法に対する治療効果の評価を行った後に次治療を実施することとされていること（NCCN ガイドライン AML v.3 2020）等を考慮すると、次コースの抗悪性腫瘍剤の投与を開始するにあたっては、骨髄機能が回復していることを確認することは重要である。

以上より、急性白血病に対する本薬の高用量投与に係る用法・用量を、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なダウノルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日量25～60 mg/m²（力価）を2～5回、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日量25～45 mg/m²（力価）を2～4回、連日あるいは1～6日の間隔をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬期間を置く。この方法を1クールとし、繰り返し投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。」と設定した。

なお、欧米において、急性白血病に対して、成人では本薬20～60 mg/m²/日、小児では本薬25～60 mg/m²/日を2～5回、連日又は数日おきに投与する旨の用法・用量が承認されていること（1.2 参照）を考慮すると、国内外で本薬の用法・用量に明らかな差異はないと考える。

また、用法・用量において1コースあたりの総投与量の上限は設定しないものの、成人及び小児患者で有効性及び安全性が確認された用法・用量を超えることがないように、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、急性白血病に対する本薬の高用量投与に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のように整備し設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日25～60 mg（力価）/m²（体表面積）を2～5回、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日25～45 mg（力価）/m²（体表面積）を2～4回、連日あるいは1～6日間をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬する。この方法を1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合、本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

7.R.3 製造販売後の検討事項について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①急性白血病に対する本薬の高用量投与において認められる有害事象は、既知の有害事象の範囲内であり、新たな安全性上の懸念は認められないこと（7.R.1.2 参照）、②本薬投与時のPRESの発現については製造販売後において引き続き発現状況を確認する必要があると考えるものの、急性白血病に対する本薬の高用量投与が標準的な治療選択肢の一つとして医療現場で実施されている状況であること等を考慮すると、現時点で急性白血病患者を対象とした本薬の高用量投与に係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動にて安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請においては、適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料（公表論文等）から、急性白血病に対する本薬の高用量投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年1月6日

申請品目

[販売名] ダウノマイシン静注用 20 mg
[一般名] ダウノルビシン塩酸塩
[申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和2年4月7日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 急性白血病に対する本薬の用法・用量の公知性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 急性白血病に対する本薬の用法・用量の公知性について」の項における検討の結果、急性白血病に対する本薬の高用量投与の有用性は医学薬学上公知であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の高用量投与に係る用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日25～60 mg(力価)/m²(体表面積)を2～5回、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日25～45 mg(力価)/m²(体表面積)を2～4回、連日あるいは1～6日間をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬する。この方法を1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査等を承認取得後直ちに行う必要性は低く、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (変更なし)

急性白血病(慢性骨髄性白血病の急性転化を含む)

[用法・用量] (下線部追加)

通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり0.4~1.0mg(力価)を、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり1.0mg(力価)を連日あるいは隔日に3~5回静脈内又は点滴静注し、約1週間の観察期間をおき、投与を反復する。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日25~60mg(力価)/m²(体表面積)を2~5回、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日25~45mg(力価)/m²(体表面積)を2~4回、連日あるいは1~6日間をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬する。この方法を1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[警告] (下線部追加)

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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に説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌] (変更なし)

1. 心機能異常又はその既往歴のある患者[心筋障害があらわれることがある。]
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
AML	acute myelogenous leukemia	急性骨髄性白血病
APL	acute promyelocytic leukemia	急性前骨髄球性白血病
Ara-C	cytarabine	シタラビン
ATRA	all-trans retinoic acid	トレチノイン
BHAC	enocitabine	エノシタビン
CBF	core binding factor	
CPA	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
CR	complete remission	完全寛解
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EFS	event-free survival	無事象生存期間
ELN	euopean leukemia net	
ETP	etoposide	エトポシド
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
JALSG	Japan Adult Leukemia Study Group	成人白血病治療共同研究機構
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JPLSG	Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group	日本小児がん研究グループ 血液腫瘍分科会
KIT	mast/stem cell growth factor receptor	幹細胞増殖因子受容体
L-Asp	L-asparaginase	L-アスパラギナーゼ
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not available	該当なし
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology	
OS	overall survival	全生存期間
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PSL	prednisolone/prednisone	プレドニゾロン又は prednisone(本邦未承認)
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
T-ALL	T-cell lymphoblastic leukemia	T細胞急性リンパ性白血病
VCR	vincristine sulfate	ビンクリスチン硫酸塩
6-MP	6-mercaptopurine hydrate	メルカプトプリン水和物
イダルビシン		イダルビシン塩酸塩
イマチニブ		イマチニブメシル酸
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		ダウノルビシン塩酸塩