

審議結果報告書

令和 6 年 2 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビキセオス配合静注用
[一 般 名] ダウノルビシン塩酸塩/シタラビン
[申 請 者 名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 21 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 2 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での小児患者の治験症例がないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、小児患者については全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 6 年 1 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ビキセオス配合静注用
[一 般 名] ダウノルビシン塩酸塩/シタラビン
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 5 年 6 月 21 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にダウノルビシン塩酸塩 47 mg（ダウノルビシンとして 44 mg）及びシタラビン 100 mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R4 薬）第 540 号、令和 4 年 5 月 26 日付け薬生薬審発 0526 第 14 号）
[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、高リスク急性骨髄性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、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。なお、骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、呼吸障害、過敏症、消化管障害、間質性肺疾患、中枢神経系障害、シタラビン症候群、腫瘍崩壊症候群及びネフローゼ症候群について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

高リスク急性骨髄性白血病

[用法及び用量]

（1）寛解導入療法

通常、寛解導入療法として、本剤 100 ユニット（ダウノルビシン/シタラビンとして 44 mg/100 mg）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。

1 サイクル目として本剤を 1、3、5 日目に点滴静注する。1 サイクル目に寛解に到達しなかった患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の投与開始から 2～5 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。

(2) 地固め療法

通常、地固め療法として、本剤 65 ユニット（ダウノルビシン/シタラビンとして 29 mg/65 mg）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。

最後の寛解導入療法開始から 5～8 週間後に、1 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。1 サイクル目の投与開始後に病態が進行していない患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の地固め療法開始から 5～8 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。

本剤の用量単位である 1 ユニットには、ダウノルビシン 0.44 mg 及びシタラビン 1 mg が含まれる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での小児患者の治験症例がないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、小児患者については全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和5年12月1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〕	ビキセオス配合静注用
〔一 般 名〕	ダウノルビシン塩酸塩/シタラビン
〔申 請 者〕	日本新薬株式会社
〔申請年月日〕	令和5年6月21日
〔剤形・含量〕	1バイアル中にダウノルビシン塩酸塩 47 mg（ダウノルビシンとして 44 mg）及びシタラビン 100 mg を含有する用時溶解注射剤
〔申請時の効能・効果〕	高リスク急性骨髄性白血病
〔申請時の用法・用量〕	（1）寛解導入療法 通常、寛解導入療法として、本剤 100 ユニット（ダウノルビシン/シタラビンとして 44 mg/100 mg）/m²（体表面積）を1日1回、90分かけて、最大2サイクルまで投与する。 1サイクル目として本剤を1、3、5日目に点滴静注する。1サイクル目に寛解に到達しなかった患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1サイクル目の投与開始から2～5週間後に、2サイクル目として本剤を1、3日目に点滴静注する。 （2）地固め療法 通常、地固め療法として、本剤 65 ユニット（ダウノルビシン/シタラビンとして 29 mg/65 mg）/m²（体表面積）を1日1回、90分かけて、最大2サイクルまで投与する。 最後の寛解導入療法開始から5～8週間後に、1サイクル目として本剤を1、3日目に点滴静注する。1サイクル目の投与開始後に病態が進行していない患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1サイクル目の地固め療法開始から5～8週間後に、2サイクル目として本剤を1、3日目に点滴静注する。 本剤の用量単位である1ユニットには、ダウノルビシン 0.44 mg 及びシタラビン 1 mg が含まれる。

〔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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	7

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	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
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	21
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	28
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.....	69
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	69

[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

AraC 及び DNR は、いずれも DNA 合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。本剤は、米国のアップジョン社（現米国ファイザー社）により創製された AraC とイタリア Farmitalia 社（現米国ファイザー社）により創製された DNR を 5 : 1 の比率（モル比）で含有するリポソーム製剤である。

リポソームはエンドサイトーシスを介して、AML 等の悪性腫瘍に集積することが報告されている（J Drug Target 2016; 24: 797-804 等）。本剤は、エンドサイトーシス等により腫瘍細胞に取り込まれ、本剤から AraC 及び DNR を放出することで、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられる（Leuk Res 2010; 34: 1214-23、Leuk Res 2017; 53: 39-49、3.1.1 及び 3.1.2 参照）。

なお、本邦において、本剤に含まれる AraC 及び DNR は、それぞれ下表の効能・効果で承認されている。

AraC（キロサイド注）	
承認年月	効能・効果
1971 年 3 月	急性白血病（赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）。
1973 年 4 月	消化器癌（胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等）、肺癌、乳癌、女性性器癌（子宮癌等）等。 ただし他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用する場合に限る。
1984 年 2 月	膀胱腫瘍
AraC（キロサイド N 注）	
2000 年 1 月	急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）における下記療法 ・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）、 ・地固め療法 ただし、急性リンパ性白血病については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。 （2022 年 11 月に、以下のとおり変更された。） シタラビン大量療法：再発又は難治性の下記疾患 ・急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病） ・悪性リンパ腫 ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。 （2023 年 5 月に、以下のとおり変更された。） シタラビン大量療法： 急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）における下記療法 ・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法） ・地固め療法 再発又は難治性の悪性リンパ腫 ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。
2019 年 3 月	腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
DNR（ダウノマイシン静注用）	
承認年月	効能・効果
1970 年 4 月	急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Celator Pharmaceuticals 社（現アイルランド Jazz Pharmaceuticals 社）により、未治療の高リスク AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（301 試験）が 2012 年 12 月から実施された。

米国では、301 試験を主要な試験成績として、2016 年 9 月から成人の AML に係る段階的承認申請（rolling submission）が行われ、2017 年 8 月に「VYXEOS is indicated for the treatment of adults with newly-diagnosed therapy-related acute myeloid leukemia (tAML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-

MRC).」を効能・効果として承認された。その後、1201 試験及び 1421 試験の結果等に基づき、2020 年 10 月に小児の AML に係る承認申請が行われ、2021 年 3 月に「VYXEOS is indicated for the treatment of newly-diagnosed therapy-related acute myeloid leukemia (tAML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC) in adults and pediatric patients 1 year and older.」と効能・効果に変更された。

EU では、301 試験を主要な試験成績として、2017 年 11 月に成人の AML に係る承認申請が行われ、2018 年 8 月に「Vyxeos liposomal is indicated for the treatment of adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC).」を効能・効果として承認された。

なお、2023 年 10 月時点において、本剤は、AML に係る効能・効果にて米国及び欧州を含む 31 カ国以上の国又は地域で承認されている。また、小児患者における用法・用量が設定されている国は米国のみである。

本邦においては、申請者により、未治療の高リスク AML 患者を対象とした第 I / II 相試験 (P1-2 試験) が、2019 年 8 月から実施された。

今般、301 試験及び P1-2 試験を主要な試験成績として、本剤の申請が行われた。

なお、本剤は、「急性骨髄性白血病」を予定される効能・効果として、2022 年 5 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（R4 薬）第 540 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬の AraC 及び DNR は日局収載品であり、それぞれ MF に登録されている原薬（MF 登録番号 [REDACTED] 及び [REDACTED]）を用いる。AraC は、既承認製剤の製造に使用している原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に AraC 100 mg 及び DNR 47 mg（ダウノルビシンとして 44 mg）を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、DSPC、DSPG-Na 及びコレステロールから構成されるリポソームが含まれ、その他、グルコン酸銅、2,2',2''-ニトリロトリエタノール及び精製白糖が添加されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、①DNR の受入れ試験、②脂質溶解、③リポソームの形成、④ [REDACTED]、⑤AraC の溶液調製、⑥リポソームへの AraC の封入、⑦ [REDACTED]、⑧DNR の溶液調製、⑨リポソームへの DNR の封入、⑩ [REDACTED]、⑪希釈、⑫ろ過滅菌、⑬無菌充填、⑭凍結乾燥、⑮巻締め、⑯保管、⑰包装・表示、⑱試験・保管工程からなる。重要工程は、③、[REDACTED]、⑥、⑨、⑫～⑭とされ、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]～[REDACTED] の工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定

- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CPP の特定

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
浸透圧比	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
溶状	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
再調製時間	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
封入率	製造方法、規格及び試験方法
不溶性異物	製造方法、規格及び試験方法
不溶性微粒子	製造方法、規格及び試験方法
放出性	製造方法、規格及び試験方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
粒子径分布	製造方法、規格及び試験方法
脂質含量	製造方法、規格及び試験方法
脂質由来不純物	製造方法、規格及び試験方法
銅含量	製造方法、規格及び試験方法
定量	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV-VIS、AraC（LC）、DNR（LC）、コレステロール（LC）、DSPG-Na（LC）、DSPC（LC））、浸透圧比、pH、純度試験（溶状、類縁物質（LC）、残留溶媒（GC））、水分、エンドトキシン、再調製時間、製剤均一性（含量均一性（LC））、封入率（LC）、不溶性異物、不溶性微粒子、放出性（LC）、無菌、粒子径分布、脂質含量（LC）、脂質由来不純物（LC）、銅含量（原子吸光光度法）、定量法（LC）が設定されている。

なお、確認試験（コレステロール（LC）、DSPG-Na（LC）、DSPC（LC））及び脂質由来不純物（LC）は、審査の過程において設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 5 ロット	5℃	－	ガラスバイアル＋クロロ ブチルゴム製ゴム栓	36 カ月
加速試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH		6 カ月
	実生産スケール： 2 ロット				9 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアル及びクロロブチルゴム製ゴム栓を用いて、紙箱による遮光下、5℃で保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 48 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤として①DSPC¹⁾、②DSPG-Na¹⁾、③コレステロール¹⁾及び④グルコン酸銅²⁾が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、上記①、②及び④の新添加剤について、提出された資料に基づき、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。また、上記③は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.1.2 新添加剤の安全性について

申請者は、新添加剤の安全性について、以下の点を踏まえ、本剤の申請用法・用量でヒトへ投与した場合に、①DSPC、②DSPG-Na、③コレステロール及び④グルコン酸銅の使用により安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える、と説明している。

- ①DSPC、②DSPG-Na 及び③コレステロールについて、本剤中のそれぞれの含量は、米国添加剤リストの許容値（それぞれ、2.27%、0.66%及び0.32%）³⁾と同等又はそれ以下であること。また、イヌを用いた本剤の反復投与毒性試験において、本剤の静脈内投与における DSPC、DSPG-Na 及びコレステロール一日最大使用量（それぞれ、749.4、217.8 及び 52.8 mg）⁴⁾と同等以上の DSPC、DSPG-Na 及びコレステロールを含有する溶媒（銅含有リポソーム溶液）の投与により、毒性の発現は認められていないこと（5.2 参照）
- ④グルコン酸銅について、本邦における静脈内投与での使用実績はないものの、静脈内投与で使用実績のあるグルコン酸マグネシウムにおけるグルコン酸の一日最大使用量（818 mg）は、本剤の静脈内投与におけるグルコン酸銅に含有されるグルコン酸の一日最大使用量（142 mg）⁴⁾を上回ること。また、銅について、本剤の静脈内投与における銅の一日最大使用量に銅の吸収率を考慮した値（10.16～15.48 mg）⁴⁾は、静脈内投与でのヒト推定 MTDI（1.32～20.1 mg）⁵⁾を超える可能性があるものの、硫酸銅のラットを用いた反復投与毒性試験（Toxic Rep Ser 1993; 29: 1-D3）における無毒性量での銅の吸収率を考慮した推定血中曝露量は、本剤の静脈内投与により想定される銅の血中曝露量よりも高いこと

なお、上述のとおり、本剤は銅を含むことから、ウィルソン病又はその他の銅代謝疾患のある患者においては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すべきであり、当該内容につ

1) 「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け事務連絡）において、特定の製剤又は特定の条件下のみで使用が認められている。

2) 使用前例がない。

3) FDA Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products

4) 標準体表面積を 1.65 m² 又はヒト体重 60 kg として算出された値

5) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）（1982 年）における銅の MTDI（0.05～0.5 mg/kg）及びヒトにおける経口経路での銅の吸収率（Am J Clin Nutr 1998; 67: 1219-25）を考慮し、ヒト体重 60 kg として算出された。

いて、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DSPC、DSPG-Na、コレステロール及びグルコン酸銅について、申請された製剤の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えるものの、下記の点を踏まえ、当該添加剤について、本剤における特定の条件下で使用することは許容されるが、使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

- DSPC 及び DSPG-Na 及びコレステロールは、本邦において特定の製剤及び条件下でのみ使用が認められていること（「令和元年 5 月 16 日付け審査報告書 オンパットロ点滴静注 2 mg/ml」、「令和 2 年 2 月 10 日付け審査報告書 オニバイド点滴静注 43 mg」及び「平成 18 年 2 月 7 日付け審査報告書 アムビゾーム点滴静注 50 mg」）
- グルコン酸銅中の銅は、長期投与により肝臓等への蓄積性が示されていること（「食品健康影響評価について」（平成 15 年 12 月 2 日付け厚生労働省発食安第 1202005 号）及び J Am Pharm Assoc 1954; 43: 722-37）

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 本剤の細胞内への取込み（CTD 4.2.1.1-27）

3.1.1.1 *in vitro*

ヒト急性リンパ芽球性白血病由来 CCRF-CEM 細胞株及びヒト CML 由来 K562 細胞株を用いて、DPPC（リポソーム膜を構成する脂質）を蛍光標識した本剤の細胞内への取込みが、DPPC 及び本剤に含まれる DNR⁶⁾の局在を観察することにより検討された。その結果、本剤はいずれの細胞株を用いても細胞内に取り込まれることが示された。

3.1.1.2 *in vivo*

CCRF-CEM 細胞株を尾静脈内に移植した Rag2M マウス⁷⁾（5 例/群）を用いて、本剤の細胞内への取込みが検討された。移植から 4 週間後に、放射性物質で標識した 10 units/kg（AraC 10 mg/kg 及び DNR 4.4 mg/kg）が単回静脈内投与され、投与 18 時間後に採取されたマウスの正常骨髄細胞及び CCRF-CEM 細胞株における、①AraC 濃度及び DPPC 濃度並びに②DNR 濃度が、それぞれ①放射線量及び②HPLC 法により測定された。その結果、本剤の細胞内への取込み量は、表 3 のとおりであった。

表 3 CCRF-CEM 細胞株を静脈内移植したマウスにおける正常骨髄細胞又は CCRF-CEM 細胞株への本剤の取込み量

	本剤の取込み量 (pmol/10 ⁶ cells)		
	AraC	DNR	DPPC
正常骨髄細胞	2.6±0.9	7.0±3.0	117±4.3
CCRF-CEM 細胞株	24±4.2	16±3.2	219±11
取込み比*	9.5	2.2	1.9

平均値±標準誤差、n=3、*：CCRF-CEM 細胞株への取込み量/正常骨髄細胞への取込み量

⁶⁾ DNR は自家蛍光を有するため、DPPC のみ蛍光標識された。

⁷⁾ Rag2 遺伝子のコード領域の 527 アミノ酸のうち 286 アミノ酸の欠損を有する SCID マウス

3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、4.2.1.1-10、4.2.1.1-11、4.2.1.1-12、4.2.1.1-13、4.2.1.1-14、4.2.1.1-15、4.2.1.1-16)

15 種類の悪性腫瘍由来細胞株に対する、AraC と DNR の比率（モル比）を 10 : 1、5 : 1、1 : 1、1 : 5 及び 1 : 10 でそれぞれ併用した際の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、各比率（モル比）で併用した AraC 及び DNR の Combination Index⁸⁾ は、表 4 のとおりであった。

表 4 悪性腫瘍由来細胞株に対する AraC と DNR を各比率（モル比）で併用した際の増殖抑制作用

細胞株	由来	Combination Index* (AraC : DNR (モル比))				
		1 : 10	1 : 5	1 : 1	5 : 1	10 : 1
CCRF-CEM	ヒト急性リンパ芽球性白血病	1.0	0.4	1.5	1.8	1.2
MOLT-4		0.7	1.0	1.0	1.4	1.4
HL-60	ヒト急性前骨髄球性白血病	1.2	1.1	0.8	0.8	1.1
KBM-3	ヒト AML	1.1	1.2	1.2	1.2	1.0
L1210	マウスリンパ球性白血病	1.3	1.3	1.4	0.9	1.3
P388		1.2	1.5	0.8	0.9	0.9
WEHI-3B	マウス骨髄単球性白血病	1.0	1.0	1.1	1.2	1.4
A253	ヒト頭頸部癌	1.0	1.0	1.1	0.8	0.9
BXPC-3	ヒト膵臓癌	1.2	1.2	1.2	1.1	0.8
COLON-26	ヒト CRC	0.9	0.9	0.8	1.0	1.2
HCT-116		0.7	0.8	0.9	0.9	1.0
HT-29		1.0	1.0	1.1	0.9	0.9
LS-180		0.7	0.6	0.6	0.8	0.7
SW620		1.2	1.1	1.1	0.8	0.9
IGROV-1		1.4	1.1	1.3	1.0	0.8

n=4~5、* : Combination Index ≤ 0.9 を「相乗作用あり」、0.9 < Combination Index ≤ 1.1 を「相加作用あり」、Combination Index > 1.1 を「拮抗作用あり」と定義

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-17、4.2.1.1-18、4.2.1.1-19、4.2.1.1-20、4.2.1.1-21、4.2.1.1-22、4.2.1.1-23、4.2.1.1-24、4.2.1.1-25、4.2.1.1-26)

P388 細胞株を腹腔内移植したマウス（6 例/群）を用いて、AraC と DNR を含有するリポソーム製剤の生存期間に対する作用が検討された。移植後第 1、4 及び 7 日目に、AraC と DNR を 5 : 1、11.6 : 1、3 : 1 及び 1 : 1 の比率（モル比）で含有するリポソーム製剤が表 5 に示す投与量に基づきそれぞれ静脈内投与され、第 63 日目までの生存期間が測定された。その結果、生存期間及び生存期間延長率⁹⁾ は表 5 のとおりであった。

⁸⁾ Median effect principal 法 (Adv Enzyme Regul 1984; 22: 27-55) に基づき 75%有効濃度での値を算出した。

⁹⁾ { (各群の生存期間中央値) - (対照 (生理食塩液) 群の生存期間中央値) } / { (対照 (生理食塩液) 群の生存期間中央値) } × 100

表 5 P388 細胞株を腹腔内移植したマウスにおける AraC と DNR を含有するリポソーム製剤の生存期間に対する作用

AraC と DNR の比率（モル比）	投与量（mg/kg）		生存期間の中央値（日）	生存期間延長率（%）
	AraC	DNR		
対照	0	0	9.5 ^{*1}	—
5 : 1	2	0.8	15.0 ^{*1}	58
	10	4	>63.0 ^{*1}	>563
11.6 : 1	3	0.6	17.0 ^{*1}	79
	10	2	>63.0 ^{*1}	>563
	15	3	>63.0 ^{*1}	>563
3 : 1	2.6	2	23.5 ^{*1}	147
	10	7.7	47.0 ^{*1}	395
	13	10	— ^{*2}	— ^{*2}
1 : 1	1.1	2.5	19.0 ^{*1}	100
	4.3	10	>63.0 ^{*1}	>563
	5.4	12.5	43.5 ^{*1}	358

n=6、—：該当なし、*1：対照（生理食塩液）と比較して $p<0.001$ （log-rank 検定）、*2：MTD を超える用量（15%以上の体重減少が 2 日を超えて認められる又は 10%以上の死亡例が認められる）であったことから評価対象から除外された

P388 細胞株を腹腔内移植したマウス（6 例/群）を用いて、AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、非リポソーム型混合物又は非リポソーム型 AraC 製剤の生存期間に対する作用が検討された。移植後第 1、4 及び 7 日目に、AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、非リポソーム型混合物又は非リポソーム型 AraC 製剤が表 6 に示す投与量に基づきそれぞれ静脈内投与され、第 67 日目までの生存期間が測定された。その結果、生存期間の中央値及び生存期間延長率¹⁰⁾ は、表 6 のとおりであった。

表 6 P388 細胞株を腹腔内移植したマウスにおける AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、非リポソーム型混合物又は非リポソーム型 AraC 製剤の生存期間に対する作用

被験物質	投与量（mg/kg）		n	生存期間の中央値（日）	生存期間延長率（%）
	AraC	DNR			
対照	0	0	6	7.0 ^{*1}	—
リポソーム製剤 ^{*2}	6.25	2.5	6	>67.0 ^{*1}	>857
	12.5	5	5 ^{*3}	>67.0 ^{*1}	>857
非リポソーム型混合物	12.5	5	6	16.0 ^{*1}	129
	18.5	7.5	6	22.0 ^{*1}	214
非リポソーム型 AraC 製剤	1,000	0	6	23.0 ^{*1}	229

—：該当なし、*1：対照（生理食塩液）と比較して $p=0.0006$ （log-rank 検定）、*2：AraC と DNR の比率（モル比）は 5 : 1、*3：尾部潰瘍化が認められた 1 例は、第 21 日目に除外された

WEHI-3B 細胞株を腹腔内移植したマウス（6 例/群）を用いて、AraC と DNR を含有するリポソーム製剤又は非リポソーム型混合物の生存期間に対する作用が検討された。移植後、第 1、4 及び 7 日目に AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、又は AraC と DNR の非リポソーム型混合物が表 7 に示す投与量に基づきそれぞれ静脈内投与され、第 82 日目までの生存期間が測定された。その結果、生存期間の中央値及び生存期間延長率¹⁰⁾ は、表 7 のとおりであった。

**表 7 WEHI-3B 細胞株を腹腔内移植したマウスにおける
AraC と DNR を含有するリポソーム製剤又は非リポソーム型混合物の生存期間に対する作用**

被験物質	投与量 (mg/kg)		生存期間の中央値 (日)	p 値 ^{*1}	生存期間延長率 (%)
	AraC	DNR			
対照	0	0	16.0	—	—
リポソーム製剤 ^{*2}	6	2.64	24.5	0.0276	53
	10	4.4	39.5	0.0005	147
	12.5	5.3	>82.0	0.0005	>413
非リポソーム型混合物	12	5.3	30.5	0.0023	91
	25	11	35.5	0.0114	122
	300	4.5	23.5	0.0485	47
	600	9	49.5	0.0224	209

n=6、—：該当なし、*1：対照（生理食塩液）群との比較（log-rank 検定）、*2：AraC と DNR の比率（モル比）は 5：1

CCRF-CEM 細胞株を静脈内移植した Rag2M マウス⁷⁾（6 例/群）を用いて、AraC と DNR を含有するリポソーム製剤又は非リポソーム型混合物の生存期間に対する作用が検討された。移植後、第 21、24 及び 27 日目に AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、又は非リポソーム型混合物が表 8 に示す投与量に基づきそれぞれ静脈内投与され、第 126 日目まで生存期間が測定された。その結果、生存期間の中央値及び生存期間延長率¹⁰⁾は、表 8 のとおりであった。

**表 8 CCRF-CEM 細胞株を静脈内移植したマウスにおける
AraC と DNR を含有するリポソーム製剤又は非リポソーム型混合物の生存期間に対する作用**

被験物質	投与量 (mg/kg)		n	生存期間の中央値 (日)	p 値 ^{*1}	生存期間延長率 (%)
	AraC	DNR				
対照	0	0	6	50.0	—	—
リポソーム製剤 ^{*2}	3.125	1.25	6	75.0	0.3628	50
	6.25	2.5	6	>126.0	0.0204	>152
	12.5	5	5 ^{*3}	>126.0	0.0088	>152
非リポソーム型混合物	6.25	2.5	6	53.5	0.8515	7
	12.5	5	6	57.5	0.8717	15
	25	10	4 ^{*4}	67.5	0.3964	35

—：該当なし、*1：対照（生理食塩液）との比較（log-rank 検定）、*2：AraC と DNR の比率（モル比）は 5：1、*3：直腸脱が認められた 1 例は除外された、*4：直腸脱又は尾部腫脹が認められた 2 例は除外された

ヒト急性前骨髄球性白血病由来 HL-60B 細胞株を静脈内移植したマウス（6 例/群）を用いて、AraC と DNR を含有するリポソーム製剤又は非リポソーム型混合物の生存期間に対する作用が検討された。移植後、第 8、11 及び 14 日目に AraC と DNR を含有するリポソーム製剤又は非リポソーム型混合物が表 9 に示す投与量に基づきそれぞれ静脈内投与され、第 45 日目までの生存期間が測定された。その結果、生存期間の中央値及び生存期間延長率¹⁰⁾は、表 9 のとおりであった。

**表 9 HL-60B 細胞株を静脈内移植したマウスにおける
AraC と DNR を含有するリポソーム製剤又は非リポソーム型混合物の生存期間に対する作用**

被験物質	投与量 (mg/kg)		生存期間の中央値 (日)	p 値 ^{*1}	生存期間延長率 (%)
	AraC	DNR			
対照	0	0	30.0	—	—
リポソーム製剤 ^{*2}	2.5	1	35.0	0.006	17
	5	2	43.0	0.0006 ^{*2}	43
非リポソーム型混合物	5	2	33.0	0.124	10
	10	4	27.0	—	-10
	200	3	36.0	0.0006	20

n=6、—：該当なし、*1：対照（生理食塩液）との比較（log-rank 検定）、*2：AraC と DNR の比率（モル比）は 5.8 : 1（製剤の規格上、5 : 1 とみなされる）、*3：AraC 及び DNR が①5 及び 2 mg/kg、②10 及び 4 mg/kg、並びに③200 及び 3 mg/kg の非リポソーム型混合物と比較して、それぞれ p=①0.0007、②0.0012 及び③0.0009（いずれも Log-rank 検定）

P388 細胞株を腹腔内移植したマウス（6 又は 10 例/群）を用いて、AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、若しくは AraC 又は DNR のリポソーム製剤の生存期間に対する作用が検討された。移植後、第 1、4 及び 7 日目に AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、AraC 又は DNR のリポソーム製剤が表 10 に示す投与量に基づきそれぞれ静脈内投与され、第 60 日目までの生存期間が測定された。その結果、生存期間の中央値及び生存期間延長率¹⁰⁾ は、表 10 のとおりであった。

**表 10 P388 細胞株を腹腔内移植したマウスにおける生存期間に対する
AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、AraC 又は DNR のリポソーム製剤の作用**

被験物質	投与量 (mg/kg)		n	生存期間の中央値 (日)	p 値 ^{*1}	生存期間延長率 (%)
	AraC	DNR				
対照	0	0	10	8.0	—	—
リポソーム製剤 ^{*2}	2.5	1.25	6	17.5	0.0001	119
	5	2.5	10	27.5	<0.0001	244
	10	5	10	>60.0	<0.0001	>650
AraC のみ	5	0	10	16.0	<0.0001	100
	10	0	10	22.0	<0.0001	175
	15	0	6	47.0	0.0001	488
DNR のみ	0	2.5	10	12.0	<0.0001	50
	0	5	10	16.0	<0.0001	100
	0	10	10	22.0	<0.0001	175

—：該当なし、*1：対照（生理食塩液）との比較（log-rank 検定）、*2：AraC と DNR の比率（モル比）は 5 : 1

L1210 細胞株を腹腔内移植したマウス（6 例/群）を用いて、AraC と DNR を含有するリポソーム製剤又は非リポソーム型混合物、若しくは AraC 又は DNR のリポソーム製剤の生存期間に対する作用が検討された。移植後、第 1、4 及び 7 日目に AraC と DNR を含有するリポソーム製剤又は非リポソーム型混合物、若しくは AraC 又は DNR のリポソーム製剤が表 11 に示す投与量に基づきそれぞれ静脈内投与され、第 64 日目までの生存期間が測定された。その結果、生存期間の中央値及び生存期間延長率¹⁰⁾ は、表 11 のとおりであった。

表 11 L1210 細胞株を腹腔内移植したマウスにおける生存期間に対する
AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、非リポソーム型混合物、若しくは AraC 又は DNR のリポソーム製剤の作用

被験物質	投与量 (mg/kg)		生存期間*1 の中央値 (日)	生存期間延長率 (%)
	AraC	DNR		
対照	0	0	7.0	—
リポソーム製剤*2	3.2	1.25	16.0	129
	12.5	5	>64.0	>814
非リポソーム型混合物	12.5	5	12.0	71
	30	12	13.0	86
AraC のリポソーム製剤	3.2	0	15.0	114
	15	0	43.5	521
DNR のリポソーム製剤	0	1.25	9.0	29
	0	10	19.0	171

n=6、—：該当なし、*1：対照（生理食塩液）と比較して p=0.0009（log-rank 検定）、*2：AraC と DNR の比率（モル比）は 5.8：1（製剤の規格上、5：1 とみなされる）

WEHI-3B 細胞株を腹腔内移植したマウス（6 例/群）を用いて、AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、若しくは AraC 又は DNR のリポソーム製剤の生存期間に対する作用が検討された。移植後、第 1、4 及び 7 日目に AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、若しくは AraC 又は DNR のリポソーム製剤が表 12 に示す投与量に基づきそれぞれ静脈内投与され、第 102 日目までの生存期間の中央値及び生存期間延長率¹⁰⁾ が測定された。その結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 WEHI-3B 細胞株を腹腔内移植したマウスにおける生存期間に対する
AraC と DNR を含有するリポソーム製剤、若しくは AraC 又は DNR のリポソーム製剤の作用

被験物質	投与量 (mg/kg)		生存期間の中央値 (日)	p 値*1	生存期間延長率 (%)
	AraC	DNR			
対照	0	0	23.0	—	—
リポソーム製剤*2	6	2.64	30.5*3	0.0343	33.0
	10	4.4	>102.0	0.0008	>343
	12	5.3	>102.0*3	0.0008	>343
AraC のみ	12	0	26.0	0.7196	13.0
	20	0	33.5	0.0186	46.0
DNR のみ	0	5.3	38.5	0.015	67.0
	0	12	>102.0	0.0008	>343

n=6、—：該当なし、*1：対照（生理食塩液）との比較（Log-rank 検定）、*2：AraC と DNR の比率（モル比）は 5：1、*3：腫瘍細胞の生着が観察されなかった 1 例を含む

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、中枢神経系に対する本剤の影響が検討された（5.2 参照）。その結果、本剤 10 units/kg（AraC 10 mg/kg 及び DNR 4.4 mg/kg）及び 15 units/kg（AraC 15 mg/kg 及び DNR 6.6 mg/kg）投与により、活動性の低下、体温の低下、正向反射の低下等の所見が認められた。

中枢神経系障害について、臨床試験においても中枢神経系障害に関連する有害事象が認められていること（7.R.3.10 参照）から、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、心拍数、血圧及び心電図に対する本剤の影響が検討された。その結果、本剤投与による影響は認められなかった。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響

イヌ及びラットを用いた反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、呼吸数に対する本剤の影響が検討された。その結果、イヌでは 2 units/kg（AraC 2 mg/kg 及び DNR 0.88 mg/kg）以上、ラットでは 10 units/kg（AraC 10 mg/kg 及び DNR 4.4 mg/kg）の投与群において、呼吸数の増加等が認められた。

呼吸障害について、上記の所見に加えて、臨床試験において急性呼吸窮迫症候群が認められていること（7.R.3.6 参照）等から、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本剤の作用機序及び有効性について

申請者は、本剤の作用機序及び AML に対する有効性について、以下のように説明している。

リポソームはエンドサイトーシスを介して、AML 等の悪性腫瘍に集積することが報告されている（J Drug Target 2016; 24: 797-804 等）。本剤は、AraC と DNR を 5 : 1 の比率（モル比）で含有するリポソーム製剤であり、エンドサイトーシス等により腫瘍細胞に取り込まれ、本剤から AraC 及び DNR を放出することで、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられる（Leuk Res 2010; 34: 1214-23、Leuk Res 2017; 53: 39-49、3.1.1 及び 3.1.2 参照）。

また、本剤はヒト急性前骨髄球性白血病由来 HL-60B 細胞株を移植したマウスにおいて生存期間を延長させたこと（3.1.2.2 参照）等も考慮すると、AML に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、本剤の AraC と DNR の配合比率（モル比）を 5 : 1 とした際の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AraC と DNR をいずれの比率（モル比）で併用した場合においても、AraC と DNR との併用による相乗効果は認められているが、配合比率（モル比）を 5 : 1 とした際に高い有効性を示す傾向が認められたこと（3.1.2.1 及び 3.1.2.2 参照）等を考慮すると、本剤の AraC と DNR の配合比率（モル比）を 5 : 1 とした際の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本項では、特に記載のない限り、DNR の投与量は遊離塩基換算量で、AraC 及び DNR の濃度はリポソーム封入型と非封入型の総量で記載する。動物における本剤の PK は、マウス、ラット及びイヌにおいて検討された。

非臨床試験で使用された分析法及び定量下限は表 13 のとおりであった。

表 13 非臨床試験で使用された分析法及び定量下限

動物種	測定試料	測定対象	分析法	定量下限
マウス	血漿	AraC	LC-UV 法	0.125 µg/mL
		DNR	LC-FL 法	0.010 µg/mL
	骨髄	AraC	LC-UV 法	0.125 µg/mL
		DNR	LC-FL 法	0.01 µg/mL
ラット	血漿	AraC	LC-UV 法	125 ng/mL
		DNR	LC-FL 法	9 ng/mL
		リボソーム非封入型 AraC	LC-MS 法	220 ng/mL
		リボソーム非封入型 DNR		55 ng/mL
		放射能 (¹⁴ C 標識 AraC)	液体シンチレーション カウンター法	0.0443 µg Eq./g
		放射能 (¹⁴ C 標識 DNR)		0.0269 µg Eq./g
	組織	放射能 (¹⁴ C 標識 AraC)	定量的全身 オートラジオグラフィ法	0.0469 ^{*1} 又は0.882 ^{*2} µg Eq./g
		放射能 (¹⁴ C 標識 DNR)		0.0365 ^{*1} 又は0.0629 ^{*3} µg Eq./g
イヌ	血漿	AraC	LC-MS/MS 法	0.020 µg/mL
		DNR		0.030 µg/mL

*1: ¹⁴C 標識 AraC 又は ¹⁴C 標識 DNR を含む本剤投与時、*2: ¹⁴C 標識 AraC 投与時、*3: ¹⁴C 標識 DNR 投与時

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌性マウスに、①本剤 12 units/kg (AraC 12 mg/kg 及び DNR 5.3 mg/kg) 又は②AraC 及び DNR の非リボソーム型混合物 (AraC 600 mg/kg 及び DNR 9 mg/kg) を単回急速静脈内投与し、AraC 及び DNR の血漿中濃度が検討された (表 14)。AraC 及び DNR の AUC_{last} 及び t_{1/2} は、AraC 及び DNR の非リボソーム型混合物投与時と比較して本剤投与時で高値を示し、AraC 及び DNR の CL 及び V_{ss} は、AraC 及び DNR の非リボソーム型混合物投与時と比較して本剤投与時で低値を示した。

表 14 AraC 及び DNR の PK パラメータ* (雌性マウス、単回静脈内投与)

投与製剤	投与量 (mg/kg)		測定 対象	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
	AraC	DNR						
本剤	12	5.3	AraC	221	2,233	6.58	5.24	48.1
			DNR	95.7	872	5.74	6.00	49.2
AraC 及び DNR の非 リボソーム型混合物	600	9	AraC	496	399	0.35	1,503	592
			DNR	0.532	1.00	1.99	6,869	18,253

*: 各測定時点の血漿中濃度の平均値 (n=5~6) に基づき算出

雌性ラットに本剤 10 units/kg (AraC 10 mg/kg 及び DNR 4.4 mg/kg) を単回急速静脈内投与し、リボソーム非封入型 AraC 及び DNR の血漿中濃度が検討された。①AraC の AUC_{last} に対するリボソーム非封入型 AraC の AUC_{last} の比、及び②DNR の AUC_{last} に対するリボソーム非封入型 DNR の AUC_{last} の比は、それぞれ①0.0115 及び②0.00139 であった。以上より、本剤投与後の血漿中において、AraC 及び DNR は主にリボソーム封入型として存在する、と申請者は説明している。

4.1.2 反復投与

雌雄イヌに、①本剤又は②AraC 及び DNR を、第 1、3、5、22、24 及び 26 日目に以下の用法・用量で投与し、AraC 及び DNR の血漿中濃度が検討された (表 15)。

- ① 本剤 1 unit/kg (AraC 1 mg/kg 及び DNR 0.44 mg/kg)、2 units/kg (AraC 2 mg/kg 及び DNR 0.88 mg/kg) 又は 3 units/kg (AraC 3 mg/kg 及び DNR 1.32 mg/kg) を 1 時間かけて静脈内投与
- ② AraC 2 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与した後、DNR 0.88 mg/kg を急速静脈内投与

AraC 及び DNR の曝露量は、AraC 及び DNR 投与時と比較して本剤投与時で高値を示した。なお、第 1 日目における AraC 及び DNR 投与後の血漿中 DNR 濃度は、概ね定量下限未満であった。本剤投与時における AraC 及び DNR の PK パラメータに明確な性差は認められず、反復投与による AraC 及び DNR の曝露量への明確な影響は認められなかった。

表 15 AraC 及び DNR の PK パラメータ (雌雄イヌ、反復静脈内投与)

測定日 (日)	投与製剤	投与量 (mg/kg)		測定 対象	n	C _{max} (μg/mL)		AUC _{last} (μg・h/mL)	
		AraC	DNR			雄	雌	雄	雌
1	本剤	1	0.44	AraC	3	13.6±4.18	12.9±1.10	133±22.9	151±23.0
				DNR	3	9.02±1.90	9.01±0.421	72.6±12.2	79.5±4.12
		2	0.88	AraC	3	28.1±0.458	26.5±5.26	365±48.0	395±169
				DNR	3	17.9±0.666	20.2±1.55	178±4.11	212±50.9
		3	1.32	AraC	3	37.1±5.29	40.9±4.65	532±363	698±124
				DNR	3	26.7±8.20	30.0±5.64	304±195	400±112
AraC 及び DNR	2	0.88	AraC	3	1.71±0.0436	2.15±0.607	3.02±0.206	3.56±0.807	
5	本剤	1	0.44	AraC	3	12.3±4.40	12.9±1.82	109±25.6	122±15.1
				DNR	3	7.99±0.735	8.87±0.396	59.9±15.0	66.8±4.81
		2	0.88	AraC	3	26.2±4.39	24.7±2.36	456±144	436±176
				DNR	3	16.4±0.473	18.2±1.39	189±35.1	203±73.0
		3	1.32	AraC	3	45.9±3.70	39.5±1.41	912±316	903±75.4
				DNR	3	27.8±2.18	28.1±1.93	430±147	457±21.5
	AraC 及び DNR	2	0.88	AraC	3	1.73±0.250	1.78±0.164	3.02±0.529	3.09±0.258
				DNR	1	0.153	0.0953	0.0702	0.0516

平均値±標準偏差 (n=1 の場合は個別値)

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雌性マウスに①本剤 12 units/kg (AraC 12 mg/kg 及び DNR 5.3 mg/kg) 又は②AraC 600 mg/kg 及び DNR 9 mg/kg の非リポソーム型混合物を単回急速静脈内投与し、AraC 及び DNR の骨髄中濃度が検討された。その結果、本剤投与時における AraC 及び DNR の骨髄中濃度の $t_{1/2}$ (それぞれ 14.5 及び 21.4 時間) は、AraC 及び DNR 投与時 (それぞれ 0.52 及び 7.51 時間) と比較して延長した。

雄性有色ラットに、以下①～④を単回急速静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。

- ① ^{14}C 標識 AraC を含む本剤 15 units/kg (^{14}C 標識 AraC 15 mg/kg 及び DNR 6.64 mg/kg)
- ② ^{14}C 標識 DNR を含む本剤 15 units/kg (AraC 15 mg/kg 及び ^{14}C 標識 DNR 6.64 mg/kg)
- ③ ^{14}C 標識 AraC 300 mg/kg 及び DNR 10 mg/kg の非リポソーム型混合物
- ④ AraC 300 mg/kg 及び ^{14}C 標識 DNR 10 mg/kg の非リポソーム型混合物

その結果、大部分の組織における放射能濃度の $t_{\max}$ は、 ^{14}C 標識 AraC 又は ^{14}C 標識 DNR を含む非リポソーム型混合物投与時と比較して、 ^{14}C 標識 AraC 又は ^{14}C 標識 DNR を含む本剤投与時に遅延する傾向が認められた。血漿中放射能の AUC_{last} に対する組織中放射能の AUC_{last} の比は、 ^{14}C 標識 AraC 又は ^{14}C 標識 DNR を含む非リポソーム型混合物投与時では大部分の組織で 1 より高値を示した一方、 ^{14}C 標識 AraC 又は ^{14}C 標識 DNR を含む本剤投与時では大部分の組織で 1 未満であった。 ^{14}C 標識 AraC 又は ^{14}C 標識 DNR を含む本剤投与時において、血漿中放射能の AUC_{last} に対する組織中放射能の AUC_{last} の比が特に高値を示した組織は脾臓であった (それぞれ 0.44 及び 3.28)。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

本剤の有効成分である①AraC 及び②DNR の代謝経路について、それぞれ以下の内容が報告されている。

- ① AraC はシチジンデアミナーゼにより AraU（酸化的脱アミノ体）へ代謝される（Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015; 11: 665-72）。
- ② DNR はアルドーケト還元酵素及びカルボニル還元酵素により、主に活性代謝物であるダウノルビシノール（還元体）へ代謝される（Drug Metab Rev 2008; 40: 553-624 等）。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雌雄ラットに以下①又は②を、胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに以下③又は④をそれぞれ単回急速静脈内投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討された。

- ① ^{14}C 標識 AraC を含む本剤 15 units/kg (^{14}C 標識 AraC 15 mg/kg 及び DNR 6.64 mg/kg)
- ② ^{14}C 標識 DNR を含む本剤 15 units/kg (AraC 15 mg/kg 及び ^{14}C 標識 DNR 6.64 mg/kg)
- ③ ^{14}C 標識 AraC 300 mg/kg 及び DNR 10 mg/kg の非リポソーム型混合物
- ④ AraC 300 mg/kg 及び ^{14}C 標識 DNR 10 mg/kg の非リポソーム型混合物

胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットにおける血漿中総放射能の AUC に対する AraC、DNR、AraU 及びダウノルビシノールの割合は、表 16 のとおりであった。

表 16 血漿中総放射能の AUC に対する割合

投与製剤	測定対象	採取時間 (時間後まで)	血漿中総放射能の AUC に対する割合 (%) *1	
			雄	雌
^{14}C 標識 AraC を含む本剤	AraC	24	96.8	96.6
	AraU		0.88	0.61
^{14}C 標識 AraC 及び DNR の非リポソーム型混合物	AraC	8	86.4	—
	AraU		7.68	—
^{14}C 標識 DNR を含む本剤	DNR	72	91.9	91.4
	ダウノルビシノール		4.62	4.29
AraC 及び ^{14}C 標識 DNR*2 の非リポソーム型混合物	DNR	24	77.9	—

—：検討せず、*1：測定時点毎にプールした血漿検体 (n=2) の濃度に基づき算出、*2：AraC 及び ^{14}C 標識 DNR 投与後のダウノルビシノールは 1 時点のみで検出されたことから、血漿中総放射能の AUC に対する割合は算出されなかった

尿、糞及び胆汁の投与放射能に対する AraC、DNR、AraU 及びダウノルビシノールの割合は表 17 のとおりであった。

表 17 投与放射能に対する割合

投与製剤	測定試料	測定対象	採取時間 (時間後まで)	投与放射能に対する割合 (%)	
				雄	雌
¹⁴ C 標識 AraC を含む本剤	尿*1	AraC	72	71.6	75.9
		AraU		4.94	5.71
	糞*1	AraC	96	0.12	0.05
		AraU		0.34	0.14
	胆汁*1	AraC	48	0.28	0.36
		AraU		0.05	<0.01
¹⁴ C 標識 DNR を含む本剤	尿*2	DNR	168	7.31	5.39
		ダウノルビシノール		0.39	0.20
	糞*2	DNR	168	2.54	2.69
		ダウノルビシノール		3.53	3.98
	胆汁*1	DNR	72	15.8	27.0
		ダウノルビシノール		0.33	0.41
AraC 及び ¹⁴ C 標識 DNR の 非リポソーム型混合物	尿*2	DNR	48	6.42	—
		ダウノルビシノール		0.11	—
	糞*2	DNR	48	1.63	—
		ダウノルビシノール		0.54	—
	胆汁*1	DNR	72	39.6	—
		ダウノルビシノール		0.41	—

n=1、—：検討せず、*1：胆管カニューレ挿入手術後のラットから採取、*2：胆管カニューレ未挿入のラットから採取

4.4 排泄

胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットに ¹⁴C 標識 DNR を含む本剤 15 units/kg (AraC 15 mg/kg 及び ¹⁴C 標識 DNR 6.64 mg/kg) を単回急速静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、投与 336 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄ではそれぞれ 10.9 及び 73.4%、雌ではそれぞれ 7.71 及び 78.9%であった。

胆管カニューレ挿入手術後の雌雄ラットに以下①又は②を、胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに以下③又は④をそれぞれ単回急速静脈内投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。

- ① ¹⁴C 標識 AraC を含む本剤 15 units/kg (¹⁴C 標識 AraC 15 mg/kg 及び DNR 6.64 mg/kg)
- ② ¹⁴C 標識 DNR を含む本剤 15 units/kg (AraC 15 mg/kg 及び ¹⁴C 標識 DNR 6.64 mg/kg)
- ③ ¹⁴C 標識 AraC 300 mg/kg 及び DNR 10 mg/kg の非リポソーム型混合物
- ④ AraC 300 mg/kg 及び ¹⁴C 標識 DNR 10 mg/kg の非リポソーム型混合物

投与 96 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表 18 のとおりであった。リポソームの有無によらず、AraC 及び代謝物は主に尿中に排泄され、DNR 及び代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄される、と申請者は説明している。

表 18 放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率

投与製剤	性別	n	投与放射能に対する割合 (%)		
			尿	糞	胆汁
¹⁴ C 標識 AraC を含む本剤	雄	4	82.3±6.30	0.97±0.21	0.38±0.09
	雌	3	85.4±4.81	0.58±0.21	0.42±0.12
¹⁴ C 標識 DNR を含む本剤	雄	3	7.57±0.46	2.61±1.43	39.5±2.07
	雌	4	6.15±0.71	3.44±0.42	50.1±0.73
¹⁴ C 標識 AraC 及び DNR の非リボソーム型混合物	雄	3	90.2±12.0	0.88±0.51	0.66±0.20
AraC 及び ¹⁴ C 標識 DNR の非リボソーム型混合物	雄	4	20.4±1.51	4.93±1.59	61.6±2.24

平均値±標準偏差

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請においては、本剤の単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の成績が提出された。なお、AraC 及び DNR の毒性については、AraC 及び DNR のそれぞれの承認時に評価済みである。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 19）。ラット及びイヌにおける本剤の概略の致死量は、それぞれ 20 units/kg（AraC 20 mg/kg 及び DNR 8.8 mg/kg）超及び 3 units/kg（AraC 3 mg/kg 及び DNR 1.32 mg/kg）と判断された。また、単回投与後の急性症状として、イヌで活動性低下、振戦、嘔吐、糞便異常等が認められた。

表 19 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量*1 (mg/kg)	主な急性毒性に関連する所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0/0*2、 5/2.2、 10/4.4、 15/6.6、 20/8.8	特記すべき所見なし	>20/8.8	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	0/0*2、 0/0*3、 1.5/0.66、 3/1.32、 6/2.64	<u>死亡例：</u> 6/2.64：1/1 例（雌雄） 3/1.32：1/1 例（雌） 活動性低下、衰弱、吐き気、消瘦、脱水、低体温、振戦、咳嗽、ラッセル音、皮膚・歯肉蒼白、流涎、糞便異常（軟便・液状便・淡色/緑色/暗色、赤色・黄色・白色粘液混入）、鼻・口腔・肛門赤色液体分泌、橙色尿、体重・摂餌量低下、消化管粘膜変色（暗赤色・黒色）、心臓・腎臓・肺・子宮・膀胱・膣・胸腺暗赤色化、消化管・心臓・膀胱・胸腺・肺出血、肺細菌感染 <u>生存例：</u> 3/1.32：流涎、活動性低下、脱水、衰弱、咳嗽、歯肉蒼白、糞便異常（軟便・液状・淡色・暗色・黄色粘液物質）、拒食、体重・摂餌量低値	3/1.32	4.2.3.1-3

*1：AraC/DNR、*2：生理食塩液、*3：溶媒（銅含有リボソーム溶液）

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験が実施された(表 20)。主な全身毒性又は異常所見として、ラット及びイヌへの反復投与に共通して赤血球及び白血球系パラメータの低下、骨髓の造血細胞減少及びリンパ組織の萎縮・リンパ球系細胞減少並びに消化管粘膜傷害が認められた。しかしながら、認められた所見は AraC 又は DNR のそれぞれの毒性所見として既知のものであり、本剤の投与により、AraC 又は DNR 単独投与と比較して、全身毒性の増強又は新たな毒性所見は認められていない、と申請者は説明している。また、当該試験の成績からリポソーム製剤投与に起因する毒性所見は認められなかった。

表 20 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量*1 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	2 サイクル*2	0/0*3、 5/2.2、 10/4.4、 15/6.6*4	<u>死亡例：</u> 15/6.6：15/15 例（雄）、15/15 例（雌） 10/4.4：7/10 例（雄）、7/10 例（雌） グルーミング減少、被毛粗剛、眼瞼下垂、活動性低下、円背位、蒼白、脱水、正向反射低下・消失、努力呼吸、糞便異常、副腎・腎臓・脾臓・小腸・胃・リンパ節・心臓・肺暗色化/退色、骨髓・脾臓・胸腺・リンパ節細胞減少、小腸陰窩上皮・大腸腺上皮壊死 <u>生存例：</u> ≥5/2.2：白血球数・リンパ球数・好酸球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数低値、胸腺・脾臓重量低値、骨髓の造血細胞減少*8、脾臓リンパ球減少・萎縮*8、胸腺リンパ球減少・萎縮、血中銅濃度高値（雌雄）、体重・体重増加量・摂餌量低値、前立腺重量低値（雄） ≥10/4.4：摂餌量低値（雌）	<5/2.2	4.2.3.2-1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	2 サイクル*2 + 回復 4 週間	0/0*3、 0/0*5、 1/0.44、 2/0.88*6、 3/1.32 比較対照*7 2/0.88	<u>死亡例：</u> 2/0.88：1/3 例（雄）、1/3 例（雌） 3/1.32：5/5 例（雄）、5/5 例（雌） ケージトレイ上の赤色・黄色・無色液体・緑色粘液状物質、糞便異常、嘔吐、活動性低下、横臥位、脱水、消瘦、摂餌量低値、脾臓小型化、下顎・縦隔・腸間膜・気管気管支リンパ節・腸管粘膜の暗色化、骨髓の造血細胞減少、結腸腺性粘膜壊死、脾臓リンパ球壊死・萎縮、胸腺リンパ球減少、小腸腸管関連リンパ組織萎縮、小腸粘膜陰窩上皮壊死、血中銅濃度高値*9 <u>生存例：</u> 2/0.88：活動性低下、脱水、糞便色異常、体重・摂餌量低値（雌雄）、脾臓リンパ球萎縮・壊死（雄） 1/0.44：白血球数・血小板数低値、RDW・HDW 高値、胸腺・脾臓重量変動（雌雄）、リンパ球数低値、M/E 比低値、副腎・肝臓・肺相対重量高値（雄） <u>比較対照：</u> 嘔吐、摂餌量低値、白血球数・血小板数・リンパ球数低値、RDW 高値、M/E 比低値、胸腺重量低値、脾臓重量変動（雌雄）、活動性低下、衰弱、円背位、正向反射遅延・消失、脱水、副腎・肝臓・肺相対重量高値、胸腺リンパ球減少（雄）	<1/0.44	4.2.3.2-2

				回復性：あり		
--	--	--	--	--------	--	--

*1：AraC/DNR、*2：1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの第 1 週目に 1 日おきに 3 回投与、*3：生理食塩液、*4：全例において、一般状態の悪化が認められたため、雌雄各 5 例について、第 3 日目又は第 5 日目から投与量を 10/4.4 に減量、*5：溶媒（銅含有リポソーム溶液）、*6：本剤 1 サイクル投与後に 1 例が死亡したため、生存した 2 例については 2 サイクル目の投与を実施せず、回復性評価に割付け、*7：AraC 及び DNR の非リポソーム型混合物、*8：5/2.2 投与群の雌を除く、*9：3/1.32 投与群

5.3 遺伝毒性試験

本剤の遺伝毒性試験は実施されていない。AraC 及び DNR はいずれも遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性を示すこと¹⁰⁾を踏まえると、本剤は遺伝毒性を有する可能性がある、と申請者は説明している。

5.4 がん原性試験

本剤は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本剤の生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の雌雄生殖器への影響について、申請者は、AraC 及び DNR はいずれも遺伝毒性（5.3 参照）を有することを踏まえると、本剤は雌雄の受胎能に悪影響を及ぼす可能性があることから、添付文書を用いて当該内容を医療現場に情報提供する、と説明している。また、妊娠可能な女性及び男性には本剤投与中及び投与終了後 6 カ月間¹¹⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

AraC 及び DNR はいずれもげっ歯類において催奇形性及び胚・胎児死亡を誘発すること¹²⁾を踏まえると、本剤も同様の胚・胎児発生毒性を有する可能性があることから、添付文書を用いて当該内容を医療現場に情報提供するとともに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないことが望ましい旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

5.6 局所刺激性毒性試験

本剤の局所刺激性試験は実施されていない。しかしながら、ラット及びイヌを用いた反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）における投与部位に対する影響が評価された結果、本剤の局所刺激性は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

¹⁰⁾ Hereditas 1963; 50: 139-43、Mutat Res 1991; 263: 185-96、Mutat Res 1989; 223: 345-8、Cancer Res 1975; 35: 2413-9、Br J Cancer 1984; 50: 91-6 及び Biol Pharm Bull 2015; 38: 1245-9

¹¹⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）及び本剤の遺伝毒性を踏まえ、男性及び女性ともに、本剤のヒトでの $t_{1/2}$ (0.78~1.85 日)（6.2.1.1 参照）を考慮して 6 カ月間と設定された。

¹²⁾ 「平成 11 年 10 月 18 日付け審査報告書 キロサイド N 注」、Teratology 1991; 44: 379-84、Teratology 1975; 11: 103-17、Br J Pharmacol 1975; 54: 33-9、Biochem Pharmacol 1968; 17: 1213-6、Daunoxome—Drug Approval Package 及び J Appl Toxicol 2015; 35: 241-52

5.R.1 小児への投与について

本剤の幼若動物を用いた毒性試験は実施されていない。本剤の小児における安全性について、AraC 及び DNR をそれぞれ単独で幼若動物に投与した場合の毒性は、成熟動物を用いた試験で認められたものと同様であったこと¹³⁾ から、本剤を幼若動物へ投与した場合に新たな毒性が発現する可能性は低い、と申請者は説明している。また、本剤の小児を対象とした海外臨床試験における小児患者に対する忍容性及び有害事象の発現状況は成人患者と明確な差は認められなかったことから（7.R.3.1 参照）、本剤の小児への投与は忍容可能である、と申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本項では、特に記載のない限り、DNR の投与量は遊離塩基換算量で、AraC 及び DNR の濃度はリポソーム封入型と非封入型の総量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中における AraC、DNR、AraU（AraC の酸化的脱アミノ体）、ダウノルビシノール（DNR の還元体）、リポソーム非封入型 AraC 及びリポソーム非封入型 DNR、並びにヒト尿中における AraC、DNR、AraU 及びダウノルビシノールの定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限は表 21 のとおりであった。また、血清中銅濃度の定量は ICP-OES 法により行われ、定量下限は 0.5 µg/mL（P1-2 試験）又は 50 ng/mL（206 試験）であった。

表 21 各臨床試験で使用された分析法の定量下限

測定試料	測定対象	定量下限	試験名
血漿	AraC	0.100 µg/mL	P1-2 試験
		50.0 ng/mL	101 試験、1201 試験、1421 試験、102 試験
		5.00又は1,000 ng/mL	206 試験、301 試験、1201 試験、1421 試験
	AraU	5.00 ng/mL	206 試験
	DNR	0.0500 µg/mL	P1-2 試験
		10.0 ng/mL	101 試験
		5.00又は1,000 ng/mL	206 試験、301 試験、1201 試験、1421 試験
		50.0 ng/mL	1201 試験、1421 試験、102 試験
	ダウノルビシノール	3.83 ng/mL	206 試験
	リポソーム非封入型 AraC	5.00 ng/mL	206 試験
尿	リポソーム非封入型 DNR	5.00 ng/mL	206 試験
	AraC	250 ng/mL	206 試験、102 試験
	AraU	250 ng/mL	206 試験
	DNR	5.00 ng/mL	206 試験
		10.0 ng/mL	102 試験
	ダウノルビシノール	3.83 ng/mL	206 試験

6.2 臨床薬理試験

がん患者に対する本剤単独投与時における、AraC 及び DNR の PK について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

¹³⁾ Toxicol Mech Methods 2014; 24: 703-12、Toxicology 2012; 293: 41-52、Int J Cardiol 2006; 110: 378-85 及び J Cardiovasc Pharmacol 2014; 63: 360-8

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : P1-2 試験 第 I 相パート<2019 年 8 月～実施中 [データ カットオフ日 : 20 年 月 日] >)

60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本剤中の AraC 及び DNR の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、寛解導入療法の第 1 サイクルでは、第 1、3 及び 5 日目に本剤 100 units/m² (AraC 100 mg/m² 及び DNR 44 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与、寛解導入療法の第 2 サイクルでは、第 1 及び 3 日目に本剤 100 units/m² (AraC 100 mg/m² 及び DNR 44 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与、寛解達成後に地固め療法 (最大 2 サイクル) として、第 1 及び 3 日目に本剤 65 units/m² (AraC 65 mg/m² 及び DNR 29 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与することとされ、AraC 及び DNR の血漿中濃度が検討された。また、本剤は新添加剤としてグルコン酸銅を含有することから (2.R.1.2 参照)、血清中銅濃度も検討された。

寛解導入療法第 1 サイクルにおける AraC 及び DNR の PK パラメータは、表 22 のとおりであった。AraC 及び DNR の蓄積比¹⁴⁾ は、それぞれ 1.43 及び 1.27 であった。

表 22 AraC 及び DNR の PK パラメータ

投与日 (日)	測定 対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{48h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V _z (L)
1	AraC	42.4±9.4	1.99 (1.47, 3.95)	998±402	—	—	—
	DNR	21.9±4.7	2.00 (1.92, 2.05)	420±158	—	—	—
5	AraC	55.8±18.1	1.99 (1.42, 7.92)	1,430±730	32.8±11.8	154±101	6.23±2.44
	DNR	25.0±7.5	1.98 (1.55, 2.00)	529±237	28.7±9.9	172±101	6.20±1.91

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値 (最小値, 最大値)、—：算出せず

また、寛解導入療法第 1 サイクルにおける血清中銅濃度は、表 23 のとおりであった。本剤投与後に血清中銅濃度は増加したものの、第 5 日目投与 216 時間後には本剤投与前 (第 1 日目投与前) の血清中銅濃度と概ね同程度まで低下した。

表 23 血清中銅濃度

測定時点	濃度 (µg/mL)
第 1 日目投与前	1.30±0.42
第 1 日目投与 2 時間後	9.44±2.14
第 5 日目投与前	4.38±2.85
第 5 日目投与 2 時間後	11.4±3.5
第 5 日目投与 216 時間後	1.67±0.63

平均値±標準偏差、n=6

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 101 試験<2006 年 月～2008 年 月>)

再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者 48 例 (PK 解析対象は 39 例) を対象に、本剤中の AraC 及び DNR の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、寛解導入療法 (最大 2 サイクル) として、第 1、3 及び 5 日目に本剤 3～134 units/m² (AraC 3～134 mg/m² 及び DNR 1.32～58.96 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与、寛解到達後に地固め療法 1 サイクルとして、第 1 及び 3 日目に寛解導入療法と同じ本剤の用量を 90 分間かけて静脈内投与することとされ、AraC、DNR 等の血漿中濃度が検討された。

寛解導入療法 1 サイクルにおける AraC 及び DNR の PK パラメータは、表 24 のとおりであった。

¹⁴⁾ 第 1 日目の AUC_{48h} に対する第 5 日目の AUC_{48h} の比

表 24 AraC 及び DNR の PK パラメータ

本剤の用量 (units/m ²)	投与日 (日)	n	C _{max} (µg/mL)		AUC _{48h} (µg・h/mL)	
			AraC	DNR	AraC	DNR
3	1	1	6.94	3.30	216	91.5
	5	1	3.77	1.06	113	24.0
6	1	1	2.23	1.15	28.7	14.8
	5	1	2.11	1.03	29.6	15.9
12	1	2	5.30、6.46	2.49、3.35	62.9、200	29.6、93.1
	5	2	4.88、10.9	2.76、4.90	26.9、358	16.5、132
24	1	3	12.9±5.61	6.50±2.48	330±110	135±28.9
	5	3	14.7±5.41	6.41±1.57	433±219	151±46.1
32	1	3	16.6±4.00	8.54±1.35	482±135	230±37.7
	5	3	25.3±7.55	9.06±2.28	742±195	257±90.3
43	1	4	20.0±0.556	11.2±2.30	575±139	288±103
	5	3	31.7±5.14	14.8±4.03	984±432	395±183
57	1	3	20.3±2.77	14.3±1.25	601±86.1	377±20.2
	5	3	33.9±1.00	17.6±1.86	1,082±89.1	474±8.77
76	1	3	29.1±10.2	18.2±6.01	813±482	446±190
	5	3	39.9±21.6	20.6±9.26	1,102±687	444±212
101	1	13	42.6±8.34	24.8±4.54	1,158±385	553±152
	5	13	64.6±23.2	30.2±6.20	1,851±935	667±209
134	1	6	62.6±9.41	37.8±5.48	1,896±285	954±121
	5	6	89.1±4.32	44.7±2.59	2,973±410	1,204±209

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)

6.2.2.2 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 1201 試験<2013 年 9 月～2014 年 1 月>)

1～19 歳の再発又は難治性の造血器腫瘍患者 27 例 (PK 解析対象は 27 例) を対象に、本剤中の AraC 及び DNR の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、用量探索パートでは第 1、3 及び 5 日目に本剤 100 units/m² (AraC 100 mg/m² 及び DNR 44 mg/m²) 又は 134 units/m² (AraC 134 mg/m² 及び DNR 59 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与、用量拡大パートでは第 1、3 及び 5 日目に本剤 100 units/m² (AraC 100 mg/m² 及び DNR 44 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与することとされ、AraC 及び DNR の血漿中濃度が検討された。

第 5 日目における AraC 及び DNR の PK パラメータは、表 25 のとおりであった。

表 25 AraC 及び DNR の PK パラメータ

	本剤の用量 (units/m ²)	測定 対象	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC _{48h} (µg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V _{ss} (L)
用量 探索パート	100	AraC	4	94.8±27.1	1.73 (1.68, 2.08)	2,366±786	29.5±9.24	56.3±47.6	2.22±1.60
		DNR	4	40.3±11.6	1.69 (1.58, 1.75)	648±251	21.3±2.72*2	88.6±60.0	1.99±1.53*2
	134	AraC	5	119±23.1	1.97 (1.50, 5.17)	3,255±1,014	29.0±5.92	52.2±36.0	2.12±1.54
		DNR	5	48.2±6.12	1.60 (1.50, 2.00)	999±291	25.8±2.15	71.1±38.6	2.19±1.47
用量 拡大パート	100	AraC	18	84.3±16.0	2.00 (1.50, 12.0)	2,309±724	30.3±7.13	41.3±22.0	1.83±1.28
		DNR	18	37.3±8.03	1.83 (1.50, 2.05)	839±258	26.8±4.99	50.2±27.8	1.81±1.24

平均値±標準偏差、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : n=3

6.2.2.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.4.2-1 : 206 試験<2014 年 1 月～2016 年 1 月>)

18 歳以上の急性白血病又は MDS 患者 26 例 (PK 解析対象は 26 例) を対象に、AraC 及び DNR の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、寛解導入療法の第 1 サイクルでは、第 1、3 及び 5 日目に本剤 100 units/m² (AraC 100 mg/m² 及び DNR 44 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与、寛解導入療法の第 2 サイクルでは、第 1 及び 3 日目に本剤 100 units/m² (AraC 100 mg/m² 及び DNR 44 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与、寛解達成後に地固め療法 (最大 4 サイクル) として、

第1及び3日目に本剤 65 units/m² (AraC 65 mg/m² 及び DNR 29 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与することとされ、AraC、AraU、DNR、ダウノルビシノール、リポソーム非封入型 AraC 及びリポソーム非封入型 DNR の血漿中濃度、AraC、AraU、DNR 及びダウノルビシノールの尿中濃度、並びに血清中銅濃度が検討された。

寛解導入療法第1サイクルにおける AraC 及び DNR の PK パラメータは、表 26 のとおりであった。

表 26 AraC 及び DNR の PK パラメータ

投与日 (日)	測定 対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{48h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V _z (L)
1	AraC	46.0±12.6	2.01 (0.78, 6.07)	1,110±344 ^{*2}	—	—	—
	DNR	23.1±6.59	2.00 (0.78, 4.37)	499±144 ^{*3}	—	—	—
5	AraC	62.2±20.9	2.00 (0.75, 8.33)	1,900±844	40.4±9.77	131±79.1	7.11±3.50
	DNR	26.0±8.51	2.00 (0.75, 6.02)	637±244	31.5±9.00	163±86.8	6.64±2.44

平均値±標準偏差、n=26、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：n=15、*3：n=25、—：算出せず

寛解導入療法の第1サイクルの第1日目における①AraC の AUC_{last} に対する AraU の AUC_{last} の割合、及び②DNR の AUC_{last} に対するダウノルビシノールの AUC_{last} の割合は、それぞれ①2.00%及び②0.21%であった。また、寛解導入療法第1サイクルの第5日目投与 48 時間後までの AraC、AraU、DNR 及びダウノルビシノールの尿中排泄率は、それぞれ 1.11、69.6、3.19 及び 5.80%であった。

寛解導入療法の第1サイクルにおける第1日目投与 0.75～24 時間後の①血漿中 AraC に対するリポソーム非封入型 AraC の割合、及び②血漿中 DNR に対するリポソーム非封入型 DNR の割合は、それぞれ①2.20～3.51%及び②0.883～1.86%であったことから、本剤投与後の血漿中において AraC 及び DNR は主にリポソーム封入型として存在する、と申請者は説明している。

また、寛解導入療法の第1サイクルにおける血清中銅濃度は、表 27 のとおりであった。本剤投与後に血清中銅濃度は増加したものの、第5日目投与 216 時間後以降には本剤投与前（第1日目投与前）の血清中銅濃度と概ね同程度まで低下した。

表 27 血清中銅濃度

測定時点	n	濃度 (µg/mL)
第1日目投与前	25	1.41±1.05
第1日目投与 2 時間後	26	9.29±2.23
第5日目投与前	25	5.27±2.22
第5日目投与 2 時間後	24	11.1±2.95
第5日目投与 216 時間後	26	1.89±0.492
第5日目投与 384 時間後	23	1.68±0.289

平均値±標準偏差

6.2.3 腎機能障害が PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-1：102 試験＜2018 年 11 月～2021 年 5 月＞）

腎機能が正常（CrCL が 90 mL/min 以上）な造血器腫瘍患者 7 例（PK 解析対象は 7 例）、並びに中等度（CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）及び重度（CrCL が 30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する造血器腫瘍患者 14 例（それぞれ 8 及び 6 例、PK 解析対象はそれぞれ 8 及び 6 例）を対象に、腎機能障害が AraC 及び DNR の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、寛解導入療法の第1サイクルでは、第1、3 及び 5 日目に本剤 100 units/m² (AraC 100 mg/m² 及び DNR 44 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与、寛解導入療法の第2サイクルでは、第1 及び

3 日目に本剤 100 units/m² (AraC 100 mg/m² 及び DNR 44 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与、寛解達成後の地固め療法 (最大 2 サイクル) では、第 1 及び 3 日目に本剤 65 units/m² (AraC 65 mg/m² 及び DNR 29 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与することとされ、AraC、DNR 等の血漿及び尿中濃度が検討された。

寛解導入療法の第 1 サイクルの第 5 日目における AraC 及び DNR の PK パラメータは、表 28 のとおりであった。中等度及び重度の腎機能障害は本剤投与時の AraC 及び DNR の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要である、と申請者は説明している。

表 28 腎機能障害の重症度別の AraC 及び DNR の PK パラメータ

腎機能障害の重症度	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{48h} (μg・h/mL)	CL _R (mL/h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害を有する患者/腎機能が正常な患者)	
					C _{max}	AUC _{48h}
AraC						
正常	7	74.3±41.3	1,549±920	1.87±2.65* ¹	—	—
中等度	8	58.4±21.9	1,704±1,004	2.53±4.84	0.796 [0.517, 1.23]	0.916 [0.436, 1.92]
重度	6	52.4±5.97	1,342±203	—	0.793 [0.498, 1.26]	1.00 [0.452, 2.23]
DNR						
正常	7	34.7±23.5	605±352	5.94±3.72* ¹	—	—
中等度	8	25.0±8.51	617±311	4.41±6.33	0.775 [0.524, 1.15]	0.944 [0.522, 1.71]
重度	6	22.5±3.49	518±110	1.78±1.37* ²	0.745 [0.489, 1.14]	0.970 [0.514, 1.83]

平均値±標準偏差、*1 : n=6、*2 : n=5、— : 算出せず

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

206 試験における寛解導入療法の第 1 サイクルのデータに基づき、AraC、DNR、リポソーム非封入型 AraC、リポソーム非封入型 DNR、AraU 及びダウノルビシノールの血漿中濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、上記の血漿中濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかったことから、本剤の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低い、と申請者は説明している。

6.2.5 PPK 解析

101 試験、1201 試験、1421 試験、206 試験及び 301 試験で得られた AraC 及び DNR の PK データ (250 例、AraC : 2,490 測定時点、DNR : 2,469 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.4) 。なお、AraC 及び DNR の PK は、いずれも 2-コンパートメントモデルにより記述された。

AraC の CL 及び V_c、並びに DNR の CL、V_c、V_p 及び Q に対する共変量として、臨床試験、製剤、性別、人種、年齢、ビリルビン、腎機能、体重、体表面積、身長、CrCL、ALT、AST、ALP 及び白血球数が検討された。その結果、①AraC の CL、②AraC の V_c、③AraC の V_p 及び Q、④DNR の CL、⑤DNR の V_c、並びに⑥DNR の V_p 及び Q に対する有意な共変量として、それぞれ①体表面積、ビリルビン及び臨床試験、②体表面積及び臨床試験、③体表面積、④体表面積、製剤、ビリルビン及び臨床試験、⑤体表面積、製剤及び臨床試験、並びに⑥体表面積及び製剤が選択された。当該共変量が AraC 及び DNR の AUC_{48h} に及ぼす影響はいずれも限定的¹⁵⁾ であったこと、並びに本剤は体表面積あたりの用量で投与

¹⁵⁾ 体表面積、ビリルビン及び臨床試験が AraC 及び DNR の AUC_{48h} に及ぼす影響、並びに製剤が DNR の AUC_{48h} に及ぼす影響はいずれも 25%以下であった。

されることから、当該共変量が AraC 及び DNR の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

301 試験の結果に基づき、AraC 及び DNR の曝露量¹⁶⁾（寛解導入療法第 1 サイクルの第 5 日目における AUC_{48h}）の三分位点¹⁷⁾ で本剤群を分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、AraC 及び DNR の各曝露量群の OS が推定された。その結果、最も高値を示した AraC 及び DNR の曝露量群において、その他の AraC 及び DNR の曝露量群と比較して OS が延長する傾向が認められた。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

101 試験、1201 試験、1421 試験、206 試験及び 301 試験の結果に基づき、AraC 及び DNR の曝露量¹⁸⁾（寛解導入療法の 1 サイクルの第 5 日目における C_{max}）の四分位点¹⁹⁾ で分割し、AraC 及び DNR の各曝露量群における Grade 3 以上の有害事象、各 Grade の有害事象、因果関係が否定された有害事象、因果関係が否定されなかった有害事象、非重篤の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が検討された。その結果、AraC 及び DNR の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上及び重篤な有害事象の発現率が増加する傾向が認められた。一方、検討された他の有害事象の発現率と AraC 及び DNR の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7 PK の国内外差

P1-2 試験の第 I 相パート及び 206 試験において、日本人患者と外国人患者との間で本剤投与時の AraC 及び DNR の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.3 参照）から、本剤投与時の AraC 及び DNR の PK に明確な国内外差は認められていない、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本剤の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 本剤と DNR 及び AraC 併用療法（7+3 療法）との間の PK の差異が安全性に及ぼす影響について

機構は、本剤と 7+3 療法との間における AraC 及び DNR の PK の差異が安全性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

¹⁶⁾ 101 試験、206 試験及び 301 試験で得られた AraC 及び DNR の PK データ（195 例、AraC : 2,046 測定時点、DNR : 2,023 測定時点）に基づき実施された PPK 解析（使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.3）による推定値

¹⁷⁾ ①AraC 及び②DNR の AUC_{48h} (µg・h/mL) の三分位点で分割した各群の範囲は、それぞれ以下のとおりであった。

①197 以上 1,377 以下、1,388 以上 2,274 以下、及び 2,276 以上 5,023 以下

②123 以上 481 以下、482 以上 703 以下、及び 714 以上 1,223 以下

¹⁸⁾ PPK 解析（6.2.5 参照）による推定値

¹⁹⁾ ①AraC 及び②DNR の C_{max} (µg・h/mL) の四分位点で分割した各群の範囲は、それぞれ以下のとおりであった。

①2.21 以上 46.9 未満、46.9 以上 63.4 未満、63.4 以上 84.9 未満、及び 84.9 以上 161 以下

②1.19 以上 21.5 未満、21.5 以上 27.5 未満、27.5 以上 35.2 未満、及び 35.2 以上 71.1 以下

2-コンパートメントモデルを用いたシミュレーションにより、本剤又は7+3療法として以下の用法・用量で投与した際の AraC 及び DNR の PK パラメータを推定した²⁰⁾ (表 29)。

- 本剤：第1、3及び5日目に本剤 100 units/m² (AraC 100 mg/m² 及び DNR 44 mg/m²) を 90 分間かけて静脈内投与
- 7+3療法：第1～7日目に AraC 100 mg/m² を持続静脈内投与するとともに、第1～3日目に DNR 60 mg/m² を 15 分間かけて静脈内投与

表 29 AraC 及び DNR の PK パラメータ (推定値)

	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{168h} (ng・h/mL)
本剤	AraC*	59,900	5,120,000
	DNR*	25,500	1,720,000
	リポソーム非封入型 AraC	13.9～22.2	1,190～1,900
	リポソーム非封入型 DNR	27.7～86.1	1,870～5,810
7+3療法	AraC	29.9	5,000
	DNR	249	2,720

*：リポソーム封入型と非封入型の総量

7+3療法における AraC 及び DNR の曝露量と比較して、本剤投与時におけるリポソーム封入型と非封入型の総量としての AraC 及び DNR の曝露量は顕著に高い傾向が認められたものの、本剤投与時におけるリポソーム非封入型 AraC 及び DNR の曝露量と、7+3療法における AraC 及び DNR の曝露量は概ね同程度であることが推定された。当該結果等を考慮すると、本剤投与後の AraC 及び DNR は主にリポソーム封入型として循環血中に存在するものの、本剤投与時におけるリポソーム非封入型 AraC 及び DNR の曝露量と、7+3療法における AraC 及び DNR の曝露量は概ね同程度であると推定されたことから、薬物動態の観点からは、本剤を申請用法・用量で投与した際には、DNR 又は AraC に由来する有害事象の発現プロファイルは7+3療法と同様になると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について、一定の理解は可能である。なお、本剤の安全性については、「7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）」の項で議論する。

²⁰⁾ ①本剤投与時及び②7+3療法における AraC 及び DNR の PK パラメータの推定に必要なパラメータは、それぞれ① PPK 解析 (6.2.5 参照) による推定値及び②公表論文 (Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 1155-63) の値が用いられた。

また、以下の方法により算出された血漿中 AraC に対するリポソーム非封入型 AraC の割合 (0.0232～0.0371%)、及び血漿中 DNR に対するリポソーム非封入型 DNR の割合 (0.109～0.338%) を用いて、非リポソーム封入型 AraC 及び DNR の PK パラメータが算出された。なお、①本剤投与時の CL 並びに②AraC 及び DNR 投与時の CL は、それぞれ① PPK 解析 (6.2.5 参照) による推定値及び②公表論文 (Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 1155-63) の値が用いられた。

- ① リポソーム非封入型の最大割合＝本剤投与時の CL/AraC 及び DNR 投与時の CL
- ② AraC 投与時の AraC に対する AraU の AUC 比 (約 100, Cancer Res 1985; 45: 5952-7)、DNR 投与時の DNR に対するダウノルビシノールの AUC 比 (2.9, Ther Drug Monit 2007; 29: 626-31)、並びに 206 試験における本剤投与時の AraU 及びダウノルビシノールの AUC に基づき、本剤投与時のリポソーム非封入型 AraC 及び DNR の AUC を算出し、当該 AUC を 206 試験における本剤投与時の AraC 及び DNR の AUC で除することにより、リポソーム非封入型の割合を算出した。

6.R.2 小児患者と成人患者との間における PK の差異について

以下の点等を考慮すると、小児患者と成人患者との間で本剤投与時の AraC 及び DNR の PK に明確な差異は認められていないと考える、と申請者は説明している。

- 1201 試験及び 206 試験において、小児患者と成人患者との間で本剤投与時の AraC 及び DNR の C_{max} 及び AUC_{48h} に明確な差異は認められなかったこと（6.2.2.2 及び 6.2.2.3 参照）
- PPK 解析において、年齢は AraC 及び DNR の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5 参照）

機構は、申請者の説明を了承した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 30 に示す試験が提出された。

表 30 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料 区分	実施 地域	試験 名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量*1 の概略	主な 評価項目
評価	国内	P1-2	I / II	60～75 歳の未治療の高リスク*2AML	第 I 相 パート：6 第 II 相 パート：41	寛解導入療法として、第 1 サイクルは第 1、3 及び 5 日目に、第 2 サイクルは第 1 及び 3 日目に、それぞれ本剤 100 units/m ² を静脈内投与 地固め療法として、第 1 及び 3 日目に本剤 65 units/m ² を静脈内投与 (最大 2 サイクル)	安全性 有効性 PK
	海外	101	I	再発又は難治性の造血器悪性腫瘍	48	寛解導入療法として、各サイクルの、第 1、3 及び 5 日目に、本剤 3～134 units/m ² を静脈内投与 (最大 2 サイクル) 地固め療法として、第 1 及び 3 日目に、本剤 3～134 units/m ² を静脈内投与 (1 サイクル)	忍容性 安全性 PK
		102	I	中等度又は重度の腎機能障害を伴う造血器腫瘍	21	寛解導入療法として、第 1 サイクルは第 1、3 及び 5 日目に、第 2 サイクルは第 1 及び 3 日目に、それぞれ本剤 100 units/m ² を静脈内投与 地固め療法として、本剤 65 units/m ² を第 1 及び 3 日目に静脈内投与 (最大 2 サイクル)	安全性 PK
		204	II	60～75 歳の未治療の AML	本剤群：85 対照群：41	本剤群： 寛解導入療法として、第 1 サイクルは第 1、3 及び 5 日目に、第 2 サイクルは第 1 及び 3 日目に、それぞれ本剤 100 units/m ² を静脈内投与 地固め療法として、第 1 及び 3 日目に本剤 100 units/m ² を静脈内投与 (最大 2 サイクル) 対照群： 寛解導入療法として、第 1 サイクルの第 1～7 日目に AraC 100mg/m ² を静脈内投与し、第 1～3 日目に DNR 45 又は 60mg/m ² を静脈内投与 第 2 サイクルは、第 1～5 日目に AraC 100 mg/m ² を静脈内投与し、第 1 及び 2 日目に DNR 45 又は 60mg/m ² を静脈内投与 地固め療法として、治験責任医師により選択された治療レジメンを実施	有効性 安全性
		205	II	18～65 歳の初回再発 AML	本剤群：81 対照群：44	本剤群： 寛解導入療法として、第 1 サイクルでは第 1、3 及び 5 日目に、必要に応じて、第 2 サイクルは第 1 及び 3 日目に、それぞれ本剤 100 units/m ² を静脈内投与 地固め療法として、第 1 及び 3 日目に本剤 100 units/m ² を静脈内投与 対照群： 治験責任医師により選択された救援化学療法を実施	有効性 安全性

	206	II	18～80 歳の急性白血病又は MDS	26	寛解導入療法として、第 1 サイクルは第 1、3 及び 5 日目に、第 2 サイクルは第 1 及び 3 日目に、それぞれ本剤 100 units/m ² を静脈内投与 地固め療法として、第 1 及び 3 日目に、本剤 65 units/m ² を静脈内投与（最大 4 サイクル）	安全性 PK
	301	III	60～75 歳の未治療の高リスク *2AML	本剤群： 153 対照群： 156	本剤群： 寛解導入療法として、第 1 サイクルは第 1、3 及び 5 日目に、第 2 サイクルは第 1 及び 3 日目に、それぞれ本剤 100 units/m ² を静脈内投与 地固め療法として、第 1 及び 3 日目に本剤 65 units/m ² を静脈内投与（最大 2 サイクル） 対照群： 寛解導入療法として、第 1 サイクルの第 1～7 日目に AraC 100mg/m ² を静脈内投与し、第 1～3 日目に DNR 60mg/m ² を静脈内投与。第 2 サイクルは、第 1～5 日目に AraC 100 mg/m ² を静脈内投与し、第 1 及び 2 日目に DNR 60mg/m ² を静脈内投与 地固め療法として、第 1～5 日目に AraC 100 mg/m ² を静脈内投与し、第 1 及び 2 日目に DNR 60mg/m ² を静脈内投与（最大 2 サイクル）	有効性 安全性
	1201	I	小児及び若年成人の再発又は難治性の造血器腫瘍	用量探索パート：9 用量拡大パート：18	用量探索パート：第1、3及び5日目に本剤100又は134 units/m ² を静脈内投与 用量拡大パート：第 1、3 及び 5 に 100 units/m ² を静脈内投与	忍容性 安全性 PK
	1421	I / II	1～21 歳の再発又は難治性の AML	第 I 相パート：6 第 II 相パート：32	第 I 相パート及び第 II 相パート： 第 1 サイクルの第 1、3 及び 5 日目に本剤 135 units/m ² を静脈内投与し、第 2 サイクルは FLAG 療法*3 を実施	安全性 有効性

*1：本剤 1 unit には DNR 0.44 mg 及び AraC 1 mg が含まれる、*2：AML のうち、①治療関連 AML、②MDS の既往歴がある AML、③CMML の既往歴がある AML、又は④MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML、*3：AraC 2 g/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² を第 1～5 日目に静脈内投与、G-CSF 製剤 5 µg/kg を第 1～5 日目及び第 15 日目以降の好中球回復まで静脈内又は皮下投与

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のために提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：P1-2 試験＜2019 年 8 月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日²¹⁾〕＞）

60～75 歳の未治療の高リスク AML（治療関連 AML、MDS の既往歴がある AML²²⁾、CMML の既往歴がある AML、及び MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML）患者（目標症例数：第 I 相パー

²¹⁾ 第 II 相パートの最終被験者の寛解導入療法終了時点

²²⁾ 以下の①～③のいずれかに該当する患者

①過去に MDS と診断されたことがある患者

②1 系統以上に 10% 以上の異形成、又は 10% 以上の巨核球系異形成がある患者

③いずれの系統でも異形成が 10% 未満であるが、MDS に特徴的なクローナルな細胞遺伝学的異常を有する患者

ト 6 例、第Ⅱ相パート 35 例²³⁾) を対象に、寛解導入療法及び地固め療法としての本剤投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 22 施設で実施された。

用法・用量は、寛解導入療法と地固め療法でそれぞれ以下のとおりであり、いずれも最大 2 サイクル²⁴⁾ 実施された。

- 寛解導入療法として、第 1 サイクルの第 1、3 及び 5 日目に本剤 100 units/m² が 1 日 1 回 90 分間かけて静脈内投与²⁵⁾ された。また、第 1 サイクルで寛解 (CR 又は CRi) に到達しなかった場合²⁶⁾ には、寛解導入療法の第 2 サイクルとして、第 1 及び 3 日目に本剤 100 units/m² が投与された。
- 寛解導入療法により寛解に到達した患者²⁷⁾ は、地固め療法として、第 1 サイクルの第 1 及び 3 日目に本剤 65 units/m² が投与された。次いで、第 2 サイクルの開始条件²⁸⁾ を満たした患者は、第 2 サイクルの第 1 及び 3 日目に本剤 65 units/m² が投与²⁹⁾ された。

本試験に登録された 62 例のうち、第Ⅱ相パートの治験薬が投与されなかった症例を除く 47 例 (第Ⅰ相パート: 6 例、第Ⅱ相パート: 41 例) が安全性の解析対象とされた。また、有効性の解析対象集団は、対象外疾患とされた 6 例³⁰⁾ を除き、本剤が投与された 40 例 (第Ⅰ相パート: 5 例、第Ⅱ相パート: 35 例) とされた。このうち、有効性評価のための主要な解析対象集団は、第Ⅱ相パートの 35 例とされた。

DLT の評価期間とされた、本剤投与開始後から寛解導入療法第 1 サイクルの第 56 日目又は次サイクル開始時のいずれか早い日までにおいて、DLT は認められなかった。

有効性について、第Ⅱ相パートにおける主要評価項目とされた治験担当医師判定による寛解導入療法中の寛解 (CR+CRi) ³¹⁾ 率は、表 31 のとおりであった。

²³⁾ 301試験において、本剤群及び対照群の寛解 (CR+CRi) 率はそれぞれ47.7及び33.3%であった。当該結果を参考に、期待寛解率は50%、閾値寛解率は30%と設定された。この場合、有意水準 (片側) 5%と設定し、80%以上の検出力を確保するために必要な評価可能例数を算出すると35例となることから、当該例数が目標症例数として設定された。

²⁴⁾ 各治療のサイクルの日数は以下のとおり (P1-2試験及び301試験共通。ただし、地固め療法第2サイクルのみ異なる)。寛解導入療法: 第1サイクルは、14~35日間 (寛解導入療法第2サイクルを実施する場合) 又は35~75日間 (地固め療法に移行する場合)。第2サイクルは35~75日間。

地固め療法: 第1サイクルは35~56日間、第2サイクルは最大57日間 (P1-2試験)、医師判断 (301試験)。

²⁵⁾ 204試験を除き、提出されたすべての臨床試験で、本剤は1日1回90分間かけて静脈内投与された (204試験は90分以上)。

²⁶⁾ 寛解導入療法の第1サイクルの第15~22日目に骨髄検査を実施し、形態学的無白血病状態 (骨髄芽球<5%、アウエル小体陽性芽球なし、髄外性白血病なしのいずれにも合致する場合と定義) に到達しなかった場合には、寛解導入療法の第2サイクルが実施可能とされた。なお、形態学的無白血病状態に到達しないものの、骨髄芽球が観察期と比較して50%を超えて減少し、安全性に問題がない場合は、寛解導入療法の第2サイクルの実施が必須とされた。

²⁷⁾ 地固め療法第1サイクルの開始条件は、以下のとおり (P1-2試験及び301試験共通。ただし、寛解導入療法からの開始日のみ異なる)。

CR又はCRiに到達した患者で、ECOGのPSが0~2、好中球数>500/μLかつ血小板数>50,000/μL、左室駆出率≥50%のいずれの条件も満たす場合に、地固め療法の1サイクル目が開始された。開始日は、寛解導入療法の最終サイクルの第36~76日目 (P1-2試験)、第36~75日目 (301試験) とされた。

²⁸⁾ 条件は以下のとおり (P1-2試験及び301試験共通。ただし、地固め療法第1サイクルからの開始日のみ異なる)。

地固め療法の第1サイクルに病勢が進行しておらず、かつ、開始基準 (ECOG PS: 0~2、好中球数>500/μLかつ血小板数>50,000/μL) を満たす場合に、地固め療法の第2サイクルが開始された。開始日は、第1サイクルの第36~57日目 (P1-2試験)、第36~75日目 (301試験) とされた。

²⁹⁾ 投与予定サイクルのDNR投与量も含め、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の累積投与量がDNR換算量として500 mg/m²を超える患者は、地固め療法を以下の代替化学療法に変更可能とされた。また、累積投与量に関わらず、左室駆出率が最終検査時点でベースラインより10ポイント以上低下し、左室駆出率<50%となった患者は、地固め療法を代替化学療法 (AraC 1.5 g/m²を第1、3及び5日目に1日2回12時間ごとに3時間かけて点滴静注する。) に変更された。

³⁰⁾ 観察期における骨髄及び末梢血の塗抹標本を用いて、中央判定により、形態に関する事後評価を実施したところ、当該 6 症例では骨髄芽球比率が 20%未満であり、AML と断定できないことから除外された。

³¹⁾ CR及びCRiの定義は、それぞれ以下のとおりとされた。

表 31 最良総合効果及び寛解（CR+CRi）率
（治験担当医師判定、有効性解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%）
	第Ⅱ相パート 35 例
CR	14（40.0）
CRi	7（20.0）
疾患持続	10（28.6）
原因不明の死亡	1（2.9）
評価不能	3（8.6）
寛解（CR+CRi）率（〔90%CI*〕（%））	21（60.0〔44.7, 74.0〕）

*：Clopper-Pearson 法

安全性について、本剤投与開始から治療期終了時（最終サイクル終了/中止時、後治療開始前又はカットオフ前）の死亡は1例（2.1%）に認められ、死因は敗血症で、本剤との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：301 試験＜2012 年 12 月～20 年 月＞）

60～75 歳の未治療の高リスク AML（治療関連 AML、MDS の既往歴がある AML²²⁾、CMML の既往歴がある AML、及び MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML）患者（目標症例数：300 例³²⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を AraC 及び DNR の併用療法と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が 2 カ国、39 施設で実施された。

用法・用量は、寛解導入療法と地固め療法でそれぞれ以下のとおりであり、いずれも最大 2 サイクル²⁴⁾ 実施された。

＜本剤群＞

- 寛解導入療法として、第 1 サイクルの第 1、3 及び 5 日目に本剤 100 units/m² が投与された。また、第 1 サイクルで安全性に問題がない場合³³⁾ には、寛解導入療法の第 2 サイクルとして、第 1 及び 3 日目に本剤 100 units/m² が投与された。
- 寛解導入療法により寛解に到達した患者²⁷⁾ は、地固め療法として、第 1 サイクルの第 1 及び 3 日目に本剤 65 units/m² が投与された。次いで、第 2 サイクルの開始条件²⁹⁾ を満たした患者は、第 2 サイクルの第 1 及び 3 日目に本剤 65 units/m² が投与された。

＜対照群＞

- 寛解導入療法として、第 1 サイクルの第 1～7 日目に AraC 100 mg/m² を静脈内投与、及び第 1～3 日目に DNR 60 mg/m² を静脈内投与、第 2 サイクルでは第 1～5 日目に AraC 100 mg/m² を静脈内投与、並びに第 1 及び 2 日目に DNR 60 mg/m² が静脈内投与された（7+3 療法）。

CR：①骨髓芽球＜5%でアウエル小体陽性芽球を認めない、②髄外性白血病を認めない、③末梢血中好中球数≥1000/μL 及び④血小板数≥10×10⁴/μL、⑤赤血球輸血非依存、これら①～⑤すべての条件を満たす。

CRi：末梢血中好中球数及び血小板数を除き、上記の他の CR の条件を満たす。

³²⁾ 主要評価項目とされた OS について、ハザード比を 0.645 と仮定し、有意水準片側 0.025 とした場合、236 例のイベントでは検出力が 93.7%となる。評価可能例数として 270 例以上を目標として計画し、評価不能又は同意撤回例を 10%以下と想定されたことから、目標症例数を 300 例と設定された。

³³⁾ 寛解導入療法の第1サイクルの第14日目に骨髓検査を実施し、骨髓芽球が観察期と比較して50%超減少し、安全性に問題がない場合、第2サイクルの実施が推奨された。骨髓無形成（骨髓芽球＜5%）の患者及び骨髓評価に疑義がある患者では第2サイクルの実施は推奨されなかった。第2サイクルは第35日目までに開始することとされた。寛解導入療法第2サイクル後に寛解（CR又はCRi）に到達しなかった患者は、治療期を中止し追跡期に移行した。

- 地固め療法として、第1～5日目に AraC 100 mg/m² を静脈内投与、並びに第1及び2日目に DNR 60 mg/m² を静脈内投与された。

本試験に登録され無作為化された 309 例（本剤群 153 例、対照群 156 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった対照群 5 例（いずれも同意撤回）を除く 304 例（本剤群 153 例、対照群 151 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の目標症例数について、以下の経緯から 240 例から 300 例に変更が実施された。

- 治験実施計画書第1版（2012年5月12日付）では、204試験における二次性 AML 患者のハザード比（0.41）を参考に、約 0.60 のハザード比と仮定した場合に検出力が 94%となる 240 例と設定していた。治験実施計画書第2版（2013年3月12日付）では、204試験における二次性 AML 患者のうち、301試験の適格性基準に該当する患者のハザード比（0.40）を参考にしつつ、より保守的なハザード比である 0.635 と仮定し、同程度の検出力（93.7%）に維持するために、目標症例数は 300 例に変更された。

本試験の主要評価項目は OS とされ、ITT 集団における OS イベントが 236 件観察された時点で解析を実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 32 及び図 1 のとおりであった。

表 32 OS の解析結果（ITT 集団、2015 年 12 月 31 日データカットオフ）

	本剤群	対照群
例数	153	156
死亡数（%）	104（68.0）	132（84.6）
中央値 [95%CI]（カ月）	9.56 [6.60, 11.86]	5.95 [4.99, 7.75]
ハザード比*1 [95%CI]	0.69 [0.52, 0.90]	
p 値（片側）*2	0.003	

*1：年齢（60～69 歳、70～75 歳）、AML の各病型を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 Log rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準片側 0.025

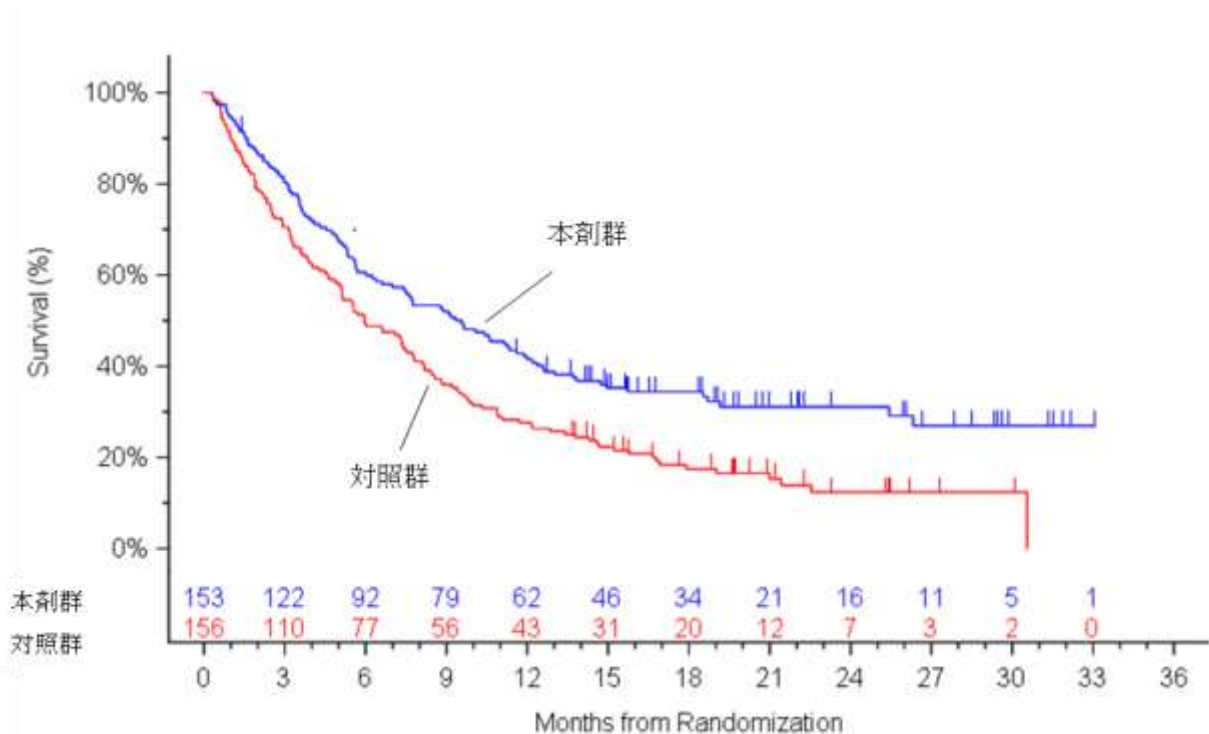


図1 OSのKaplan-Meier曲線(301試験、ITT集団)

安全性について、治療期間中までの死亡は、本剤群12例(7.8%)、対照群17例(9.3%)に認められた。死因は、本剤群で中枢神経系出血、敗血症及びその他³⁴⁾各2例、脳出血、頭蓋内出血、細菌性肺炎、呼吸不全、シェードモナス性菌血症、輸血関連急性肺障害各1例、対照群で、疾患進行5例、多臓器不全及び呼吸不全各2例、心停止、脳ヘルニア、大腸菌性菌血症、頭蓋内出血、敗血症、脳出血、その他³⁵⁾及び不明³⁶⁾各1例であった。このうち、本剤群の中枢神経系出血、敗血症、脳出血及びその他³⁷⁾各1例、対照群の心停止、呼吸不全、多臓器不全、敗血症及び脳出血各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.2 海外第Ⅱ相試験(CTD 5.3.5.1-2: 204試験<2008年■月~2011年■月>)

60~75歳の未治療のAML患者(目標症例数: 120例)を対象に、本剤投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、2カ国、18施設で実施された。

用法・用量は、寛解導入療法と地固め療法でそれぞれ以下のとおりであり、いずれも最大2サイクル実施された。

<本剤群>

寛解導入療法として、第1サイクルの第1、3及び5日目、第2サイクルの第1及び3日目に本剤 100 units/m²が投与された。地固め療法として、第1及び3日目に本剤 100 units/m²が投与された。

<対照群>

寛解導入療法として、第1サイクルの第1~7日目に AraC 100 mg/m²を静脈内投与、及び第1~3日目に DNR 45 又は 60 mg/m²を静脈内投与、第2サイクルでは第1~5日目に AraC 100 mg/m²を静脈内投与、

³⁴⁾ 69歳女性、本剤投与開始後56日目に敗血症による骨髄不全、並びに68歳男性、本剤投与開始後49日目に敗血症により死亡した。

³⁵⁾ 70歳男性、治験薬投与開始後109日目に敗血症性ショックにより死亡した。

³⁶⁾ 67歳女性、治験薬投与開始後88日目に敗血症により死亡した。

³⁷⁾ 69歳女性、本剤投与開始後56日目に敗血症による骨髄不全により死亡した。(脚注34と同一の症例)

並びに第1及び2日目にDNR 45又は60 mg/m²が静脈内投与された。地固め療法として、治験責任医師により選択された治療レジメン³⁸⁾が実施された。

本試験に登録され無作為化された127例（本剤群86例、対照群41例）のうち、治験薬が投与されなかった本剤群1例を除く、126例（本剤群85例、対照群41例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験担当医師判定によるCR率[95%CI]（%）は、本剤群で48.8 [37.7, 60.0]（41/84例）及び対照群で48.8 [32.9, 64.9]（20/41例）であった。

安全性について、治療期間中の死亡は、本剤群4例（4.7%）、対照群4例（9.8%）に認められた。死因（本剤群の疾患進行1例を除く）は、本剤群で好中球減少性敗血症、出血による頭蓋内ヘルニア及び呼吸不全各1例、対照群で好中球減少性敗血症、敗血症性ショック、心虚血/心筋梗塞及び腎機能不全/心停止/心原性肺水腫各1例であった。このうち、本剤群の好中球減少性敗血症、出血による頭蓋内ヘルニア及び呼吸不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3：205試験＜2009年■月～2011年■月＞）

18～65歳の初回再発のAML患者（目標症例数：120例）を対象に、本剤投与の有効性及び安全性を救援化学療法と比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、4カ国、37施設で実施された。

用法・用量は、寛解導入療法と地固め療法でそれぞれ以下のとおりであり、いずれも最大2サイクル実施された。

＜本剤群＞

寛解導入療法として、第1サイクルの第1、3及び5日目、第2サイクルの第1及び3日目に本剤100 units/m²が投与された。地固め療法として、第1及び3日目に本剤65 units/m²が投与された。

＜対照群＞

治験責任医師により選択された救援化学療法³⁹⁾が実施された。

本試験に登録され無作為化された126例（本剤群81例、対照群45例）のうち、治験薬投与前の同意撤回の1例（対照群）を除いた125例（本剤群81例、対照群44例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた1年生存率（%）は、本剤群35.8%（29/81例）及び対照群27.3%（12/44例）であった。

安全性について、治療期間中の死亡は、本剤群10例（12.3%）、対照群4例（9.1%）に認められた。死因は、本剤群で、急性呼吸不全、中枢神経系出血、血液培養陽性（グラム陰性桿菌）、呼吸不全/疾患進行、肺炎、呼吸不全、好中球減少性発熱/呼吸不全、疾患進行を伴わない癌関連の臓器不全、心突然死及び敗血症性ショック各1例、対照群で、心肺停止とその後の虚血性損傷に続発する急性腎障害を伴う代謝

³⁸⁾ ①AraC 100～200 mg/m²の5～7日間点滴静注及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（IDA又はDNR）静脈内投与、又は②AraC 1.0～1.5 g/m²の4～6日間点滴静注、から選択

³⁹⁾ 文献報告されているレジメンから選択した救援化学療法（例：高用量AraCの投与、AraCとDNRの併用投与（7+3療法）、ミトキサントロン、エトポシド及びAraCの併用投与（MEC療法））を各治験実施施設の診療方針に従い実施された。

性アシドーシス、肺炎、心不全及び不明各1例であった。このうち、本剤群の血液培養陽性（グラム陰性桿菌）、呼吸不全/疾患進行、呼吸不全及び好中球減少性発熱/呼吸不全各1例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.4 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：1201 試験＜2013年9月～2014年12月＞）

小児及び若年成人⁴⁰⁾の再発又は難治性の造血器腫瘍（AML、ALL 又はアグレッシブ悪性リンパ腫）患者（目標症例数：最大30例（用量探索期は各用量2～6例、維持期は3～18例））を対象に、本剤投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外1施設で実施された。

用法・用量⁴¹⁾は、用量探索パートにおいては、第1、3及び5日目に本剤100又は134 units/m²が投与された。また、用量拡大パートにおいては、用量探索パートで決定した本剤の推奨用量（100 units/m²）が第1、3及び5日目に投与された。

本試験に登録された27例（用量探索パート：本剤100 units/m²投与4例、134 units/m²投与5例、用量拡大パート18例）全例に本剤が投与され、安全性の解析対象及びDLTの評価対象（用量探索パートのみ）とされた。

DLTの評価期間とされた初回投与から56日目までの期間において、本剤100 units/m²投与ではDLTは認められなかった一方、本剤134 units/m²投与では、DLTが2/5例（頭痛及び疼痛各1例）が認められたことから、本剤のMTDは100 units/m²と判断された。

安全性について、治療期間及び最終投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2.5 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：1421 試験＜2016年1月～2017年12月＞）

1～21歳の再発又は難治性のAML患者（目標症例数：最大56例）を対象に、本剤投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、2カ国、25施設で実施された。

用法・用量は、第1サイクルは、第1、3及び5日目に本剤135 units/m²が投与⁴²⁾され、第2サイクルはFLAG療法⁴³⁾が実施された。

本試験に登録された38例（第Ⅰ相パート6例、第Ⅱ相パート32例）全例に本剤が投与され、安全性の解析対象とされた。また、第Ⅱ相パートの1例（追跡調査期間不十分により、1サイクル終了時の疾患評価が不可能）を除く37例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験責任医師判定による寛解（CR+CRp）率は67.6%（25/37例）であった。

安全性について、治療期間中の死亡は、認められなかった。

7.1.2.6 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1：101 試験＜2006年1月～2008年12月＞）

再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者（目標症例数：34例）を対象に、本剤投与の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、1カ国、4施設で実施された。

⁴⁰⁾ 用量探索パートは1～21歳、用量拡大パートは1～30歳が対象とされた。

⁴¹⁾ 髄液中に顕微鏡的病変を認める患者及びCNS障害のリスクが高い患者には、AraCを治験責任医師の判断で髄腔内投与された。AraCは、1歳以上2歳未満：30 mg、2歳以上3歳未満：50 mg、3歳以上：70 mgを週1回以上、第2週及び第3週に投与することとされた。

⁴²⁾ 忍容性が認められない場合には100 units/m²へ漸減することが可能とされた。

⁴³⁾ AraC 2 g/m²及びフルダラビン30 mg/m²を第1～5日目に静脈内投与、G-CSF 5 µg/kgを第1～5日目及び第15日目以降の好中球回復まで静脈内又は皮下投与

用法・用量は、寛解導入療法として、各サイクルの、第1、3及び5日目に、本剤3、6、12、24、32、43、57、76、101及び134 units/m²が投与され（最大2サイクル）、次いで、地固め療法として、第1及び3日目に、本剤3、6、12、24、32、43、57、76、101及び134 units/m²が投与された⁴⁴⁾。

本試験に登録された48例のうち、全例が安全性の解析対象及びDLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間とされた寛解導入療法の第1サイクル中（非血液学的毒性）又は治療開始から56日目まで（血液学的毒性）において、本剤134 units/m²投与でDLTが3/6例（うっ血性心不全、高血圧クリーゼ、56日を超える持続性血球減少症）に認められたこと等から、本剤のMTDは101 units/m²と判断された。

安全性について、治療期間中及び治療期間終了30日以内の死亡は16例（33.3%）に認められた。疾患進行（9例）を除く死因は、RSウイルス、感染、不明、低酸素症、化学療法後の敗血症、血小板減少症を伴う白血病に続発する出血性卒中、及び敗血症性ショックに続発する呼吸不全各1例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

7.1.2.7 臨床薬理試験

未治療若しくは再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした臨床薬理試験2試験（102及び206試験）が提出された（表30参照）。102試験において、治療期間中の死亡は3例（14.3%）に認められた。死因は、心肺停止、呼吸窮迫の悪化及び右中大脳動脈虚血性脳卒中各1例であり、本剤との因果関係は否定された。また、206試験において、治療期間中の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本剤の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、未治療の高リスク AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（301 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本剤の有効性及び安全性については、未治療の高リスク AML 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P1-2 試験）を中心に評価する方針とした。

なお、小児患者に対する本剤投与については、「7.R.6 小児患者における本剤投与について」の項で検討する。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、高リスクの AML 患者に対して、本剤の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、301 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

301 試験の計画当時（2012 年）、AML に対しては、NCCN ガイドライン（v.3.2010）等において、AraC と DNR 等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の併用療法である、いわゆる「7+3 療法」による寛解導入療法と、それに続く AraC とアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の併用療法又は AraC を主体とした化学療法が地固め療法として推奨されていた。高リスク AML においても治療体系は同様であることか

⁴⁴⁾ 各用量それぞれ順に、コホート1～10として設定された。

ら、寛解導入療法として 7+3 療法⁴⁵⁾ を対照群に設定し、寛解導入療法に続く地固め療法として、AraC 及び DNR の併用療法を最大 2 サイクル実施することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

301 試験において、主要評価項目である OS について、対照群に対する本剤群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)。

なお、OS の追跡期間 5 年終了時点での OS の中央値は本剤群で 9.33 カ月、対照群で 5.55 カ月であり、ハザード比 [95%CI] は 0.70 [0.55, 0.91] であった。

また、301 試験の主要評価解析データカットオフ時点において、HSCT を実施した患者の割合は、本剤群 34.0% (52/153 例) 及び対照群 25.0% (39/156 例) であり、本剤群で HSCT を実施した患者の割合が高かった。

HSCT の実施が OS の結果解釈に影響を及ぼす可能性が考えられたため、301 試験の OS の感度解析が実施された。HSCT を実施した患者を移植前処置開始時点で打ち切りとして取り扱った場合の OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 33 及び図 2 のとおりであった。

表 33 感度解析における OS の解析結果 (301 試験、ITT 集団、2015 年 12 月 31 日データカットオフ)

	本剤群	対照群
例数	153	156
死亡数 (%)	86	106
中央値 [95%CI] (カ月)	7.75 [5.65, 10.41]	5.55 [4.86, 7.36]
ハザード比* [95%CI]	0.81 [0.60, 1.09]	

*: 年齢 (60~69 歳、70~75 歳)、AML の各病型を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

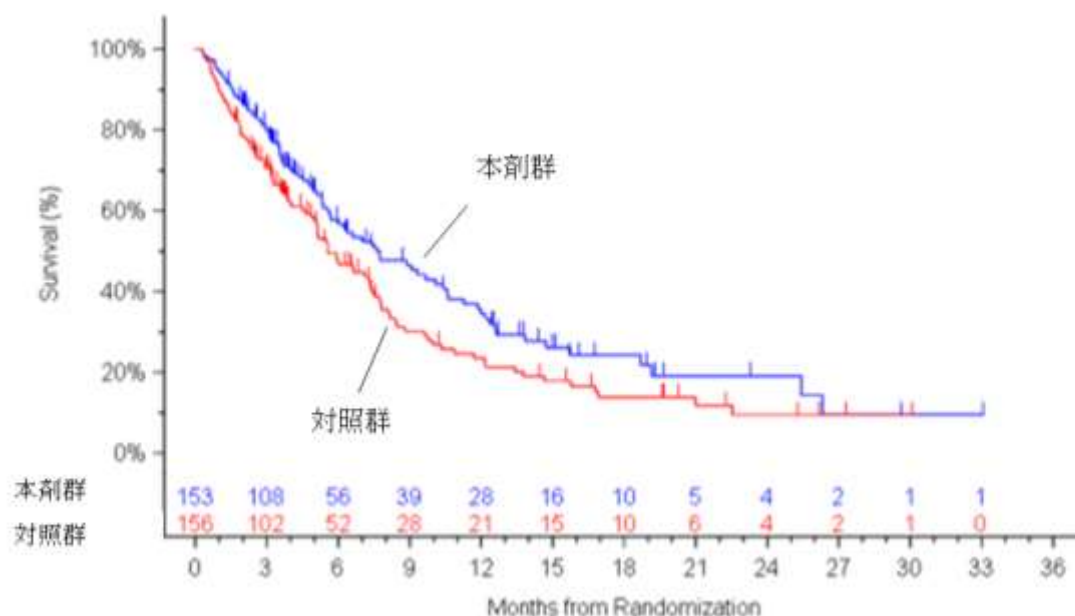


図 2 感度解析における OS の Kaplan-Meier 曲線 (301 試験、ITT 集団)

申請者は、301 試験における OS の結果解釈について、以下のように説明している。

⁴⁵⁾ 7+3療法におけるDNRの用量について、60 mg/m²の3日間投与が、多数の医学文献並びに米国等の海外で標準的治療として広く使用されていること等を考慮し、60 mg/m²と設定された。

301 試験において、主要評価項目とされた OS について、対照群に対する本剤群の優越性が検証された。HSCT 実施時点を打ち切りとした OS の感度解析の結果から、本剤群での OS の延長は HSCT の影響を受けている可能性が考えられた。しかしながら、寛解導入療法後の寛解到達は HSCT への移行において重要な指標であるが、本剤群では対照群と比べて寛解率 (CR+CRi 率) が高く (本剤群 : 47.7% (73/153 例)、対照群 : 33.3% (52/156 例))、HSCT を実施できた患者の割合が高かったこと自体にも臨床的意義があると考えられる。

機構は申請者の説明を了承し、高リスク AML 患者に対する本剤投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.3 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

日本人の高リスク AML 患者を対象とした P1-2 試験において、主要評価項目とされた第 II 相パートにおける治験担当医師判定による寛解導入療法期の寛解 (CR+CRi) 率 [90%CI] (%) は 60.0 [44.7, 74.0] (21/35 例) であり、90%CI の下限値が事前に設定された閾値 (30%) を上回った (7.1.1.1 参照)。また、第 II 相パートにおける HSCT 実施率は 31.4% (11/35 例) であった。

なお、301 試験における寛解導入療法期の治験担当医師判定による寛解 (CR+CRi) 率 [90%CI] は、本剤群及び対照群でそれぞれ 47.7 [40.8, 54.7] 及び 33.3 [27.1, 40.1] であり、外部比較ではあるものの、P1-2 試験の寛解率及び HSCT 実施率は 301 試験の本剤群と同程度の結果が得られた (7.R.2.2 参照)。

以上より、日本人患者に対する本剤投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明に加え、高リスク AML の診断及び治療体系並びに本剤投与時の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.7 参照) 等も考慮すると、日本人の高リスク AML 患者においても本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、呼吸障害、過敏症、消化管障害、ILD、中枢神経系障害、シタラビン症候群、TLS 及びネフローゼ症候群であり、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する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、本剤は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、P1-2 試験及び 301 試験において認められた安全性情報を基に、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

P1-2 試験及び 301 試験における安全性の概要は、表 34 のとおりであった。

表 34 安全性の概要 (P1-2 試験及び 301 試験)

	例数 (%)		
	P1-2 試験	301 試験	
	47 例	本剤群 153 例	対照群 151 例
全有害事象	47 (100)	153 (100)	151 (100)
Grade 3 以上の有害事象	47 (100)	141 (92.2)	137 (90.7)
死亡に至った有害事象	4 (8.5)	31 (20.3)	29 (19.2)
重篤な有害事象	24 (51.1)	90 (58.8)	65 (43.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (10.6)	3 (2.0)	2 (1.3)

301 試験において、対照群と比較して本剤群で発現率が高かった有害事象は、表 35 のとおりであった。

表 35 対照群と比較して本剤群で発現率が高かった有害事象 (301 試験)

PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)	
	本剤群 153 例	対照群 151 例
全有害事象*1		
頭痛	53 (34.6)	37 (24.5)
咳嗽	51 (33.3)	33 (21.9)
鼻出血	55 (35.9)	27 (17.9)
Grade 3 以上の有害事象*2		
菌血症	15 (9.8)	3 (2.0)
肺炎	30 (19.6)	22 (14.6)
高血圧	16 (10.5)	8 (5.3)
低血圧	9 (5.9)	1 (0.7)
死亡に至った有害事象*3		
敗血症	7 (4.6)	2 (1.3)
重篤な有害事象*3		
発熱性好中球減少症	12 (7.8)	8 (5.3)
敗血症	12 (7.8)	5 (3.3)
肺炎	10 (6.5)	6 (4.0)
菌血症	4 (2.6)	0
失神	4 (2.6)	0
心筋梗塞	3 (2.0)	0
中枢神経系出血	3 (2.0)	0

*1: 対照群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった全有害事象、*2: 同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、*3: 同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を記載

治療期別 (寛解導入療法期、地固め療法期) の安全性の概要は、表 36 のとおりであった。

表 36 治療期別の安全性の概要 (P1-2 試験及び 301 試験、寛解導入療法期、地固め療法期)

	例数 (%)			
	P1-2 試験		301 試験	
	寛解導入療法期 47 例	地固め療法期 25 例	寛解導入療法期 本剤群 153 例	地固め療法期 本剤群 49 例
全有害事象	47 (100.0)	23 (92.0)	153 (100)	41 (83.7)
Grade 3 以上の有害事象	45 (95.7)	20 (80.0)	137 (89.5)	27 (55.1)
死亡に至った有害事象	4 (8.5)	0	11 (7.2)	1 (2.0)
重篤な有害事象	23 (48.9)	6 (24.0)	57 (37.3)	24 (49.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (10.6)	0	3 (2.0)	0

P1-2 試験及び 301 試験において治療期別 (寛解導入療法期、地固め療法期) の有害事象の発現状況は、表 37 及び表 38 のとおりであった。

表 37 いずれかの治療期で 30%以上発現した有害事象（P1-2 試験、寛解導入療法期、地固め療法期）

PT (MedDRA ver. 22.0)	例数 (%)	
	寛解導入療法期	地固め療法期
	47 例	25 例
全有害事象	47 (100)	23 (92.0)
貧血	22 (46.8)	11 (44.0)
発熱性好中球減少症	39 (83.0)	11 (44.0)
白血球減少症	15 (31.9)	6 (24.0)
好中球減少症	13 (27.7)	10 (40.0)
血小板減少症	25 (53.2)	14 (56.0)
便秘	17 (36.2)	4 (16.0)
発熱	13 (27.7)	10 (40.0)
発疹	19 (40.4)	4 (16.0)

表 38 いずれかの群で 30%以上発現した有害事象（301 試験、寛解導入療法期、地固め療法期）

PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	寛解導入療法期		地固め療法期	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群
	153 例	151 例	49 例	32 例
全有害事象	153 (100)	151 (100)	41 (83.7)	29 (90.6)
発熱性好中球減少症	104 (68.0)	103 (68.2)	14 (28.6)	7 (21.9)
便秘	61 (39.9)	58 (38.4)	11 (22.4)	9 (28.1)
下痢	68 (44.4)	100 (66.2)	6 (12.2)	9 (28.1)
悪心	73 (47.7)	81 (53.6)	10 (20.4)	7 (21.9)
疲労	44 (28.8)	48 (31.8)	11 (22.4)	9 (28.1)
末梢性浮腫	56 (36.6)	70 (46.4)	9 (18.4)	9 (28.1)
食欲減退	46 (30.1)	59 (39.1)	8 (16.3)	4 (12.5)
頭痛	51 (33.3)	35 (23.2)	4 (8.2)	5 (15.6)
咳嗽	50 (32.7)	32 (21.2)	5 (10.2)	2 (6.3)
鼻出血	49 (32.0)	25 (16.6)	9 (18.4)	2 (6.3)

また、申請者は、本剤の安全性の国内外差について、P1-2 試験及び 301 試験（本剤群）の結果に基づき、以下のように説明している。

外国人患者（301 試験）と比較して、日本人患者（P1-2 試験）で発現率が 20%以上高かった全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象は、表 39 のとおりであった。なお、特に貧血及び血球減少（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）が日本人患者で顕著に発現率が高いものの、骨髄抑制に関連する事象を有害事象として取り扱うか否かの試験間の差異⁴⁶⁾により見かけ上の発現率が高く算出されていると考える。

⁴⁶⁾ P1-2試験では、骨髄抑制による血球数減少が個別の有害事象として報告されたのに対し、301試験では各臨床検査値の変動は本剤の薬理作用から想定される事象とされ、個別の有害事象として取り扱われなかった。

表 39 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象

PT*	例数 (%)			
	外国人集団 301 試験 (本剤群) 153 例		日本人集団 P1-2 試験 47 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	153 (100)	141 (92.2)	47 (100)	47 (100)
貧血	2 (1.3)	2 (1.3)	25 (53.2)	24 (51.1)
白血球減少症	0	0	15 (31.9)	15 (31.9)
好中球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	15 (31.9)	15 (31.9)
血小板減少症	2 (1.3)	1 (0.7)	28 (59.6)	28 (59.6)
口内炎	15 (9.8)	0	16 (34.0)	1 (2.1)
低カリウム血症	0	0	10 (21.3)	4 (8.5)

* : MedDRA ver.16.0 (301 試験) 、 ver.22.0 (P1-2 試験)

また、外国人患者と比較して日本人患者では発現率が 2%以上高かった、死亡に至った有害事象は肺炎 (日本人患者 : 2 例 (4.3%)、外国人患者 : 1 例 (0.7%)、以下、同順) であった。同様に、5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (11 例 (23.4%)、12 例 (7.8%))、発熱 (4 例 (8.5%)、0 例)、肺炎 (7 例 (14.9%)、10 例 (6.5%)) であった。同様に、5%以上高かった本剤の投与中止に至った有害事象は肺炎 (3 例 (6.4%)、0 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験において、対照群と比較して本剤群で発現率の高かった有害事象については、本剤投与時に特に注意が必要であると考ええる。また、治療期別の本剤の安全性について、発現した事象の内訳は類似しているものの、対照群と同様に、寛解導入療法において有害事象の発現率が高かったことには注意が必要である。本剤の安全性の国内外差について、検討された日本人症例数は限られていることから明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、P1-2 試験及び 301 試験において発現した重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象、301 試験において対照群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった事象等に加え、本剤は DNR と AraC の配合剤であることから、DNR 及び AraC の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象を中心に検討を行った。

7.R.3.2 骨髄抑制

申請者は、本剤投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症 (狭域)」に該当する PT を集計した。

P1-2 試験及び 301 試験における骨髄抑制の発現状況⁴⁶⁾ は、表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの試験で発現率が 5%以上の骨髄抑制の発現状況 (P1-2 試験及び 301 試験)

PT*	例数 (%)					
	P1-2 試験		301 試験			
	本剤 47 例		本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	43 (91.5)	42 (89.4)	108 (70.6)	105 (68.6)	109 (72.2)	108 (71.5)
発熱性好中球減少症	40 (85.1)	38 (80.9)	107 (69.9)	104 (68.0)	108 (71.5)	107 (70.9)
白血球減少症	15 (31.9)	15 (31.9)	0	0	0	0
リンパ球減少症	6 (12.8)	6 (12.8)	0	0	0	0
好中球減少症	15 (31.9)	15 (31.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血小板減少症	28 (59.6)	28 (59.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
好中球数減少	5 (10.6)	5 (10.6)	0	0	0	0
血小板数減少	5 (10.6)	5 (10.6)	0	0	0	0
白血球数減少	5 (10.6)	5 (10.6)	0	0	0	0

* : MedDRA ver.16.0 (301 試験)、ver.22.0 (P1-2 試験)

P1-2 試験において、重篤な骨髄抑制は 11 例 (23.4% : 発熱性好中球減少症 11 例) に認められ、うち 9 例は本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至った骨髄抑制、本剤の投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

301 試験において、重篤な骨髄抑制は、本剤群 16 例 (10.5% : 発熱性好中球減少症 12 例、好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症及び好中球減少性感染各 1 例)、対照群 9 例 (6.0% : 発熱性好中球減少症 8 例及び血小板減少症 1 例) に認められ、うち、本剤群の発熱性好中球減少症 12 例、汎血球減少症及び好中球減少性感染各 1 例、対照群の発熱性好中球減少症 5 例及び血小板減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

また、好中球数及び血小板数の回復期間について、表 41 のとおりであった。

表 41 寛解導入療法の最終サイクル開始から血球回復までの期間*

	本剤群		対照群	
	例数	中央値 (Q1、Q3)	例数	中央値 (Q1、Q3)
寛解導入療法の第 1 サイクルのみ実施した患者				
好中球数回復 ($\geq 500/\mu\text{L}$) までの期間	58/58	35 (29、41)	34/34	29 (28、35)
血小板数回復 ($\geq 50,000/\mu\text{L}$) までの期間	56/58	36.5 (29、43)	32/34	29 (27、36)
寛解導入療法の第 2 サイクルまで実施した患者				
好中球数回復 ($\geq 500/\mu\text{L}$) までの期間	15/15	35 (28、44)	18/18	28 (22、29)
血小板数回復 ($\geq 50,000/\mu\text{L}$) までの期間	14/15	35 (28、48)	17/18	24 (21、29)

* : CR 又は CRi に到達した患者、Q1 : 25 パーセンタイル値、Q3 : 75 パーセンタイル値

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P1-2 試験及び 301 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本剤投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要であり、臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本剤投与時には定期的に血液検査を実施し、異常が認められた際には、適切な処置が可能となるように、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。なお、本剤は対照群である 7+3 療法と比べて骨髄抑制が遷延する傾向にあること、また、骨髄抑制に関連する事象のうち、特に発熱性好中球減少症は高頻度に発現していたことから、遷延性の骨髄抑制の発現や発熱性好中球減少症が高頻度に発現することも含め、添付文書で注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.3 感染症

申請者は、本剤投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「上気道の炎症」、「発熱」、「誤嚥性肺炎」、「アスペルギルス症」、「インフルエンザ様疾患」、「カンジダ症」、「カンジダ性間擦疹」、「悪寒」、「好中球減少性大腸炎」、「出血性腸炎」、「真菌性動脈瘤」、「接合真菌症」、「大腸炎」、「腸炎」、「肺浸潤」、「盲腸炎」及び「緑膿菌性肺炎」に該当する事象を集計した。

P1-2 試験及び 301 試験における感染症の発現状況は、表 42 のとおりであった。

表 42 いずれかの試験で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (P1-2 試験及び 301 試験)

PT*	例数 (%)					
	P1-2 試験		301 試験			
	本剤 47 例		本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	40 (85.1)	23 (48.9)	133 (86.9)	87 (56.9)	116 (76.8)	79 (52.3)
発熱	18 (38.3)	5 (10.6)	34 (22.2)	1 (0.7)	25 (16.6)	2 (1.3)
肺炎	12 (25.5)	8 (17.0)	37 (24.2)	30 (19.6)	30 (19.9)	22 (14.6)
菌血症	4 (8.5)	2 (4.3)	15 (9.8)	15 (9.8)	4 (2.6)	3 (2.0)
敗血症	3 (6.4)	3 (6.4)	15 (9.8)	14 (9.2)	13 (8.6)	11 (7.3)
医療機器関連感染	3 (6.4)	3 (6.4)	5 (3.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
蜂巣炎	2 (4.3)	2 (4.3)	10 (6.5)	6 (3.9)	10 (6.6)	3 (2.0)
悪寒	0	0	41 (26.8)	0	41 (27.2)	0

* : MedDRA ver.16.0 (301 試験)、ver.22.0 (P1-2 試験)

P1-2 試験において、死亡に至った感染症は 3 例 (6.4% : 肺炎 2 例及び敗血症 1 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は 15 例 (31.9% : 肺炎 7 例、発熱 4 例、蜂巣炎及び敗血症各 2 例、腸管膿瘍、菌血症、咽頭扁桃炎、カテーテル留置部位感染及び医療機器関連感染各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、肺炎 6 例、発熱 3 例、敗血症 2 例、腸管膿瘍、菌血症、蜂巣炎及び医療機器関連感染各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。本剤の投与中止に至った感染症は 3 例 (6.4% : 肺炎 3 例) で認められ、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

301 試験において、死亡に至った感染症は、本剤群 11 例 (7.2% : 敗血症 7 例、肺炎、シュードモナス性菌血症、細菌性肺炎及び誤嚥性肺炎各 1 例)、対照群で 4 例 (2.6% : 敗血症 2 例、敗血症性ショック及び大腸菌性菌血症各 1 例) に認められ、うち、本剤群の敗血症 4 例、肺炎及び細菌性肺炎各 1 例、対照群の敗血症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、本剤群 39 例 (25.5% : 敗血症 12 例、肺炎 10 例、菌血症 4 例、蜂巣炎 3 例、敗血症性ショック 2 例、気管支肺アスペルギルス症、憩室炎、腸球菌性菌血症、真菌性動脈瘤、副鼻腔炎、皮膚感染、尿路感染、レンサ球菌性敗血症、ブドウ球菌性菌血症、真菌性副鼻腔炎、バクテロイデス性菌血症、エンテロバクター性菌血症、シュードモナス性菌血症、好中球減少性感染、細菌性肺炎及び誤嚥性肺炎各 1 例 (重複あり))、対照群 28 例 (18.5% : 肺炎 6 例、敗血症 5 例、大腸炎、腸球菌性菌血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症及び肺感染各 2 例、発熱、蜂巣炎、大腸菌性敗血症、緑膿菌性肺炎、クレブシエラ性敗血症、大腸菌性菌血症、ブドウ球菌感染、クレブシエラ性菌血症、細菌性肺炎、中枢神経系感染及び真菌性肺炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本剤群の敗血症 7 例、肺炎 4 例、菌血症 3 例、敗血症性ショック 2 例、気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎、憩室炎、腸球菌性菌血症、副鼻腔炎、レンサ球菌性敗血症、真菌性副鼻腔炎、バクテロイデス性菌血症、エンテロバクター性菌血症、好中球減少性感染及び細菌性肺炎

各 1 例、対照群の敗血症 3 例、肺炎 2 例、蜂巣炎、腸球菌性菌血症、ブドウ球菌性菌血症、敗血症性ショック、緑膿菌性肺炎、細菌性肺炎、中枢神経系感染、肺感染及び真菌性肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

機構は、P1-2 試験及び 301 試験における HBV 感染症及び日和見感染症（ウイルスの再活性化を含む）に関する①スクリーニング、モニタリング及び予防投与の実施状況、並びに②発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

HBV 感染症に加え、日和見感染症として、CMV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ、VZV、及び JC ウイルスを検討した。

①について、P1-2 試験において、HBV に対してスクリーニング・モニタリングとして、抗体検査、PCR 検査が行われた（301 試験では実施規定はなかった）。予防投与については、P1-2 試験及び 301 試験において、好中球減少時に抗菌薬の予防投与が推奨されていた。その他、予防投与及びモニタリングの実施規定は設けられなかった。

②について、P1-2 試験及び 301 試験において、HBV、CMV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ、VZV 及び JC ウイルスによる感染症に関連する有害事象⁴⁷⁾は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

骨髄抑制等の影響である可能性も考えられるものの、P1-2 試験及び 301 試験において本剤との因果関係が否定できない死亡に至った感染症及び重篤な感染症が複数例で認められていること等を考慮すると、本剤投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 出血

申請者は、本剤投与による出血について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」、「脳ヘルニア」及び「便潜血陽性」を集計した。

P1-2 試験及び 301 試験における出血の発現状況は、表 43 のとおりであった。

⁴⁷⁾ HBV、CMV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ、VZV 及び JC ウイルスによる感染症の集計対象とされた事象は、それぞれ以下のとおり。

HBV：MedDRA HLT「肝炎ウイルス感染」に該当する PT のうち、B 型に該当する MedDRA PT の急性 B 型肝炎、慢性 B 型肝炎、B 型肝炎、B 型肝炎再活性化、CMV：MedDRA HLT「サイトメガロウイルス感染」に該当する PT、結核菌：MedDRA HLT「結核感染」に該当する PT、ニューモシスチス・イロベチイ：MedDRA HLT「ニューモシスチス感染」に該当する PT、VZV：MedDRA PT の出血性水痘症候群、帯状疱疹、帯状疱疹性咽頭炎、水痘、水痘帯状疱疹ウイルス感染等の事象、JC ウイルス：MedDRA PT の JC ウイルス感染、CSF 中 JC ウイルス検査陽性、JC ウイルスによる顆粒細胞障害、JC ポリオーマウイルス検査陽性、PML

表 43 いずれかの試験で発現率が 5%以上の出血の発現状況 (P1-2 試験及び 301 試験)

PT*	例数 (%)					
	P1-2 試験		301 試験			
	本剤 47 例		本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	20 (42.6)	6 (12.8)	114 (74.5)	18 (11.8)	90 (59.6)	13 (8.6)
播種性血管内凝固	5 (10.6)	3 (6.4)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
鼻出血	5 (10.6)	0	55 (35.9)	2 (1.3)	27 (17.9)	3 (2.0)
歯肉出血	2 (4.3)	0	12 (7.8)	2 (1.3)	7 (4.6)	1 (0.7)
点状出血	1 (2.1)	0	21 (13.7)	0	18 (11.9)	0
結膜出血	1 (2.1)	0	8 (5.2)	0	6 (4.0)	0
口腔内出血	0	0	16 (10.5)	2 (1.3)	8 (5.3)	0
血性水疱	0	0	14 (9.2)	0	5 (3.3)	0
喀血	0	0	12 (7.8)	0	7 (4.6)	0
血尿	0	0	10 (6.5)	0	10 (6.6)	0
斑状出血	0	0	9 (5.9)	0	12 (7.9)	0
挫傷	0	0	9 (5.9)	0	11 (7.3)	0

* : MedDRA ver.16.0 (301 試験)、ver.22.0 (P1-2 試験)

P1-2 試験において、死亡に至った出血は 1 例 (2.1% : 脳出血) に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は 3 例 (6.4% : 播種性血管内凝固、上部消化管出血、下部消化管出血及び脳出血各 1 例 (重複あり)) に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。本剤の投与中止に至った出血は 1 例 (2.1% : 脳出血) に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。

301 試験において、死亡に至った出血は、本剤群 4 例 (2.6% : 中枢神経系出血 2 例、脳出血及び頭蓋内出血各 1 例)、対照群 4 例 (2.6% : 脳ヘルニア、脳出血、頭蓋内出血及び肺出血各 1 例) に認められ、うち、本剤群の中枢神経系出血及び脳出血各 1 例、対照群の脳出血及び肺出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は、本剤群 9 例 (5.9% : 中枢神経系出血 3 例、胃出血、歯肉出血、下部消化管出血、脳出血、頭蓋内出血及び鼻出血各 1 例)、対照群で 10 例 (6.6% : 硬膜下出血及び脳出血各 2 例、結膜出血、直腸出血、脳ヘルニア、硬膜下血腫、頭蓋内出血及び肺出血各 1 例) に認められ、うち、本剤群の中枢神経系出血 2 例、胃出血、下部消化管出血及び脳出血各 1 例、対照群の脳出血 2 例、硬膜下出血及び肺出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った出血は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P2-1 試験及び 301 試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡に至った出血及び重篤な出血が複数例に認められていること等を考慮すると、本剤の投与に際して出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況に加え、本剤投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には適切な処置を行なうよう、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 心臓障害

申請者は、本剤投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「心不全 (広域)」、「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状 (広域)」、「不整脈用語 (徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む) (広域)」、「心筋梗塞 (広域)」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「狭心症」、「心肥大」、「心タンポナー

デ」、「チアノーゼ」、「右室肥大」、「胸痛」、「胸部不快感」、「拘束性心筋症」、「細胞毒性心筋症」、「心筋症」、「心雑音」、「心電図異常 T 波」、「心毒性」、「心嚢液貯留」、「心房拡張」、「心膜炎」、「僧帽弁閉鎖不全症」及び「大動脈弁閉鎖不全症」に該当する事象を集計した。

P1-2 試験及び 301 試験における心臓障害の発現状況は、表 44 のとおりであった。

表 44 いずれかの試験で発現率が 5%以上の心臓障害の発現状況 (P1-2 試験及び 301 試験)

PT*	例数 (%)					
	P1-2 試験		301 試験			
	本剤 47 例		本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	14 (29.8)	5 (10.6)	115 (75.2)	32 (20.9)	113 (74.8)	34 (22.5)
末梢性浮腫	5 (10.6)	0	62 (40.5)	1 (0.7)	76 (50.3)	2 (1.3)
浮腫	4 (8.5)	1 (2.1)	13 (8.5)	0	14 (9.3)	2 (1.3)
心房細動	2 (4.3)	0	10 (6.5)	5 (3.3)	16 (10.6)	5 (3.3)
駆出率減少	1 (2.1)	1 (2.1)	9 (5.9)	8 (5.2)	10 (6.6)	8 (5.3)
肺水腫	1 (2.1)	1 (2.1)	13 (8.5)	4 (2.6)	16 (10.6)	8 (5.3)
頻脈	0	0	23 (15.0)	2 (1.3)	17 (11.3)	0
胸部不快感	0	0	9 (5.9)	1 (0.7)	6 (4.0)	0
胸痛	0	0	12 (7.8)	2 (1.3)	14 (9.3)	1 (0.7)

* : MedDRA ver.16.0 (301 試験)、ver.22.0 (P1-2 試験)

P1-2 試験において、重篤な心臓障害は 4 例 (8.5% : 心房細動、心不全、うっ血性心不全、心タンポナーデ及び肺水腫各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、心房細動、うっ血性心不全、心タンポナーデ及び肺水腫各 1 例では、本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至った心臓障害、本剤の投与中止に至った心臓障害は認められなかった。

301 試験において、死亡に至った心臓障害は、本剤群 1 例 (0.7% : 心停止)、対照群 4 例 (2.6% : 心房細動、心停止、うっ血性心不全及び心肺停止各 1 例) に認められ、対照群はいずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害は、本剤群 22 例 (14.4% : 駆出率減少 9 例、失神 4 例、心筋梗塞 3 例、心房細動及び心不全各 2 例、心停止、うっ血性心不全、心筋症、僧帽弁閉鎖不全症、心膜炎、頻脈、胸部不快感、胸痛及び肺水腫各 1 例 (重複あり))、対照群 24 例 (15.9% : 駆出率減少 9 例、左室機能不全 4 例、肺水腫 3 例、心房細動及び心不全各 2 例、急性心筋梗塞、心停止、うっ血性心不全、心肺停止、心筋症、細胞毒性心筋症、上室性頻脈、心室性頻脈、心毒性及び胸痛各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本剤群の駆出率減少 7 例、心不全及び心筋梗塞各 2 例、心房細動、うっ血性心不全、心筋症、僧帽弁閉鎖不全症、心膜炎、頻脈、胸痛及び失神各 1 例、対照群の駆出率減少 8 例、左室機能不全 4 例、心不全 2 例、急性心筋梗塞、心房細動、心停止、うっ血性心不全、心肺停止、心筋症、細胞毒性心筋症、上室性頻脈、心室性頻脈、心毒性及び肺水腫各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った心臓障害は、本剤群 2 例 (1.3% : 心不全及び心筋症各 1 例)、対照群 2 例 (1.3% : 駆出率減少 2 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P1-2 試験及び 301 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が複数例に認められていること等を考慮すると、本剤の投与時には心臓障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における心臓障害の発現状況に加え、定期的に心機能検査を実施し、異常が認められた際には本剤の投与中止等の適切な対応を行うよう添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 呼吸障害

申請者は、本剤投与による呼吸障害について、以下のように説明している。

呼吸障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「呼吸不全（狭域）」及び「急性中枢性呼吸抑制（狭域）」に該当する PT を集計した。

P1-2 試験及び 301 試験における呼吸障害の発現状況は、表 45 のとおりであった。

表 45 呼吸障害の発現状況（P1-2 試験及び 301 試験）

PT*	例数（%）					
	P1-2 試験		301 試験			
	本剤 47 例		本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸障害	1 (2.1)	1 (2.1)	24 (15.7)	19 (12.4)	21 (13.9)	17 (11.3)
急性呼吸窮迫症候群	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
呼吸不全	0	0	11 (7.2)	11 (7.2)	10 (6.6)	10 (6.6)
呼吸音異常	0	0	6 (3.9)	0	5 (3.3)	0
急性呼吸不全	0	0	6 (3.9)	6 (3.9)	5 (3.3)	5 (3.3)
呼吸窮迫	0	0	1 (0.7)	0	3 (2.0)	3 (2.0)

*：MedDRA ver.16.0（301 試験）、ver.22.0（P1-2 試験）

P1-2 試験において、重篤な呼吸障害は 1 例（2.1%：急性呼吸窮迫症候群）に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至った呼吸障害、本剤の投与中止に至った呼吸障害は認められなかった。

301 試験において、死亡に至った呼吸障害は、本剤群 1 例（0.7%：呼吸不全）、対照群 4 例（2.6%：呼吸不全 3 例、急性呼吸不全 1 例）に認められ、うち、対照群の呼吸不全 2 例、急性呼吸不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な呼吸障害は、本剤群 18 例（11.8%：呼吸不全 11 例、急性呼吸不全 6 例及び急性呼吸窮迫症候群 1 例）、対照群 12 例（7.9%：呼吸不全 8 例、急性呼吸不全 3 例、呼吸窮迫 2 例（重複あり））に認められ、うち、本剤群の呼吸不全 4 例及び急性呼吸不全 3 例、対照群の呼吸不全 3 例、急性呼吸不全 2 例、呼吸窮迫 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った呼吸障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P1-2 試験及び 301 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な呼吸障害が複数例に認められていること等を考慮すると、本剤の投与時には呼吸障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における呼吸障害の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 過敏症

申請者は、本剤投与による過敏症について、以下のように説明している。

過敏症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「過敏症（広域）」に該当する事象を集計した。

P1-2 試験及び 301 試験における過敏症の発現状況は、表 46 のとおりであった。

表 46 いずれかの試験において発現率が 5%以上の過敏症の発現状況 (P1-2 試験及び 301 試験)

PT*	例数 (%)					
	P1-2 試験		301 試験			
	本剤 47 例		本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	40 (85.1)	8 (17.0)	117 (76.5)	29 (19.0)	99 (65.6)	22 (14.6)
発疹	20 (42.6)	2 (4.3)	44 (28.8)	4 (2.6)	33 (21.9)	1 (0.7)
口内炎	16 (34.0)	1 (2.1)	15 (9.8)	0	16 (10.6)	1 (0.7)
薬疹	9 (19.1)	0	7 (4.6)	0	4 (2.6)	0
過敏症	3 (6.4)	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
アレルギー性輸血反応	3 (6.4)	2 (4.3)	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
そう痒性皮疹	3 (6.4)	1 (2.1)	10 (6.5)	1 (0.7)	6 (4.0)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (4.3)	1 (2.1)	14 (9.2)	1 (0.7)	13 (8.6)	1 (0.7)
そう痒症	2 (4.3)	0	23 (15.0)	0	13 (8.6)	0
紅斑	1 (2.1)	0	14 (9.2)	0	10 (6.6)	0
呼吸不全	0	0	11 (7.2)	11 (7.2)	10 (6.6)	10 (6.6)
喘鳴	0	0	11 (7.2)	1 (0.7)	7 (4.6)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	9 (5.9)	0	2 (1.3)	0
紅斑性皮疹	0	0	6 (3.9)	0	8 (5.3)	0

*: MedDRA ver.16.0 (301 試験)、ver.22.0 (P1-2 試験)

P1-2 試験において、重篤な過敏症は 1 例 (2.1% : アナフィラキシー反応) に認められ、本剤との因果関係は否定された。死亡に至った過敏症、本剤の投与中止に至った過敏症は認められなかった。

301 試験において、死亡に至った過敏症は、本剤群 1 例 (0.7% : 呼吸不全)、対照群 4 例 (2.6% : 呼吸不全 3 例、急性呼吸不全 1 例) に認められ、うち、対照群の呼吸不全 2 例、急性呼吸不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な過敏症は、本剤群 17 例 (11.1% : 呼吸不全 11 例、急性呼吸不全 6 例)、対照群 12 例 (7.9% : 呼吸不全 8 例、急性呼吸不全 3 例、呼吸窮迫 2 例 (重複あり)) に認められ、うち、本剤群の呼吸不全 4 例及び急性呼吸不全 3 例、対照群の呼吸不全 3 例、急性呼吸不全 2 例、呼吸窮迫 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った過敏症は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験において、Grade 3 以上の過敏症 (発疹、そう痒性皮疹等) が認められていること、本剤の有効成分である AraC 及び DNR において重大な副作用として過敏症に関する事象が注意喚起されていること等を考慮すると、本剤も同様に過敏症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における過敏症の発現状況、本剤投与時のバイタルサインのモニタリング、過敏症が認められた場合の対処について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 消化管障害

申請者は、本剤投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「消化管の非特異的炎症および機能障害 (広域)」に該当する PT を集計した。

P1-2 試験及び 301 試験における消化管障害の発現状況は、表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの試験で発現率が 5%以上の消化管障害の発現状況 (P1-2 試験及び 301 試験)

PT*	例数 (%)					
	P1-2 試験		301 試験			
	本剤 47 例		本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化器毒性	32 (68.1)	1 (2.1)	132 (86.3)	14 (9.2)	140 (92.7)	17 (11.3)
便秘	19 (40.4)	0	65 (42.5)	1 (0.7)	60 (39.7)	0
悪心	16 (34.0)	1 (2.1)	75 (49.0)	1 (0.7)	83 (55.0)	1 (0.7)
下痢	8 (17.0)	0	70 (45.8)	2 (1.3)	103 (68.2)	8 (5.3)
上腹部痛	2 (4.3)	0	9 (5.9)	0	4 (2.6)	0
嘔吐	4 (8.5)	0	39 (25.5)	1 (0.7)	33 (21.9)	0
腹痛	2 (4.3)	0	33 (21.6)	3 (2.0)	30 (19.9)	3 (2.0)
腹部膨満	0	0	18 (11.8)	1 (0.7)	17 (11.3)	1 (0.7)
消化不良	0	0	14 (9.2)	0	9 (6.0)	0
胸痛	0	0	12 (7.8)	2 (1.3)	14 (9.3)	1 (0.7)
嚥下障害	0	0	10 (6.5)	1 (0.7)	10 (6.6)	3 (2.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	4 (2.6)	0	9 (6.0)	1 (0.7)

* : MedDRA ver.16.0 (301 試験)、ver.22.0 (P1-2 試験)

P1-2 試験において、死亡に至った消化管障害、重篤な消化管障害、本剤の投与中止に至った消化管障害は認められなかった。

301 試験において、重篤な消化管障害は、本剤群 4 例 (2.6% : 嚥下障害、胸痛、非心臓性胸痛及び憩室炎各 1 例)、対照群 1 例 (0.7% : 胸痛) に認められ、うち、本剤群の胸痛及び憩室炎各 1 例は本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至った消化管障害、治験薬の投与中止に至った消化管障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P1-2 試験及び 301 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な消化管障害の発現は限られているものの、本剤の有効成分である AraC において重大な副作用として消化管障害が注意喚起されていること等を考慮すると、本剤の投与時には消化管障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管障害の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 ILD

申請者は、本剤投与による ILD について、以下のように説明している。

間質性肺疾患に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患 (狭域)」に該当する PT を集計した。

本申請で提出された臨床試験における ILD の発現状況は、以下のとおりであった。

P1-2 試験で認められた ILD に関連する有害事象は 1 例 (2.1% : 肺臓炎) であり、本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至った ILD、重篤な ILD、本剤の投与中止に至った ILD は認められなかった。

301 試験において、ILD に関連する有害事象は、本剤群 4 例 (2.6% : 肺臓炎 2 例、輸血関連急性肺障害及び肺線維症各 1 例)、対照群 3 例 (2.0% : 肺浸潤 3 例) に認められ、うち、本剤群の肺臓炎及び輸血関連急性肺障害各 1 例、対照群の肺浸潤 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った ILD は、本剤群 1 例 (0.7% : 輸血関連急性肺障害) に認められ、本剤との因果関係は否定された。

重篤なILDは、本剤群の1例（0.7%：輸血関連急性肺障害）に認められ、本剤との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至ったILDは認められなかった。

204試験の本剤群で認められたILDに関連する有害事象は2例（2.4%：細気管支炎及びILD各1例）であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡に至ったILD、重篤なILD、本剤の投与中止に至ったILDは認められなかった。

205試験の本剤群で認められたILDに関連する有害事象は3例（3.7%：肺浸潤3例）に認められ、うち2例は本剤との因果関係が否定されなかった。重篤なILDは1例（1.2%：肺浸潤）に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至ったILD、本剤の投与中止に至ったILDは認められなかった。

206試験で認められたILDに関連する有害事象は3例（11.5%：肺臓炎2例、細気管支炎及び肺浸潤各1例（重複あり））であり、うち、細気管支炎及び肺臓炎各1例は、本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至ったILD、重篤なILD、本剤の投与中止に至ったILDは認められなかった。

101試験のコホート5～8⁴⁸⁾で認められたILDに関連する有害事象は1例（7.1%：肺浸潤）であり、本剤との因果関係は否定された。死亡に至ったILD、重篤なILD、本剤の投与中止に至ったILDは認められなかった。

102試験のコホート2⁴⁹⁾で認められたILDに関連する有害事象は1例（12.5%：肺臓炎）であり、本剤との因果関係は否定された。死亡に至ったILD、重篤なILD、本剤の投与中止に至ったILDは認められなかった。

ILDに関連する有害事象は、1201試験及び1421試験では認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤なILDの発現は限られていることから、現時点で本剤投与によるILDの発現について、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本剤の有効成分の一つであるAraCにおいてILDが重大な副作用として注意喚起がされていることを考慮すると、本剤も同様に、ILDについて添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、本剤の製造販売後において引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

7.R.3.10 中枢神経系障害

申請者は、本剤投与による中枢神経系障害について、以下のように説明している。

中枢神経系障害に関連する有害事象として、MedDRA SOCの「神経系障害」のうち、HLGT「末梢性ニューロパチー」を除くPT事象を集計した。

P1-2試験及び301試験における中枢神経系障害の発現状況は、表48のとおりであった。

⁴⁸⁾ コホート5～8：本剤 32 units/m²（4例）、43 units/m²（4例）、57 units/m²（3例）、76 units/m²（3例）

⁴⁹⁾ 中等度の腎機能障害患者（8例）

表 48 いずれかの試験で発現率が 5%以上の中枢神経系障害の発現状況 (P1-2 試験及び 301 試験)

PT*	例数 (%)					
	P1-2 試験		301 試験			
	本剤 47 例		本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経系障害	8 (17.0)	2 (4.3)	101 (66.0)	18 (11.8)	82 (54.3)	12 (7.9)
頭痛	5 (10.6)	0	53 (34.6)	3 (2.0)	37 (24.5)	1 (0.7)
味覚異常	2 (4.3)	0	12 (7.8)	0	11 (7.3)	1 (0.7)
浮動性めまい	0	0	32 (20.9)	1 (0.7)	31 (20.5)	0
傾眠	0	0	3 (2.0)	0	9 (6.0)	3 (2.0)

* : MedDRA ver.16.0 (301 試験) 、 ver.22.0 (P1-2 試験)

P1-2 試験において、死亡に至った中枢神経系障害は 1 例 (2.1% : 脳出血) に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な中枢神経系障害は 1 例 (2.1% : 脳出血) に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。本剤の投与中止に至った中枢神経系障害は 1 例 (2.1% : 脳出血) に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。

301 試験において、死亡に至った中枢神経系障害は、本剤群 4 例 (2.6% : 中枢神経系出血 2 例、脳出血及び頭蓋内出血各 1 例)、対照群 2 例 (1.3% : 脳出血及び頭蓋内出血各 1 例) に認められ、うち、本剤群の中枢神経系出血及び脳出血各 1 例、対照群の脳出血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な中枢神経系障害は、本剤群 12 例 (7.8% : 失神 4 例、中枢神経系出血 3 例、頸動脈狭窄、脳出血、脳梗塞、痙攣、頭蓋内出血、頭痛、失神寸前の状態及び神経根障害各 1 例)、対照群 3 例 (2.0% : 脳出血 2 例、頭蓋内出血 1 例) に認められ、うち、本剤群の中枢神経系出血 2 例、失神、脳出血、脳梗塞及び神経根障害各 1 例、対照群の脳出血 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った中枢神経系障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P1-2 試験及び 301 試験において、重篤な中枢神経系障害 (失神、脳梗塞等) 及び Grade 3 以上の中枢神経系障害 (頭痛、浮動性めまい等) が認められていること、本剤の有効成分の一つである AraC の重大な副作用として中枢神経系障害が注意喚起されていること等を考慮すると、本剤の投与時には中枢神経系障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における中枢神経系障害の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.11 シタラビン症候群

申請者は、本剤投与によるシタラビン症候群について、以下のように説明している。

シタラビン症候群に関連する有害事象として、MedDRA PT の「シタラビン症候群」、「発熱」、「筋肉痛」、「骨痛」、「斑状丘疹状皮疹」、「胸痛」、「結膜炎」及び「倦怠感」に該当する事象を集計した。

P1-2 試験及び 301 試験におけるシタラビン症候群の発現状況は、表 49 のとおりであった。

表 49 シタラビン症候群の発現状況（P1-2 試験及び 301 試験）

PT*1	例数 (%)					
	P1-2 試験			301 試験		
	本剤 47 例		本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
シタラビン症候群*2	23 (48.9)	6 (12.8)	63 (41.2)	4 (2.6)	55 (36.4)	5 (3.3)
発熱	18 (38.3)	5 (10.6)	34 (22.2)	1 (0.7)	25 (16.6)	2 (1.3)
倦怠感	4 (8.5)	0	4 (2.6)	0	4 (2.6)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (4.3)	1 (2.1)	14 (9.2)	1 (0.7)	13 (8.6)	1 (0.7)
シタラビン症候群	2 (4.3)	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (2.1)	0	8 (5.2)	0	4 (2.6)	0
胸痛	0	0	12 (7.8)	2 (1.3)	14 (9.3)	1 (0.7)
骨痛	0	0	4 (2.6)	0	7 (4.6)	1 (0.7)
結膜炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0

*1：MedDRA ver.16.0（301 試験）、ver.22.0（P1-2 試験）、*2：集計対象とされた事象の合計

P1-2 試験において、重篤なシタラビン症候群は 4 例（8.5%：発熱 4 例）に認められ、うち、発熱 3 例は本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至ったシタラビン症候群、本剤の投与中止に至ったシタラビン症候群は認められなかった。

301 試験において、重篤なシタラビン症候群は、本剤群 1 例（0.7%：胸痛）、対照群 2 例（1.3%：胸痛及び発熱各 1 例）に認められ、うち、本剤群の胸痛は、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至ったシタラビン症候群、治験薬の投与中止に至ったシタラビン症候群は認められなかった。

また、P1-2 試験及び 301 試験の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない重篤なシタラビン症候群の発現が認められた患者の詳細は、表 50 のとおりであった。

表 50 重篤なシタラビン症候群（本剤との因果関係が否定できない）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本剤の処置	転帰
P1-2	68	男	発熱	3	2	16	変更せず	回復
	68	男	発熱	3	3	6	変更せず	回復
	74	男	発熱	1	48	19	変更せず	回復
301	74	男	胸痛	3	32	1	変更せず	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P1-2 試験及び 301 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤なシタラビン症候群が複数例に認められていること、301 試験では本剤群と AraC を含む対照群の発現状況が同様であること等を考慮すると、本剤の投与時にはシタラビン症候群の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるシタラビン症候群の発現状況及び副腎皮質ホルモン剤を用いた対処法について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.12 TLS

申請者は、本剤投与による TLS について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「腫瘍崩壊症候群（狭域）」に該当する PT を集計した。

P1-2 試験及び 205 試験における TLS の発現状況は、以下のとおりであった。

P1-2 試験で認められた TLS に関連する有害事象は 1 例であり、本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TLS、重篤な TLS、本剤の投与中止に至った TLS は認められなかった。

205 試験の本剤群で認められた TLS に関連する有害事象は 1 例であり、本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TLS、重篤な TLS、本剤の投与中止に至った TLS は認められなかった。

TLS に関連する有害事象は、301 試験（本剤群）、101 試験、204 試験、206 試験、102 試験、1201 試験及び 1421 試験では認められなかった。

海外の製造販売後情報⁵⁰⁾において、TLS に関連する有害事象は 11 例報告されており、いずれも重篤で、本剤との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験における TLS の発現は限られているものの、本剤との因果関係が否定できない TLS の発現が認められていること、海外の製造販売後情報においても一定の報告があること等から、本剤投与時には TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における TLS の発現状況に加え、本剤投与時には定期的に血液学的検査等を実施し、異常が認められた場合には適切な処置が可能となるよう、添付文書を用いて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.3.13 ネフローゼ症候群

申請者は、本剤投与によるネフローゼ症候群について、以下のように説明している。

ネフローゼ症候群に関連する有害事象として、MedDRA PT の「ネフローゼ症候群」、「蛋白尿」及び「尿中蛋白陽性」に該当する PT を集計した。

P1-2 試験及び 301 試験におけるネフローゼ症候群の発現状況は、P1-2 試験で 1 例（2.1%：蛋白尿（Grade 2））、301 試験の対照群で 1 例 0.7%：蛋白尿）に認められた。

P1-2 試験及び 301 試験において、死亡に至ったネフローゼ症候群、重篤なネフローゼ症候群、本剤の投与中止に至ったネフローゼ症候群は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P1-2 試験及び 301 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤なネフローゼ症候群や Grade 3 以上のネフローゼ症候群は認められていないものの、本剤の有効成分の一つである DNR において重大な副作用として注意喚起がされていることを踏まえると、本剤でも同様に、ネフローゼ症候群について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、本剤の製造販売後において引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

7.R.3.14 二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」から、MedDRA PT の「急性骨髄性白血病」、「再発急性骨髄性白血病」及び「急性骨髄性白血病（寛解期）」を除いた PT に該当する事象を集計した。

提出された臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は、下記のとおりであった。

⁵⁰⁾ 2017年8月～2023年8月に、本剤は、31カ国の国又は地域において、 例に投与されたと推定され、そのうち、製造販売後の自発報告及び文献情報に基づく、773例1,597件の有害事象を収集した海外安全性データベースから集計した。

301 試験において、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、本剤群 5 例（3.3%：基底細胞癌、MDS、白血病肺浸潤、皮膚白血病及び腎細胞癌各 1 例）、対照群 3 例（2.0%：白血病 2 例、白血病性網膜症 1 例）であり、いずれも治験薬の因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍は、本剤群 1 例（0.7%：MDS）、対照群 2 例（1.3%：白血病）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な二次性悪性腫瘍は、本剤群 2 例（1.3%：MDS 及び腎細胞癌各 1 例）、対照群 2 例（1.3%：白血病 2 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

204 試験の本剤群で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 6 例（7.1%：肺新生物 3 例、肺の良性新生物、表皮内悪性黒色腫及び副腎新生物各 1 例）であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。重篤な二次性悪性腫瘍は 1 例（1.2%：表皮内悪性黒色腫）であり、本剤との因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍、本剤の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

205 試験の本剤群で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 4 例（4.9%：肺新生物 2 例、子宮平滑筋腫、副腎新生物及び白血病浸潤各 1 例（重複あり））であり、うち、肺新生物 1 例は本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至った二次性悪性腫瘍、重篤な二次性悪性腫瘍、本剤の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

206 試験で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 2 例（7.7%：骨新生物及び線維腫各 1 例）であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍、重篤な二次性悪性腫瘍、本剤の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

101 試験のコホート 1～4⁵¹⁾ で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 1 例（12.5%：悪性新生物進行）であり、本剤との因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍は 1 例（12.5%：悪性新生物進行）であり、本剤との因果関係は否定された。重篤な二次性悪性腫瘍は 1 例（12.5%：悪性新生物進行）であり、本剤との因果関係は否定された。本剤の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。また、コホート 10⁵²⁾ で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 1 例（16.7%：髄膜腫）であり、本剤との因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍、重篤な二次性悪性腫瘍、本剤の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

102 試験のコホート 2⁵³⁾ で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 1 例（12.5%：皮膚白血病）であり、本剤との因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍、重篤な二次性悪性腫瘍、本剤の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。また、コホート 3⁵⁴⁾ で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 1 例（16.7%：基底細胞癌）であり、本剤との因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍、重篤な二次性悪性腫瘍、本剤の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は P1-2 試験、1201 試験及び 1421 試験では認められなかった。海外の製造販売後情報⁵⁰⁾において、二次性悪性腫瘍に関する報告はなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁵¹⁾ コホート 1～4：本剤 3 units/m²（1例）、6 units/m²（1例）、12 units/m²（2例）又は 24 units/m²（4例）。なお、コホート 5～9は発現なし。

⁵²⁾ コホート 10：本剤 134 units/m²（6例）

⁵³⁾ 中等度の腎機能障害患者（8例）

⁵⁴⁾ 重度の腎機能障害患者（6例）

二次性悪性腫瘍について、提出された臨床試験で認められた重篤な事象のほとんどは本剤との因果関係は否定されていること等を考慮すると、現時点において当該事象の発現リスク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、本剤の製造販売後においても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。ただし、本剤の有効成分である DNR と AraC の添付文書において、他の抗腫瘍剤を併用した患者に二次性悪性腫瘍が発生した報告がある旨の情報提供があることから、本剤においても添付文書において同様の情報提供を行うことが適切と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、「高リスク急性骨髄性白血病」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- ・ 高リスクAMLの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果＞

高リスク急性骨髄性白血病

＜効能・効果に関連する注意＞

- ・ 本剤の投与対象となる高リスク AML の定義について、各種診療ガイドライン等で示されている高リスクや予後不良因子の定義と必ずしも一致はしていないため、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 強力な寛解導入療法の適応とならないAML患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本剤の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、高リスク AML に対する本剤の記載内容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（AML）（v.4.2023）：強力な化学療法の適応となる高リスクAML（治療関連AML、MDS又はCMMLの既往を有するAML、AML-MRC）において、本剤投与が推奨される（60歳以上ではCategory 1⁵⁵⁾、60歳未満ではCategory 2B⁵⁶⁾）。

⁵⁵⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、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。

⁵⁶⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

- ESMOガイドライン（Ann Oncol 2020; 6: 697-712）：強力な化学療法の適応となる60歳以上のAML-MRC又は治療関連AMLにおいて、本剤投与が推奨される（Category 1A⁵⁷⁾）。
- European Leukemia Net（2022）：強力な化学療法に適応となる AML-MRC 又は治療関連 AML 患者の治療選択肢の一つとして位置付けられている。

<教科書>

- Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition（Wolters Kluwer, 2019, Netherlands）：本剤は未治療の治療関連AML又はAML-MRCの治療薬として考慮されるべきである。

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

強力な寛解導入療法が適応となる患者において、AML に対する治療は、リスクに関係なく AraC とアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による強力な寛解導入療法を行うことが標準的な治療とされているものの（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（一般社団法人日本血液学会編）等）、高リスク AML に対する上記の強力な寛解導入療法の効果は限定的である（WHO classification of AML 2017（WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2017, France））。

以上の状況において、強力な寛解導入療法が適応となる高リスク AML 患者を対象とした 301 試験において、本剤の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本剤は強力な寛解導入療法が適応となる高リスク AML 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと考えられる。ただし、本剤は、強力な寛解導入療法が適応とならない患者を対象にした臨床試験は実施されていないため、当該 AML 患者には本剤投与は推奨されないと考える。

なお、強力な寛解導入療法が適応となる AML に対しては、キザルチニブ塩酸塩、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（イダルビシン塩酸塩又は DNR）及び AraC の併用療法が用いられるものの、現時点において、本剤と当該薬剤との間での有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本剤との使い分けについては不明であり、個々の患者の状態に応じて選択されるものと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本剤の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本剤の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

① 本剤の投与対象を AML のうち、高リスク集団に限定した理由について

開発初期の段階では、高リスクに限定せず AML 全般に対して本剤の開発を行う計画であり、探索的な位置付けである 204 試験では高リスクに限定せず AML 患者を対象に試験を実施した。その結果、主要評価項目である寛解率について、対照群（7+3 療法）に対する本剤群の優越性が示されなかったと判断した。一方で、204 試験の部分集団における寛解率の結果は、表 52 のとおりであり、①二次性 AML（先行する血液疾患（MDS 又は MPN）の既往歴のある AML 又は造血器腫瘍以外の悪性腫瘍に対し細胞傷害性治療歴がある AML）及び②NCCN ガイドラインに従って定義された細胞遺伝学的リスク不良の患者集団においては、対照群と比較して本剤群で良好な結果が得られた。

⁵⁷⁾ 少なくとも一つのよく計画された大規模無作為化対照試験又は適切に実施された無作為化試験のメタアナリシスに基づいており、高い有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性が高く、強く推奨される。

表 52 204 試験の部分集団における寛解率の結果

	例数 (%)			
	二次性 AML 集団		細胞遺伝学的リスク不良集団	
	本剤群 33 例	対照群 19 例	本剤群 22 例	対照群 13 例
CR	12 (36.7)	6 (31.6)	11 (50.0)	5 (38.5)
CRi	7 (21.2)	0	6 (27.3)	0
寛解 (CR+CRi) 率	19 (57.6)	6 (31.6)	17 (77.3)	5 (38.5)

当該結果を踏まえ、本剤の開発対象を、「治療関連 AML」、「MDS の既往がある AML」、「CMML の既往がある AML」及び「MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML」の 4 つに限定し、当該 4 病型⁵⁸⁾を「高リスク」AML と定義することとした。高リスク AML 患者を対象とした検証的位置付けの試験である 301 試験を実施した結果、本剤の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本剤の投与が推奨される集団は、AML のうち高リスク AML に限定され则认为る。

② 効能・効果を「高リスク AML」と設定した理由について

301 試験において組入れ対象とされた 4 病型は、WHO 分類 (2008 年版) における定義の「治療関連 AML」及び「AML-MRC」に概ね該当するため、効能・効果を「治療関連 AML」及び「AML-MRC」と設定することも選択肢として考え得るが、WHO 分類の改訂により AML-MRC の定義・名称変更が発生すること等を考慮すると、効能・効果でこれらの病型を明記することは適切ではないと考える。

したがって、301 試験及び P1-2 試験で規定した「高リスク」との表現を用いて、効能・効果を「高リスク急性骨髄性白血病」と設定した上で、「高リスク」の定義に関する具体的な内容を添付文書の臨床成績の項において明記⁵⁹⁾するとともに、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起することとした。

<効能・効果に関連する注意>

- 高リスク AML の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験の対象患者を高リスクの AML に限定した経緯を踏まえると、本剤の効能・効果で、推奨投与対象がすべての AML ではなく、高リスクの AML であることを明確にする必要があり、効能・効果を「高リスク AML」と設定する申請者の説明は受入れ可能と考える。

⁵⁸⁾ 204 試験における二次性 AML のうち、MPN 及び MDS/MPN (CMML を除く) の既往歴がある患者は、本剤の有効性が期待しにくいと考えられたため、対象から除外された。また、細胞遺伝学的リスク不良群と定義される異常は、MDS に関連する細胞遺伝学的異常と多くの種類で重複していると考えられたため、組入れ対象に含まれなかった。

⁵⁹⁾ WHO 分類 (2008 年版又は 2017 年版) における AML のうち以下のいずれかに該当する患者

- ・ 治療関連 AML
- ・ MDS の既往がある AML (下記の①～③のいずれかに該当する患者)
 - ①過去に MDS と診断されたことがある患者
 - ②1 系統以上に 10%以上の異形成、又は 10%以上の巨核球系異形成がある患者
 - ③いずれの系統でも異形成が 10%未満であるが、MDS に特徴的なクローナルな細胞遺伝学的異常を有する患者
- ・ 骨髄異形成関連変化を伴う AML (AML-MRC) と診断できる細胞遺伝学的異常を有する AML
- ・ CMML の既往がある AML

ただし、治療抵抗性で生命予後が不良な AML を指す用語として、「高リスク」以外にも、予後不良、Adverse risk 等が AML の各種診療ガイドライン等で用いられている状況であり⁶⁰⁾、本剤の投与対象患者の高リスクの定義と各種診療ガイドライン等の定義は、一部類似はしているものの、必ずしも一致はしていない。したがって、添付文書の臨床成績の項に 301 試験の高リスクの定義を記載し、「効能・効果に関連する注意の項を下記のとおりに修正して、「高リスク」の定義が医療現場で確実に認識されるように注意喚起した上で、本剤の効能・効果を申請どおり「高リスク急性骨髄性白血病」とすることが適切と判断した。

なお、本剤は DNR と AraC の配合剤であり、本剤の臨床的位置付けを考慮すると（7.R.4.1 参照）、強力な寛解導入療法に適応とならない患者への投与は推奨されないことから、下記のとおりに、当該内容を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本剤の投与対象となる高リスク AML の定義について、各種診療ガイドライン等で示されている高リスクや予後不良因子の定義と必ずしも一致はしていないため、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

本剤の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
(1) 寛解導入療法 通常、寛解導入療法として、本剤 100 ユニット（ダウノルビン/シタラビンとして 44 mg/100 mg）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。 1 サイクル目として本剤を 1、3、5 日目に点滴静注する。1 サイクル目に寛解に到達しなかった患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の投与開始から 2～5 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。 (2) 地固め療法 通常、地固め療法として、本剤 65 ユニット（ダウノルビン/シタラビンとして 29 mg/65 mg）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。 最後の寛解導入療法開始から 5～8 週間後に、1 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。1 サイクル目の投与開始後に病態が進行していない患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の地固め療法開始から 5～8 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。 本剤の用量単位である 1 ユニットには、ダウノルビン 0.44 mg 及びシタラビン 1 mg が含まれる。	• 地固め療法については、寛解に到達した患者に対し、好中球数 > 500 /μL かつ血小板数 > 50,000 /μL に回復した後に開始する。 • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

⁶⁰⁾ 例として、造血器腫瘍診療ガイドライン（2023 年版）では「不良となる因子」、小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン（2016 年版）では「高リスク」、NCCN ガイドライン（AML）（v.4.2023）では「Poor/adverse」、ESMO ガイドライン（2020）では「Adverse-Risk」、Wintrobe's Clinical Hematology 14th Edition（Wolters Kluwer, 2018, Netherlands）では「High risk」との表記がある。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

強力な寛解導入療法に適応のある AML 患者では、寛解導入療法を行い、寛解が得られた患者では地固め療法を行うことが標準的な治療とされている。当該治療を参考に、下記の内容を考慮して 301 試験における用法・用量を設定し、実施した結果、本剤の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験での設定に基づき本剤の申請用法・用量を設定した。

- 寛解導入療法における用法・用量について、海外第 I 相試験（101 試験）において、本剤 3～134 units/m² を第 1、3 及び 5 日目に投与した時の MTD（101 units/m²）等の結果に基づき、100 units/m² の 3 回投与（第 1、3 及び 5 日目）が推奨用法・用量になり得ると考えた。また、寛解導入療法の第 2 サイクルの用法については、1 サイクル目の寛解導入療法よりも治療強度を落とすレジメン（N Engl J Med. 1994; 331: 896-903）を参考に、2 回投与（第 1 及び 3 日目）とした。
- 地固め療法の用量について、海外第 II 相試験（204 試験及び 205 試験）での本剤 100 units/m² 投与による地固め療法中に脳出血による死亡 2 例⁶¹⁾が認められたこと、また、一般に、地固め療法は寛解導入療法よりも治療強度を落とすとされていることを考慮し、65 units/m² に減量して設定した。また、用法は、従来の標準的な治療では寛解導入療法よりも地固め療法で治療強度を落とすこととされているため、2 回投与（第 1 及び 3 日目）とした。

また、本剤の投与により重篤な骨髄抑制が起こる可能性があるため、寛解導入療法から地固め療法への移行基準として、P1-2 試験及び 301 試験において設定された移行基準²⁷⁾を参考に、用法・用量に関する注意の項において、以下のとおり移行基準を設定した。

なお、現時点において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考えるため、当該内容を用法・用量に関連する注意の項に以下のとおり設定した。

<用法・用量に関連する注意>

- 地固め療法については、寛解に到達した患者に対し、好中球数 > 500 /μL かつ血小板数 > 50,000 /μL に回復した後に開始する。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁶¹⁾ 症例 1：68 歳男性、寛解導入療法 1 サイクルを受け CR に到達後、地固め療法 1 サイクルを 57 日目に実施、117 日目に疾患再発し、122 日目に Grade 3 の頭蓋内出血を来し死亡。本剤との因果関係は否定されている。症例 2：69 歳女性、寛解導入療法 1 サイクルを受け CR に到達後、地固め療法 1 サイクルを 61 日目に実施、転倒し 84 日目に脳ヘルニアで死亡。本剤との因果関係は否定されている。

7.R.6 小児患者への本剤投与について

申請者は、小児患者に対する本剤投与について、以下のように説明している。

小児患者における本剤の有効性は以下のとおりであり、成人患者と同様に、小児患者でも寛解が期待できると考える。

- 再発又は難治性の小児 AML 患者を対象とした 1421 試験において、本剤 135 units/m² 投与時の寛解 (CR+CRi) 率は 67.6% (25/37 例) であった。
- 再発又は難治性の造血器腫瘍 (AML、ALL 又はアグレッシブ悪性リンパ腫) の小児患者を対象とした 1201 試験において、AML 患者集団における本剤 100 units/m² 投与時の寛解率 (CR+CRi 率) は 33.3% (6/18 例) であった。

また、小児患者における安全性について、小児患者と成人患者との間における安全性の差異の検討に基づくと、以下のとおりであった (小児患者を対象とした臨床試験における安全性概要は、7.2.4 及び 7.2.5 参照)。

小児患者を対象とした 1201 試験 (100 units/m² 投与例) 及び成人患者を対象とした 301 試験 (本剤群) における安全性の概要は、表 53 のとおりであった。

	表 53 成人患者と小児患者の間での安全性の概要	
	例数 (%)	
	小児患者 1201 試験 (100 units/m ² 投与例)	成人患者 301 試験 (本剤群)
	22 例	153 例
全有害事象	22 (100)	153 (100)
Grade 3 以上の有害事象	22 (100)	141 (92.2)
死亡に至った有害事象	0	31 (20.3)
重篤な有害事象	18 (81.8)	90 (58.8)
本剤の投与中止に至った有害事象	—*	3 (2.0)

*: データ収集されなかった。

また、成人患者と比較して小児患者で発現率が 30%以上高かった全有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は、表 54 のとおりであった。なお、臨床検査 (リンパ球減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少) が小児患者で特に発現率が高くなった理由について、骨髓抑制に関連する事象を有害事象として取り扱うか否かの試験間の差異⁶²⁾ に起因するものと考えられる。低カリウム血症については、301 試験では発現が認められず、臨床検査値の変動はあったものの有害事象として報告されなかったことが要因と考えられた。斑状丘疹状皮疹については、発疹関連の事象全体⁶³⁾ で確認すると小児患者で顕著に発現率が高くなるとは考えられなかった。

⁶²⁾ 1201試験では、骨髓抑制による血球数減少が個別の有害事象として報告されたのに対し、301試験では各臨床検査値の変動は本剤の薬理作用から想定される事象とされ、個別の有害事象として取り扱われなかった。

⁶³⁾ 1201試験では、斑状丘疹状皮疹以外の発疹関連事象の発現は認められなかった。一方、301試験では、斑状丘疹状皮疹以外に、発疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹等が認められた。

表 54 成人患者と比較して小児患者で発現率が 30%以上高かった有害事象

PT*	例数 (%)			
	小児患者 1201 試験 (100 units/m ² 投与例) 22 例		成人患者 301 試験 (本剤群) 153 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	22 (100)	22 (100)	153 (100)	141 (92.2)
貧血	19 (86.4)	19 (86.4)	2 (1.3)	2 (1.3)
リンパ球減少	14 (63.6)	14 (63.6)	0	0
好中球数減少	11 (50.0)	11 (50.0)	0	0
血小板数減少	21 (95.5)	21 (95.5)	0	0
白血球数減少	16 (72.7)	16 (72.7)	0	0
低カリウム血症	8 (36.4)	8 (36.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	16 (72.7)	10 (45.5)	14 (9.2)	1 (0.7)

* : MedDRA ver.16.0 (301 試験)、ver.21.0 (1201 試験)

成人患者と比較して小児患者で発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症(小児患者 17 例 (77.3%)、成人患者 12 例 (7.8%))、低酸素症(小児患者 4 例 (18.2%)、成人患者 3 例 (2.0%))であった。成人患者と比較して小児患者で発現率が高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

次に、高リスク AML の小児患者における本剤の臨床的位置付けは、以下のように考える。

小児 AML の治療は成人患者と同様、多剤併用化学療法が主体となっており、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と AraC の併用による寛解導入療法 (7+3 療法)、それに続く地固め療法が標準的な治療として実施される。また、高リスク AML においては、標準的な化学療法は確立していないものの、上記のように AML に準じた治療が行われる。本剤は、DNR 及び AraC の配合剤であることから、成人患者と同様、小児患者に対しても治療選択肢とすることの臨床的意義があると考え。

なお、小児の AML 患者は極めて希少⁶⁴⁾であり、本剤の投与対象は更に患者数が少ない「高リスク」の患者に限定される⁶⁵⁾ことを考慮すると、小児の高リスク AML 患者を対象とした臨床試験の実施は極めて困難であった。したがって、製造販売後において小児患者における情報を可能な限り収集する計画である (7.R.7 参照)。

また、小児患者に対する本剤の用法・用量について、以下のように考える。

下記の点等を考慮すると、小児患者に対して、成人患者と同じ用法・用量を設定することは可能と考える。

- 本剤の安全性について、本剤 100 units/m² (第 1、3 及び 5 日目投与) の小児患者における忍容性は確認されており (7.1.2.4 参照)、また、安全性プロファイルについて、小児患者と成人患者との間では明確な差異は認められていないこと
- 本剤投与時の PK について、国内外差は認められず、かつ、小児患者と成人患者との間で明確な差異は認められなかったこと (6.R.2 参照)

⁶⁴⁾ 本邦における年間患者数は約 180 例 (小児白血病・リンパ腫ガイドライン 2016 年版)

⁶⁵⁾ 2018 年～2021 年の間での本邦における AML-MRC 及び治療関連 AML の患者数は、それぞれ概ね年間 5 例以下である (日本小児血液・がん学会 疾患登録 2018 年～2021 年診断症例集計)。

- 小児患者を対象とした本剤の海外製造販売後において、34 例の情報が得られ、新たな安全性の懸念は認められていないこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本申請で提出された臨床試験においては、高リスク AML の小児患者に対して、申請用法・用量で有効性等を検討した試験成績は得られていないことから、当該小児患者において本剤の臨床的有用性を十分に評価することは困難であった。本来であれば、日本人を含む高リスク AML の小児患者を対象とした臨床試験を実施して、本剤の臨床的有用性を検討することが適切であったと考える。しかしながら、高リスク AML の小児患者数は極めて少なく、当該患者を対象とした臨床試験の実施が極めて困難であったとの申請者の説明は理解可能である。

以上の状況を踏まえ、小児患者に対する本剤の有効性及び安全性について、下記のとおり考える。

- 本剤の配合成分である DNR 及び AraC は、従来から標準的な治療として両薬剤の併用療法が成人患者のみならず小児患者でも用いられており、その上で、高リスク AML の成人患者において、本剤が既存の標準治療である 7+3 療法に対する優越性が示されている。
- 小児と成人患者において高リスク AML の病理及び病態に明確な差異はなく、本剤の配合成分が DNR 及び AraC であることから、成人と同様に小児患者に対しても本剤の一定の有効性が期待できると考えられる。
- 本申請で提出された小児患者を対象とした臨床試験（1421 試験及び 1201 試験）において、対象患者等は異なるものの、本剤投与による有効性が認められている。
- 小児患者での本剤 100 units/m² の忍容性について、外国人の小児患者で確認されている（1201 試験）。
- 本剤の安全性プロファイルは DNR 及び AraC 各単剤での安全性プロファイルと概ね同様であり、提出された臨床試験成績より、成人患者と小児患者との間で本剤の安全性プロファイル及び PK に明確な差異は認められていない。

したがって、本邦での製造販売後において小児患者に関する有効性及び安全性の情報を可能な限り収集することを前提として、本剤を高リスク AML の小児患者に対する新たな治療選択肢の一つとして医療現場へ提供することは許容可能と判断した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における①成人の高リスク AML 患者に対する本剤の安全性等、並びに②小児 AML 患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とした 2 つの製造販売後調査を計画しており、特に小児患者を対象とした調査は全例調査方式による実施を計画している。調査計画の概要は、それぞれ下記のとおりである。

① 成人患者を対象とした製造販売後調査

- 安全性検討事項：本剤の臨床試験において、対照群と比較して本剤群で好中球減少及び血小板減少の回復に長期間を要しており（7.R.3.2 参照）、感染症及び出血には、本剤投与時に特に注意すべき必要があると考え、感染症及び出血を設定した。また、心臓障害を有する患者に対する本剤投与時の安全性情報は限られていることを考慮し、心臓障害を有する患者への投与を設定した。

- 調査予定症例数：P1-2 試験における感染症及び出血の発現率を考慮し、300 例と設定した。
- 観察期間：301 試験及び P1-2 試験における感染症、出血及び心臓障害の発現時期を考慮し、最大で本剤投与の 4 サイクル目まで（ただし、最終サイクルは 56 日目まで）と設定した。

② 小児患者を対象とした製造販売後調査（全例調査方式）

- 安全性検討事項：日本人の小児患者に対する本剤投与時の安全性情報が得られていないことを考慮し、小児等への投与を設定する。また、成人と同様に、（i）好中球減少及び血小板減少の回復に要する時間が長くなる可能性並びに（ii）情報収集の必要性を考慮し、それぞれ（i）感染症及び出血並びに（ii）心臓障害を有する患者への投与を設定した。
- 有効性に関する検討事項：使用実態下での高リスク AML の小児患者における有効性
- 調査予定症例数：小児の高リスク AML 患者数は極めて限られること⁶⁵⁾から、可能な限り多くの小児患者を登録するために調査予定症例数は設定せず、登録期間である 7 年間に於いて本剤が投与されたすべての小児患者（投与開始時年齢 18 歳未満）を登録することとした。
- 観察期間：成人患者を対象とした調査と同一の、最大で本剤投与の 4 サイクル目まで（ただし、最終サイクルは 56 日目まで）と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

成人患者について、本剤の臨床試験において、対照群と比較して本剤群で好中球減少及び血小板減少の回復に長期間を要したことのみにならず、日本人の高リスク AML 患者に対する本剤投与時の安全性情報は限られていることから、成人の高リスク AML 患者における使用実態下での本剤の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、小児患者について、日本人の小児患者に対する本剤の投与経験はないことから、製造販売後の一定期間は本剤が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性及び有効性に係る情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

さらに、上記①及び②に係る製造販売後調査の実施計画については、下記のように判断した。

① 成人患者を対象とした製造販売後調査

- 安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、呼吸障害、過敏症、消化管障害、ILD、中枢神経系障害、シタラビン症候群、TLS 及びネフローゼ症候群を設定することが適切であると判断した。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

② 小児患者を対象とした製造販売後調査（全例調査方式）

- 安全性検討事項については、上記の成人と同一の事項（骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、呼吸障害、過敏症、消化管障害、ILD、中枢神経系障害、シタラビン症候群、TLS 及びネフローゼ症候群）を設定することが適切であると判断した。
- 有効性の検討事項及び調査予定症例数については、申請者の計画した内容で受入れ可能と判断した。
- 観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (P1-2 試験)

7.2.1.1 第Ⅰ相パート

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、発熱性好中球減少症及び発疹各 4 例 (66.7%)、血小板減少症、便秘及び悪心各 3 例 (50.0%)、貧血、好中球減少症、口内炎、倦怠感、肝機能検査値上昇及び食欲減退各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及びカテーテル留置部位感染各 1 例 (16.7%) であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.2.1.2 第Ⅱ相パート

有害事象は 41/41 例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 36 例 (87.8%)、血小板減少症 25 例 (61.0%)、貧血 23 例 (56.1%)、発熱 17 例 (41.5%)、便秘及び発疹各 16 例 (39.0%)、白血球減少症 15 例 (36.6%)、口内炎 14 例 (34.1%)、好中球減少症及び悪心各 13 例 (31.7%) であった。

重篤な有害事象は 22/41 例 (53.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 10 例 (24.4%)、肺炎 7 例 (17.1%)、発熱 4 例 (9.8%)、蜂巣炎及び敗血症各 2 例 (4.9%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 9 例、肺炎 6 例、発熱 3 例、敗血症 2 例及び蜂巣炎 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 5/41 例 (12.2%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、肺炎 3 例 (7.3%)、大腿骨頸部骨折及び脳出血各 1 例 (2.4%) であった。このうち、肺炎 3 例及び脳出血 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅰ相試験 (101 試験)

有害事象は、①コホート 1～4 (本剤 3～24 units/m² 投与) 群 8/8 例 (100%)、②コホート 5～8 (本剤 32～76 units/m² 投与) 群 14/14 例 (100%)、③コホート 9 (本剤 101 units/m² 投与) 群 20/20 例 (100%)、④コホート 10 (本剤 134 units/m² 投与) 群 6/6 例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、①4/8 例 (50.0%)、②10/14 例 (71.4%)、③全例、④全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、③発疹 14 例 (70.0%)、発熱性好中球減少症、疲労、発熱及び限局性浮腫各 11 例 (55.0%)、悪心、口内炎各 10 例 (50.0%)、菌血症及び低血圧各 9 例 (45.0%)、便秘、肺炎及び低カリウム血症各 8 例 (40.0%)、④疲労 6 例 (100%)、発熱性好中球減少症及び口内炎各 5 例 (83.3%)、腹痛、下痢、悪心、口腔内痛及び発熱各 4 例 (66.7%)、嘔吐、悪寒、限局性浮腫、食欲不振、低カリウム血症、発疹及び高血圧各 3 例 (50.0%) であった (①及び②は該当なし)。

重篤な有害事象は、①7/8 例 (87.5%)、②8/14 例 (57.1%)、③15/20 例 (75.0%)、④6/6 例 (100.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で発熱性好中球減少症 2 例 (25.0%)、②で発熱性好中球減少症 2 例 (14.3%)、③で発熱性好中球減少症 4 例 (20.0%)、肺炎 3 例 (15.0%)、血小

板減少症、発熱及び菌血症各 2 例（10.0%）、④で発熱性好中球減少症 3 例（50.0%）であった。このうち、③の発熱性好中球減少症 3 例、血小板減少症、発熱及び菌血症各 2 例、肺炎 1 例、④の発熱性好中球減少症 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった（①及び②は該当なし）。

本剤の投与中止に至った有害事象は、②1/14 例（7.1%）、③3/20 例（15.0%）に認められた（①及び④は該当なし）。2 例以上に認められた本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.3 海外第 I 相試験（102 試験）

有害事象は、①コホート 1（腎機能正常患者）群 7/7 例（100%）、②コホート 2（中等度腎機能障害患者）群 8/8 例（100%）、③コホート 3（重度腎機能障害患者）群 6/6 例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、①全例、②7/8 例（87.5%）、③4/6 例（66.7%）に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、①発熱性好中球減少症 5 例（71.4%）、貧血、悪心及び頭痛各 4 例（57.1%）、白血球減少症、末梢性浮腫、血中ビリルビン増加、高血糖、低カリウム血症、低ナトリウム血症及び低血圧各 3 例（42.9%）、②発熱性好中球減少症 6 例（75.0%）、悪心 5 例（62.5%）、疲労 4 例（50.0%）、③高血糖 4 例（66.7%）、白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、悪心、低カルシウム血症、低カリウム血症及び高血圧各 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①3/7 例（42.9%）、②3/8 例（37.5%）、③2/6 例（33.3%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で発熱性好中球減少症 2 例（28.6%）であった（②及び③は該当なし）。このうち、①の発熱性好中球減少症 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.4 海外第 I 相試験（1201 試験）

有害事象は、①用量探索パート 100 units/m² 群 4/4 例（100%）、②用量探索パート 134 units/m² 群 5/5 例（100%）、③用量拡大パート 100 units/m² 群 18/18 例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象はいずれも全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は以下のとおりであった。

発現率が 40%以上の有害事象は、①血小板数減少 4 例（100%）、貧血、発熱性好中球減少症及び白血球数減少各 3 例（75.0%）、リンパ球数減少、好中球数減少、高血糖、低カリウム血症及び斑状丘疹状皮疹各 2 例（50.0%）、②貧血、発熱性好中球減少症、血小板数減少及び斑状丘疹状皮疹各 5 例（100%）、洞性頻脈及び好中球数減少各 4 例（80.0%）、リンパ球数減少、白血球数減少及び高血圧各 3 例（60.0%）、駆出率減少、低カリウム血症及び食欲減退各 2 例（40.0%）、③血小板数減少 17 例（94.4%）、貧血及び発熱性好中球減少症各 16 例（88.9%）、斑状丘疹状皮疹 14 例（77.8%）、白血球数減少 13 例（72.2%）、リンパ球数減少 12 例（66.7%）、好中球数減少 9 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①2/4 例（50.0%）、②5/5 例（100%）、③16/18 例（88.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②で発熱性好中球減少症 4 例（80.0%）、③で発熱性好中球減少症 16 例（88.9%）、敗血症及び低酸素症各 3 例（16.7%）、上気道性喘鳴及び高血圧各 2 例（11.1%）であった（①は該当なし）。このうち、②発熱性好中球減少症 4 例、③発熱性好中球減少症 15 例、敗血症 3 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

7.2.5 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (1421 試験)

7.2.5.1 第Ⅰ相パート

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 5/6 例 (83.3%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 3 例 (50.0%) 並びに心電図 QT 延長及び低カリウム血症各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、6/6 例 (100%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 2 例 (33.3%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 2 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.2.5.2 第Ⅱ相パート

有害事象は 28/32 例 (87.5%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 25/32 例 (78.1%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、斑状丘疹状皮疹 17 例 (53.1%) 及び発熱性好中球減少症 15 例 (46.9%) であった。

重篤な有害事象は 15/32 例 (46.9%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 9 例 (28.1%)、斑状丘疹状皮疹 6 例 (18.8%)、大腸炎、肺感染及び高血糖各 2 例 (6.3%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 9 例、斑状丘疹状皮疹 6 例、大腸炎及び肺感染各 2 例、高血糖 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.6 海外第Ⅱ相試験 (204 試験)

有害事象は、本剤群 85/85 例 (100%)、対照群 41/41 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 83/85 例 (97.6%)、対照群 40/41 例 (97.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 55 のとおりであった。

表 55 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象 (204 試験)

SOC PT (MedDRA ver.13.0)	例数 (%)			
	本剤群 85 例		対照群 41 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	85 (100)	83 (97.6)	41 (100)	37 (90.2)
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	54 (63.5)	54 (63.5)	21 (51.2)	21 (51.2)
胃腸障害				
便秘	43 (50.6)	0	23 (56.1)	0
下痢	56 (65.9)	8 (9.4)	27 (65.9)	3 (7.3)
悪心	56 (65.9)	1 (1.2)	22 (53.7)	1 (2.4)
全身障害および投与局所様態				
疲労	35 (41.2)	8 (9.4)	12 (29.3)	2 (4.9)
疼痛	42 (49.4)	6 (7.1)	16 (39.0)	0
限局性浮腫	46 (54.1)	1 (1.2)	22 (53.7)	2 (4.9)
感染症および寄生虫症				
菌血症	36 (42.4)	30 (35.3)	9 (22.0)	8 (19.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	34 (40.0)	2 (2.4)	16 (39.0)	4 (9.8)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	58 (68.2)	7 (8.2)	22 (53.7)	0

重篤な有害事象は、本剤群 47/85 例（55.3%）、対照群 16/41 例（39.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で発熱性好中球減少症 9 例（10.6%）、発熱及び敗血症各 7 例（8.2%）、菌血症 6 例（7.1%）、肺炎 4 例（4.7%）、腹痛、疾患進行及び急性腎不全各 3 例（3.5%）、真菌性肺炎、呼吸困難、鼻出血及び呼吸不全各 2 例（2.4%）、対照群で発熱性好中球減少症 4 例（9.8%）、心筋梗塞、肺炎及び敗血症各 2 例（4.9%）であった。このうち、本剤群の発熱性好中球減少症 6 例、菌血症 4 例、発熱及び敗血症各 3 例、真菌性肺炎、急性腎不全及び呼吸不全各 2 例、鼻出血 1 例、対照群の発熱性好中球減少症 3 例、肺炎及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 2/85 例（2.4%）、対照群 1/41 例（2.4%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で急性腎不全及び呼吸不全各 1 例（1.2%）、対照群で精神病性障害 1 例（2.4%）であった。このうち、本剤群の急性腎不全及び呼吸不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.7 海外第Ⅱ相試験（205 試験）

有害事象は、本剤群 81/81 例（100%）、対照群 44/44 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 79/81 例（97.5%）、対照群 37/44 例（84.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 56 のとおりであった。

表 56 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象（205 試験）

SOC PT (MedDRA ver.13.0)	例数 (%)			
	本剤群 81 例		対照群 44 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	81 (100)	76 (93.8)	44 (100)	40 (90.9)
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	44 (54.3)	44 (54.3)	15 (34.1)	15 (34.1)
胃腸障害				
便秘	33 (40.7)	3 (3.7)	12 (27.3)	0
下痢	32 (39.5)	2 (2.5)	26 (59.1)	1 (2.3)
悪心	44 (54.3)	4 (4.9)	23 (52.3)	0
嘔吐	35 (43.2)	0	16 (36.4)	0
全身障害および投与局所様態				
疲労	33 (40.7)	12 (14.8)	16 (36.4)	1 (2.3)
疼痛	38 (46.9)	3 (3.7)	20 (45.5)	2 (4.5)
感染症および寄生虫症				
菌血症	26 (32.1)	24 (29.6)	20 (45.5)	19 (43.2)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	55 (67.9)	9 (11.1)	13 (29.5)	0

重篤な有害事象は、本剤群 53/81 例（65.4%）、対照群 22/44 例（50.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で菌血症 11 例（13.6%）、敗血症 8 例（9.9%）、発熱性好中球減少症及び肺炎各 7 例（8.6%）、敗血症性ショック及び急性骨髄性白血病各 4 例（4.9%）、悪心、嘔吐、発熱、呼吸窮迫、発疹及び低血圧各 2 例（2.5%）、対照群で菌血症 6 例（13.6%）、発熱性好中球減少症、肺炎及び急性骨髄性白血病各 2 例（4.5%）であった。このうち、本剤群の敗血症 6 例、菌血症 5 例、呼吸窮迫及び発疹各 2 例、発熱性好中球減少症、悪心、嘔吐、発熱、肺炎各 1 例、対照群の菌血症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 1/81 例（1.2%）に認められた（対照群は該当なし）。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で低マグネシウム血症 1 例（1.2%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.8 海外第Ⅱ相試験（206 試験）

有害事象は 26/26 例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 19 例（73.1%）、悪心 14 例（53.8%）、疲労 13 例（50.0%）、下痢及び食欲減退各 12 例（46.2%）、便秘、頭痛及び不眠症各 11 例（42.3%）であった。

重篤な有害事象は、8/26 例（30.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 7 例（26.9%）であった。このうち、発熱性好中球減少症 5 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.9 海外第Ⅲ相試験（301 試験）

有害事象は、本剤群 153/153 例（100%）、対照群 151/151 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 146/153 例（95.4%）、対照群 143/151 例（94.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 57 のとおりであった。

表 57 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象（301 試験）

SOC PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	153 (100)	141 (92.2)	151 (100)	137 (90.7)
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	107 (69.9)	104 (68.0)	108 (71.5)	107 (70.9)
胃腸障害				
腹痛	33 (21.6)	3 (2.0)	30 (19.9)	3 (2.0)
便秘	65 (42.5)	1 (0.7)	60 (39.7)	0
下痢	70 (45.8)	2 (1.3)	103 (68.2)	8 (5.3)
悪心	75 (49.0)	1 (0.7)	83 (55.0)	1 (0.7)
嘔吐	39 (25.5)	1 (0.7)	33 (21.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
悪寒	41 (26.8)	0	41 (27.2)	0
疲労	53 (34.6)	11 (7.2)	53 (35.1)	9 (6.0)
粘膜の炎症	28 (18.3)	1 (0.7)	31 (20.5)	5 (3.3)
末梢性浮腫	62 (40.5)	1 (0.7)	76 (50.3)	2 (1.3)
発熱	34 (22.2)	1 (0.7)	25 (16.6)	2 (1.3)
感染症および寄生虫症				
肺炎	37 (24.2)	30 (19.6)	30 (19.9)	22 (14.6)
代謝および栄養障害				
食欲減退	50 (32.7)	4 (2.6)	62 (41.1)	5 (3.3)
神経系障害				
浮動性めまい	32 (20.9)	1 (0.7)	31 (20.5)	0
頭痛	53 (34.6)	3 (2.0)	37 (24.5)	1 (0.7)
精神障害				
不眠症	36 (23.5)	2 (1.3)	38 (25.2)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	51 (33.3)	0	33 (21.9)	1 (0.7)
呼吸困難	37 (24.2)	5 (3.3)	32 (21.2)	3 (2.0)

SOC PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	本剤群 153 例		対照群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
鼻出血	55 (35.9)	2 (1.3)	27 (17.9)	3 (2.0)
低酸素症	30 (19.6)	20 (13.1)	31 (20.5)	23 (15.2)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	44 (28.8)	4 (2.6)	33 (21.9)	1 (0.7)
血管障害				
低血圧	31 (20.3)	9 (5.9)	30 (19.9)	1 (0.7)

重篤な有害事象は、本剤群 90/153 例 (58.8%)、対照群 65/151 例 (43.0%) に認められた。各群で発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、本剤群で発熱性好中球減少症及び敗血症各 12 例 (7.8%)、呼吸不全 11 例 (7.2%)、肺炎 10 例 (6.5%)、駆出率減少 9 例 (5.9%)、対照群で駆出率減少 9 例 (6.0%)、発熱性好中球減少症及び呼吸不全各 8 例 (5.3%) であった。このうち、本剤群の発熱性好中球減少症 12 例、敗血症及び駆出率減少各 7 例、肺炎及び呼吸不全各 4 例、対照群の駆出率減少 8 例、発熱性好中球減少症 5 例、呼吸不全 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 3/153 例 (2.0%)、対照群 2/151 例 (1.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で心不全、心筋症及び急性腎不全各 1 例 (0.7%)、対照群で駆出率減少 2 例 (1.3%) であった。このうち、本剤群の心不全及び心筋症各 1 例、対照群の駆出率減少 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の高リスク AML に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、DNR と AraC を含有するリポソーム化された新医療用配合剤であり、高リスク AML に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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 6 年 1 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ビキセオス配合静注用
[一 般 名] ダウノルビシン塩酸塩/シタラビン
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 21 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 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、未治療の高リスク AML⁵⁹⁾患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(301 試験)において、主要評価項目とされた OS について、本剤の対照(7+3 療法)群に対する優越性が検証されたこと等から、高リスク AML 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

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 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、呼吸障害、過敏症、消化管障害、ILD、中枢神経系障害、シタラビン症候群、TLS 及びネフローゼ症候群であると判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対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場合には、本剤は忍容可能であると判断した。

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。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本剤の投与対象を選択する上で重要な「高リスク」の定義について、添付文書の臨床成績の項において

定義を明記し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を申請どおり「高リスク急性骨髄性白血病」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本剤の投与対象となる高リスク AML の定義について、各種診療ガイドライン等で示されている高リスクや予後不良因子の定義と必ずしも一致はしていないため、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

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、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ申請どおり下表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	用法・用量に関連する注意
(1) 寛解導入療法 通常、寛解導入療法として、本剤 100 ユニット（ダウノルビン/シタラビンとして 44 mg/100 mg）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。 1 サイクル目として本剤を 1、3、5 日目に点滴静注する。1 サイクル目に寛解に到達しなかった患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の投与開始から 2～5 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。 (2) 地固め療法 通常、地固め療法として、本剤 65 ユニット（ダウノルビン/シタラビンとして 29 mg/65 mg）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。 最後の寛解導入療法開始から 5～8 週間後に、1 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。1 サイクル目の投与開始後に病態が進行していない患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の地固め療法開始から 5～8 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。 本剤の用量単位である 1 ユニットには、ダウノルビン 0.44 mg 及びシタラビン 1 mg が含まれる。	• 地固め療法については、寛解に到達した患者に対し、好中球数>500 /μL かつ血小板数>50,000 /μL に回復した後に開始する。 • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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。

1.5 小児患者への本剤投与について

本承認申請で提出された臨床試験においては、高リスク AML の小児患者に対して、申請用法・用量で有効性等を検討した試験成績は得られていないことから、当該小児患者において本剤の臨床的有用性を十分に評価することは困難であった。本来であれば、日本人を含む高リスク AML の小児患者を対象とした臨床試験を実施して、本剤の臨床的有用性を検討することが適切であったと考える。しかしながら、高リスク AML の小児患者数は極めて少なく⁶⁵⁾、当該患者を対象とした臨床試験の実施が極めて困難であった旨の申請者の説明は理解可能と考えた。

以上の状況を踏まえ、機構は、審査報告(1)の「7.R.6 小児患者への本剤投与について」の項における検討の結果、本邦での製造販売後において小児患者に関する有効性及び安全性の情報を可能な限り収集することを前提として、本剤を高リスク AML の小児患者に対する新たな治療選択肢の一つとして医療現場へ提供することは許容可能と判断した。

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。

1.6 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、高リスク AML を対象に製造販売後の使用実態下における、成人患者に対する本剤の安全性等、並びに小児(投与開始時年齢 18 歳未満)患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とした 2 つの製造販売後調査を計画しており、特に小児患者を対象とした調査は全例調査方式による実施を計画している。調査予定症例数は、成人では 300 例とし、小児では明確な症例数を設定せず、本剤が投与されたすべての小児患者を対象とする。観察期間はいずれの調査でも、最大で本剤投与の 4 サイクル目まで(ただし、最終サイクルは 56 日目まで)と設定する。また、安全性検討事項として、いずれの調査でも感染症、出血及び心臓障害を有する患者への投与を、加えて小児では、有効性に関する検討事項として使用実態下での有効性を設定する。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 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、①高リスク AML の成人患者における使用実態下での本剤の安全性等の情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要がある、また、②高リスク AML の小児患者における使用実態下での本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的とした全例調査方式の製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた有効性及び安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。その上で、上記①及び②に係る製造販売後調査の実施計画については、下記のように判断した。

① 成人患者を対象とした製造販売後調査

- 安全性検討事項として、骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、呼吸障害、過敏症、消化管障害、ILD、中枢神経系障害、シタラビン症候群、TLS 及びネフローゼ症候群を設定することが適切であると判断した。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

② 小児患者を対象とした製造販売後調査(全例調査方式)

- 安全性検討事項については、上記の成人と同一の事項を設定することが適切であると判断した。

- 有効性に関する検討事項を設定すること及び調査予定症例数については、申請者の計画した内容で受入れ可能と判断した。
- 観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

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。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画について再検討するよう申請者に指示し、申請者は①及び②に係る製造販売後調査の実施計画についてそれぞれ以下のように回答した。

① 成人患者を対象とした製造販売後調査

- 安全性検討事項として、骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、呼吸障害、過敏症、消化管障害、ILD、中枢神経系障害、シタラビン症候群、TLS 及びネフローゼ症候群を設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項として設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 328 例及び最大で本剤投与の 4 サイクル目まで（ただし、最終サイクルは 56 日目まで）と設定する。

② 小児患者を対象とした製造販売後調査（全例調査方式）

- 安全性検討事項について、上記の成人と同一の事項を設定する。
- 有効性に関する検討事項について、使用実態下での高リスク AML の小児患者における有効性を設定する。
- 調査予定症例数について、本剤が投与されたすべての小児患者と設定する。
- 観察期間について、本調査の安全性検討事項として設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、最大で本剤投与の 4 サイクル目まで（ただし、最終サイクルは 56 日目まで）と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 58 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 59 及び表 60 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 58 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 骨髄抑制 - 感染症 - 出血 - 心臓障害 - 呼吸障害 - 過敏症 - 消化管障害 - 中枢神経系障害 - シタラビン症候群 - TLS	- ILD - ネフローゼ症候群 - 二次性悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下での高リスク AML の小児患者における有効性		

表 59 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 高リスク AML の成人患者を対象とした使用成績調査 - 高リスク AML の小児患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	高リスク AML の小児患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	該当なし

表 60 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	① 使用実態下での高リスク AML の成人患者における本剤の安全性等を検討すること ② 使用実態下での高リスク AML の小児患者における本剤の安全性及び有効性を検討すること
調査方法	① 中央登録方式 ② 全例調査方式
対象患者	① 本剤が投与された高リスク AML の成人患者 ② 本剤が投与されたすべての高リスク AML の小児患者
観察期間	①② 最大で本剤投与の 4 サイクル目まで（ただし、最終サイクルは 56 日目まで）
調査予定症例数	① 328 例 ② 本剤販売開始から 7 年間の登録期間中に本剤が投与されたすべての小児患者
主な調査項目	①②共通 安全性検討事項：骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、呼吸障害、過敏症、消化管障害、ILD、中枢神経系障害、シタラビン症候群、TLS 及びネフローゼ症候群 主な調査項目：患者背景（性別、年齢、既往歴、合併症等）、本剤の投与状況、有害事象等 ②のみ 有効性に関する検討事項：使用実態下での高リスク AML の小児患者における有効性

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

3. 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、本剤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対して十分な知識・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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、原体のうち DNR 及び AraC はそれぞれ毒薬及び劇薬として指定済みである。

[効能・効果]

高リスク急性骨髄性白血病

[用法・用量]

(1) 寛解導入療法

通常、寛解導入療法として、本剤 100 ユニット（ダウノルビシン/シタラビンとして 44 mg/100 mg）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。

1 サイクル目として本剤を 1、3、5 日目に点滴静注する。1 サイクル目に寛解に到達しなかった患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の投与開始から 2～5 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。

(2) 地固め療法

通常、地固め療法として、本剤 65 ユニット（ダウノルビシン/シタラビンとして 29 mg/65 mg）/m²（体表面積）を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。

最後の寛解導入療法開始から 5～8 週間後に、1 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。1 サイクル目の投与開始後に病態が進行していない患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の地固め療法開始から 5～8 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。

本剤の用量単位である 1 ユニットには、ダウノルビシン 0.44 mg 及びシタラビン 1 mg が含まれる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での小児患者の治験症例がないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、小児患者については全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

1. 従来のダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤の代替として本剤を投与しないこと。
2. 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、

本剤による治療開始に先立ち、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を開始すること。

3. 重篤な骨髄抑制に起因する感染、出血が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
4. ダウノルビシン塩酸塩が有する心筋障害に注意すること。定期的に心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、治療を開始又は継続することの有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。

[禁 忌]

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 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。]

[効能・効果に関連する注意]

1. 本剤の投与対象となる高リスク急性骨髄性白血病の定義について、各種診療ガイドライン等で示されている高リスクや予後不良因子の定義と必ずしも一致はしていないため、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 強力な寛解導入療法の適応とならない急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

1. 地固め療法については、寛解に到達した患者に対し、好中球数 $>500/\mu\text{L}$ かつ血小板数 $>50,000/\mu\text{L}$ に回復した後に開始する。
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AML-MRC	AML with myelodysplasia-related changes	骨髄異形成関連の変化を伴う急性骨髄性白血病
AraC	cytarabine	シタラビン
AraU	uracil arabinoside	ウラシルアラビノシド
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CMML	chronic myelomonocytic leukemia	慢性骨髄単球性白血病
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫
CL _R	renal clearance	腎クリアランス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete remission	完全寛解
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery	血球数未回復の完全寛解
CRp	complete remission with incomplete platelet recovery	血小板未回復の完全寛解
DiD	1,1'-dioctadecyl-3,3',3'-tetramethylindodicarbocyanine	インドカルボシアニン色素
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNR	daunorubicin hydrochloride	ダウノルビシン塩酸塩
DPPC	dipalmitoylphosphatidylcholin	ジパルミトイルホスファリジルコリン
DSPC	1,2-distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン
DSPG-Na	1,2-distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-[phospho- <i>rac</i> -(1-glycerol)], sodium salt	ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations	国連の食糧農業機関
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FLAG		フルダラビン、AraC 及び G-CSF 製剤の併用投与
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー

略語	英語	日本語
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HDW	hemoglobin concentration distribution width	ヘモグロビン濃度分布幅
HLT	high level term	高位語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSCT	hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICP-OES	inductively coupled plasma-optical emission spectrometry	誘導結合プラズマ発光分析
IDA		イダルビシン塩酸塩
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-FL	liquid chromatography-fluorescence detection	液体クロマトグラフィー蛍光検出
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LC-UV	liquid chromatography-ultraviolet detection	液体クロマトグラフィー紫外吸光検出
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
M/E	myeloid/erythroid	骨髄の顆粒球系/赤芽球系
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	master file	原薬等登録原簿
MPN	myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MTDI	maximum tolerable daily intake	最大耐容一日摂取量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia	
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OS	overall survival	全生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
P1-2 試験		NS87-P1-2 試験
Q	peripheral clearance	末梢クリアランス
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量

略語	英語	日本語
RDW	red cell distribution width	赤血球容積粒度分布幅
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
$t_{1/2}$	half-life	半減期
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WHO	World Health Organization	世界保健機関
101 試験		CLTR0305-101 試験
102 試験		CPX351-102 試験
1201 試験		CPX-MA-1201 試験
^{14}C 標識 AraC		^{14}C 標識した AraC
^{14}C 標識 AraC を含む本剤		^{14}C 標識 AraC 及び DNR を含有する リポソーム封入型の製剤
^{14}C 標識 DNR		^{14}C 標識した DNR
^{14}C 標識 DNR を含む本剤		AraC 及び ^{14}C 標識 DNR を含有する リポソーム封入型の製剤
1421 試験		AAML1421 試験
204 試験		CLTR0308-204 試験
205 試験		CLTR0308-205 試験
206 試験		CLTR0310-206 試験
301 試験		CLTR0310-301 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合 機構
申請		製造販売承認申請
日局		第十八改正日本薬局方
本剤		AraC 及び DNR を含有するリポソーム封入型の製剤
フルダラビン		フルダラビンリン酸塩エステル

以上