ビキセオス配合静注用
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
日本新薬株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の
営利目的に本資料を利用することはできません。

日本新薬株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 高リスク急性骨髄性白血病について 2
1.5.3 国内外での治療の現状 2
1.5.4 開発の経緯 3
1.5.4.1 品質に関する試験 5
1.5.4.2 非臨床試験 5
1.5.4.2.1 薬理試験 6
1.5.4.2.2 薬物動態試験 6
1.5.4.2.3 毒性試験 7
1.5.4.3 臨床試験 7
1.5.5 特徴及び有用性 10
1.5.6 申請効能・効果、用法・用量 10
1.5.7 申請効能以外での開発について 11

1.5.1 起原又は発見の経緯

NS-87（以下、本剤）は、Celator Pharmaceuticals 社（現 Jazz Pharmaceuticals 社、以下 Jazz 社）が、白血病治療剤であるシタラビン（AraC）及びダウノルビシン（DNR）の生体内濃度を一定比率に保つために開発したリポソーム製剤であり、リポソーム内には、AraC と DNR が抗腫瘍作用を発揮するのに最適な 5：1 のモル比で配合されている。

本剤投与後、有効成分である AraC 及び DNR は、血漿中で 99%以上がリポソームに封入された状態に保たれ、ほとんど薬剤を放出せずに骨髄に移行するため、5：1 のモル比を約 24 時間にわたり維持することが可能となる。これにより、非リポソーム状態の AraC と DNR を用いた 7+3 療法よりも少ない累積投与量で有効性が発揮されることが期待できる。また、本剤は骨髄では、正常細胞に比べて白血病細胞へ取り込まれやすいという性質があり、効率的に白血病細胞内に取り込まれた後、AraC 及び DNR を放出し、抗腫瘍効果が発揮される。

本剤は 1 バイアル中に 100 units［AraC 100 mg、ダウノルビシン塩酸塩 47 mg（DNR として 44 mg）］を含有する凍結乾燥リポソーム製剤であり、米国にて 2017 年に最初に承認され、2023 年 4 月現在、30 ヵ国以上の国及び地域で承認されている。

1.5.2 高リスク急性骨髄性白血病について

急性骨髄性白血病（AML）は、未熟な骨髄球系の細胞がクローン性に増殖した疾患であり、骨髄における白血病細胞の異常増殖の結果、正常な造血機能は著しく阻害され、短期間で致死的となる予後不良かつ難治性の血液疾患である。主な臨床症状は、白血球減少による感染症、血小板減少による出血傾向、赤血球減少及び出血による貧血、凝固障害などであり、成人と小児で違いはない。AML の発症様式としては、原発性（*de novo*）と二次性があり、二次性に発症した AML は WHO 病型分類（2017 年版）の「骨髄異形成関連の変化を伴う AML（AML-MRC）」及び「治療に関連した骨髄性腫瘍」が該当する。AML-MRC には「多血球系に異形成を有する AML」、「骨髄異形成症候群（MDS）又は MDS/骨髄増殖性腫瘍（MPN）から移行した AML」、「MDS に関連した染色体異常を有する AML」が含まれる。これらの二次性 AML は他の AML と比較して予後不良であることが報告されていることから、本申請では「高リスク AML」と示す。

成人 AML の予後は、細胞遺伝学的異常、先行する疾患等の白血病細胞側要因や、年齢、合併症、Performance status（PS）等の患者側要因を基に決定されるが、高リスク AML 患者は、予後不良の細胞遺伝学的異常を有する割合が高く、また先行疾患や合併症を伴う高齢患者が多いことから、他の AML に比べて予後不良である。小児においても、高リスク AML は予後不良であり、小児 AML-MRC の 3 年間無増悪生存率は 37.1%、小児治療関連 AML（t-AML）の 5 年全生存率は 54.9%と報告されている。

1.5.3 国内外での治療の現状

造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版補訂版）及び NCCN ガイドライン（2022 年 ver. 3）における AML の治療体系は、若年と高齢者、また国内外で大きな差異はなく、いずれの治療ガイドラインにおいても、若年者では第 1 選択が強力な寛解導入療法であり、高齢者においても患者の状態に応じて強力な寛解導入療法を実施することが推奨されている。1973 年以来、AML に対する

標準的な寛解導入療法はAraCとアントラサイクリン系薬剤を併用する7+3療法であるが、7+3療法は治癒が期待できる一方で、治療強度が高いため治療関連の早期死亡の割合（30日死亡率及び60日死亡率）が高く、強力化学療法が実施可能と判断された患者においても、7～45%の死亡リスクがある。

高リスクAMLにおいても、治療体系は他のAMLと同様であるが、7+3療法を実施しても他のAMLと比べて効果が期待しにくく予後不良である。7+3療法以外では、低メチル化薬（HMA）や少量AraC、輸血等の支持療法が実施されるが、有効な治療選択肢は限られている。AMLに対して唯一根治が期待できる治療として造血幹細胞移植（HSCT）が実施されることもあるが、HSCTを実施するには、様々な予後因子（年齢、合併症及びPS等）について考慮する必要があり、完全寛解（CR）に到達したにもかかわらず、それらの予後因子によりHSCT不適応と判断され、HSCTを実施できないことも多い。したがって、予後不良な因子をもつ割合の高い高リスクAMLに対する治療では、強力な寛解導入療法によりCRに到達させるとともに、患者の全身状態を良好に維持した上でHSCTにつなぐことが重要である。

小児AMLにおいても未治療AMLに対する治療の主体は、多剤併用化学療法であり、AraCとアントラサイクリン系薬剤による7+3療法が標準的な初回寛解導入療法として使用される。寛解後には、AraCとアントラサイクリン系薬剤を中心とした寛解後療法が行われ、一般的に、寛解導入療法と寛解後療法を合わせて2～5コースの治療が行われる。

小児の高リスクAMLにおいても、治療法は同じであるが、成人と同様に、寛解率が他のAMLと比較して低いことが知られており、さらに予後不良の細胞遺伝学的異常を有する割合が高いことから、多くの場合、HSCTが必要となる。小児のt-AMLでは、HSCTを行った場合に予後が顕著に改善することが報告されており、確実な寛解導入とそれに続くHSCTが治療成功に重要と考えられている。

以上より、成人・小児共に、高リスクAMLは他のAMLに比べて予後不良であるにも関わらず、国内では有効な標準的治療は存在しないため、高い寛解率が得られ、HSCTへつなぐことが期待できる新たな治療選択肢が望まれている。

1.5.4 開発の経緯

高リスクAML患者を対象とした海外第III相試験（CLTR0310-301試験）において、本剤は、標準治療である7+3療法と比較して全生存期間（OS）を有意に延長した。本成績を基に、Jazz社は、米国において2016年9月から2017年3月にかけて段階的申請（rolling submission）を実施し、2017年8月に成人の高リスクAML（t-AML又はAML-MRC）に対して承認を取得した。欧州では2017年11月に承認申請が行われ、2018年8月に承認を取得した。

日本新薬株式会社（以下、申請者）は、国内において十分な治療法のない高リスクAMLに対する新規治療薬の医療上の必要性は高く、新たな治療選択肢になり得ると判断し、本剤をJazz社より導入し、国内開発に着手した。

AMLの診断基準や治療方法等の医療環境について国内外で大きな違いはないことから、日本人と外国人との薬物動態（PK）に大きな差異がないことを確認した上で、日本人の高リスクAML患者に対する本剤の有効性及び安全性が海外試験成績と類似していることが示されれば、

CLTR0310-301 試験成績を日本人へ外挿することは可能と考え、CLTR0310-301 試験を参考に対象患者等、具体的な試験計画を設定した国内第 I/II 相試験（NS87-P1-2 試験）を実施した。

NS87-P1-2 試験の第 I 相パートにおいて、日本人と外国人との PK に大きな差異がないことを確認し、第 II 相パートにおいて、日本人の高リスク AML 患者に対する本剤の有効性及び安全性が海外試験成績と類似していることが示されたことから、本剤は日本人の成人高リスク AML 患者に対する治療薬として期待できると判断した。

また、Jazz 社は本剤の小児開発に関して、小児対象の臨床試験成績を追加し、さらに成人及び小児の PK データを用いた母集団薬物動態（Population PK）解析及び曝露反応（E-R）解析結果を基に、米国において 2020 年 10 月に承認申請を実施し、2021 年 3 月、成人及び 1 歳以上の小児の高リスク AML に対する承認を取得した。

申請者は、海外の小児対象試験を国内の臨床データパッケージに追加し、日本人 PK データを含む Population PK 解析により年齢及び人種による曝露量への大きな影響がないこと、E-R 解析モデルにより日本人の小児 AML 患者においても有効性が期待できることが示されたことから、日本人の小児高リスク AML 患者においても本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考え、申請効能・効果として小児の高リスク AML を追加することとした。

なお、本剤は AML 治療剤として 2022 年 5 月に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号（R4 薬）第 540 号］。

海外における効能・効果を表 1.5.4-1 に、本剤の開発の経緯図を図 1.5.4-1 に示す。

表 1.5.4-1 海外における効能・効果

米国
成人及び 1 歳以上の小児の新規に診断された治療関連 AML 又は骨髄異形成関連の変化を伴う AML
欧州
成人の新規に診断された治療関連 AML 又は骨髄異形成関連の変化を伴う AML

区分	試験	20[redacted]年以前	年 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]
品質	製剤	[redacted]	
非臨床	薬効薬理試験		
	安全性薬理試験 [a]		
	薬物動態試験		
	単回投与毒性試験		
	反復投与毒性試験		
	局所刺激性試験 [a]		
臨床	海外第 I 相試験（CLTR0305-101）		
	海外第 II 相試験（CLTR0308-204）		
	海外第 II 相試験（CLTR0308-205）		
	海外第 II 相試験（CLTR0310-206）		
	海外第 III 相試験（CLTR0310-301）		
	海外第 I 相試験（CPX-MA-1201）		
	海外第 I/II 相試験（AAML1421）		
	海外第 I 相試験（CPX351-102）		
	国内第 I/II 相試験（NS87-P1-2） [b]		

a：反復投与毒性試験の一部として評価した。
b：継続中

図 1.5.4-1 開発の経緯図

1.5.4.1 品質に関する試験

原薬のシタラビン及びダウノルビシン塩酸塩は、それぞれの原薬等登録原簿に登録されている原薬を用いた。

製剤の規格及び試験方法については、Jazz 社で設定された規格及び試験方法を参考とし、国内で試験を実施し、その成績に基づき設定した。製剤の安定性試験は、Jazz 社にて ICH ガイドラインに従って実施された長期保存試験及び加速試験の試験結果に基づき、本剤の有効期間を 2～8℃で 3 年と設定した。

1.5.4.2 非臨床試験

医薬品製造販売承認申請書添付資料の作成にあたり、Jazz 社が実施/委託し米国での申請資料として用いた本剤の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の試験成績を収集した。

1.5.4.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験では、白血病細胞株 7 種類と固形がん細胞株 8 種類を用いた *in vitro* 試験及び白血病モデルマウスを用いた *in vivo* 試験を実施した。さらに、白血病モデルマウスにおける本剤の骨髄内分布について検討した。これら一連の試験により、次の薬理学的な特徴が明らかになった。

- AraC と DNR のモル比を 5：1 として併用することで *in vitro* 細胞増殖抑制試験において最大の相乗作用を示すことができ、*in vivo* 白血病モデルにおいても、AraC と DNR のモル比を 5：1 から 11.6：1 としたリポソーム製剤が最も強い生存延長作用を示した。
- 白血病モデルマウスにおいて、本剤は非リポソーム型 AraC・DNR 混合物や AraC 又は DNR の単剤リポソームと比べて最も強い生存延長作用を示した。
- 本剤はマウスの血漿中及び骨髄において AraC と DNR の 5：1 付近のモル比を維持し、マウス白血病モデルの骨髄において正常細胞に比べて白血病細胞に多く取り込まれた。

安全性薬理については独立した安全性薬理試験としては実施せず、ラットあるいはイヌを用いた反復投与毒性試験において中枢神経系及び心血管系、呼吸器系への影響を評価した。その結果、ラット中枢神経系に対しては 5 units/kg（AraC：DNR として 5：2.2 mg/kg）まで、イヌ心血管系に対しては 1 units/kg（AraC：DNR として 1：0.44 mg/kg）まで影響が認められず、より高用量については重篤な毒性発現により十分な評価が実施できなかった。ラット及びイヌの呼吸器系への直接作用は示唆されなかった。また、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において本剤又は銅含有リポソーム投与により全血中銅濃度が一過性に上昇したが、銅による中枢神経系及び心血管系、呼吸器系への影響を示唆する変化は認められなかった。

副次的薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

1.5.4.2.2 薬物動態試験

マウス、ラット及びイヌを用いて本剤の吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。一部の試験では、非リポソーム投与液（NL）を用いてリポソームによる体内動態の変化も確認した。

吸収及び分布について、本剤は NL と比較して、AraC、DNR のいずれも血漿中及び組織中からの消失が緩やかであり、組織に分布しにくくほとんどが血管内に分布していることが示された。リポソーム内の AraC と DNR は、そのほとんど（99%以上）が投与後もリポソーム内に封入されており、血漿中及び骨髄中では 24 時間まで理想のモル比である 5：1 に近い値を示した。

代謝及び排泄について、本剤と NL の代謝及び排泄速度に違いが認められたものの、代謝物プロファイル、代謝経路及び排泄経路など質的にはほとんど差はなく、AraC の主代謝物は AraU で主に未変化体として尿に排泄され、DNR の主代謝物はダウノルビシノールで主に胆汁に排泄された。

本剤に含まれるグルコン酸銅由来の銅について、全血、血漿及び組織中銅濃度は投与後一過性に上昇するが、数日～数週間後には減少し、そのほとんどが尿糞中に排泄され、銅の蓄積はほとんど認められなかった。

1.5.4.2.3 毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与及び反復投与毒性試験を実施した。イヌを用いた試験では本剤に含まれる銅による毒性発現についても評価した。なお、局所刺激性試験については独立した試験を実施せず、反復投与毒性試験の中で評価した。主要な試験はいずれも GLP を遵守して実施した。遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び幼若動物を用いた毒性試験は実施せず、本剤の有効成分であり、既承認薬である AraC 単剤又は DNR 単剤の既存の非臨床データや本剤の臨床データ等を用いて評価した。

単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験から、本剤の主要な毒性は血液毒性であり、その毒性プロファイルが単剤である AraC 及び DNR の安全性プロファイルと概ね一致することが示された。また、本剤に含まれる銅による毒性は認められなかった。AraC 及び DNR に関するデータを踏まえると、本剤は遺伝毒性、がん原性、及び生殖発生毒性を示すと考えられた。

以上のことから、本剤において、AraC 及び DNR で報告されているもの以外の予期しない毒性及び新規の毒性が発現する可能性は低いと考えられた。

1.5.4.3 臨床試験

本申請の評価資料となる国内外で実施された臨床試験の各試験成績について、以下に概説する。

（1） 海外第 I 相試験（CLTR0305-101）：評価資料

19 歳以上の進行性造血器腫瘍［AML、急性リンパ性白血病（ALL）又は MDS］患者 48 例を対象に、本剤の第 II 相試験での推奨用量、安全性、用量制限毒性（DLT）及び PK を評価した第 I 相、非ランダム化、オープンラベル、単群、用量漸増試験を実施した。

本剤の用法・用量は、漸増スキームに則って決定し、コホート 1～10 まで 3、6、12、24、32、43、57、76、101 及び 134 units/m^2 を投与した。PK 評価では、総 AraC 及び総 DNR の曝露量（C_{max} 及び AUC）と用量との間に相関が認められ、線形であることが確認された。安全性評価では、134 units/m^2 を投与した 6 例中 3 例に DLT が確認されたため、101 units/m^2 を最大耐量とした。

（2） 海外第 II 相試験（CLTR0308-204）：評価資料

60～75 歳の未治療 AML 患者 126 例を対象に、本剤群と AraC 及び DNR の併用療法（7+3 療法）群を比較した第 II 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル、比較試験を実施した。

有効性主要評価項目である CR 率は、本剤群 48.8%（41/84 例）、7+3 療法群 48.8%（20/41 例）であり、群間で有意差は認められなかった。また、事後解析における OS 解析においても有意な延長は認められなかった。しかし、二次性 AML（高リスク AML）患者 52 例を対象に行った部分集団解析において、OS 中央値は本剤群で 12.1 ヵ月、7+3 療法群で 6.1 ヵ月であり、本剤群は 7+3 療法群に比べて有意に OS を延長した（ハザード比 0.46、P=0.01、Log rank 検定）。

安全性評価では、群間で問題となる違いは認められず、本剤投与による忍容性が確認された。

以上の成績に基づき、本剤の有効性が特に期待できる患者集団として、高リスク AML 患者を対象に本剤と 7+3 療法における OS を比較する検証試験（CLTR0310-301 試験）を計画した。

（3） 海外第 II 相試験（CLTR0308-205）：評価資料

CLTR0308-204 試験と並行して、18～65 歳の初回 CR 後再発 AML 患者 125 例を対象に本剤群と救援療法（高用量 AraC、7+3 療法又は MEC 療法等）群を比較した第 II 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル、比較試験を実施した。

有効性主要評価項目の 1 年生存率は、本剤群 35.8%（29/81 例）、救援療法群 27.3%（12/44 例）であり、群間で有意差は認められなかった。安全性評価では、群間で問題となる違いは認められず、本剤投与による忍容性が確認された。

（4） 海外第 II 相試験（CLTR0310-206）：評価資料

18～80 歳の急性白血病患者又は MDS 患者 26 例を対象に、本剤の安全性、PK 及び QTc への影響を評価した第 II 相、多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、単群試験を実施した。

Day 1 投与後の AraC 及び DNR の血漿中リポソーム外濃度はいずれも総血漿中濃度と比較して極めて低く、体循環している AraC 及び DNR のほとんどがリポソーム内に内包されたままであることが示された。総 AraC と総 DNR の血漿中モル濃度比は、Day 1 及び Day 5 ともに投与 24 時間までは概ね理想のモル濃度比である 5：1 を維持していた。また、本剤及びその代謝物のいずれの成分も QTc の変化に影響を及ぼさなかった。

（5） 海外第 III 相試験（CLTR0310-301）：評価資料

60～75 歳の未治療高リスク AML 患者 309 例を対象に、本剤群と 7+3 療法群を比較した第 III 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル、比較試験を実施した。高リスク AML は、t-AML、MDS の既往歴がある AML、慢性骨髄単球性白血病（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 と定義した。被験者は、寛解及び生存期間における予後因子の影響を調整するため、年齢と AML サブタイプで層別化された後、本剤群と 7+3 療法群に 1：1 の比でランダム割付された。

有効性主要評価項目である OS 中央値は本剤群で 9.56 ヵ月、7+3 療法群で 5.95 ヵ月であり、7+3 療法群に対する本剤群の優越性が検証された［ハザード比：0.69、95%信頼区間（CI）：0.52～0.90、片側 P=0.003、層別 Log rank 検定］。また、HSCT 実施率は本剤群 34.0%、7+3 療法群 25.0%であり、本剤群の方が 7+3 療法群と比べて統計学的有意に高かった（片側 P=0.049、層別 Mantel-Haenszel 検定）。CR+血球数の回復が不完全な CR（CRi）率は本剤群 47.7%、7+3 療法群 33.3%であり、本剤群の方が 7+3 療法群よりも統計学的有意に高かった（片側 P=0.008、層別 Mantel-Haenszel 検定）。安全性評価では、好中球数や血小板数の回復が 7+3 療法群と比べて本剤群で 8～10 日程度遷延する傾向が認められたものの、群間で安全性プロファイルは類似していた。

（6） 海外第 I 相試験（CPX-MA-1201）：評価資料

小児及び若年成人の再発・難治性造血器腫瘍患者 27 例を対象に本剤の PK、安全性及び忍容性を検討した第 I 相試験で、Cincinnati Children’s Hospital and Medical Center が実施した。用量探索期では 1～21 歳、維持期では 1～30 歳の初回再発又は標準的な寛解導入療法に抵抗性を示す患者を対象とした。

総 AraC 及び総 DNR の曝露量（C_{max} 及び AUC）について、用量比例性が確認された。また、小児患者の $t_{1/2}$ 及びその他の PK パラメータの変動は成人で観察されたものと同様であった。本剤 100 units/m^2 投与時の全寛解率［CR+血小板数の回復が不完全な CR（CRp）+CRi］は、33.3%（6/18 例）であった。安全性評価では、成人での安全性プロファイルと問題となる違いは認められなかった。

（7） 海外第 I/II 相試験（AAML1421）：評価資料

小児及び若年成人の再発・難治性 AML 患者 38 例を対象に本剤の推奨用量、毒性及び寛解率を検討した第 I/II 相試験で、Children's Oncology Group が実施した。用量探索期では 1～21 歳の再発・難治性 AML 患者及び t-AML 患者、有効性評価期では 1～21 歳の初回再発 AML 患者を対象とした。いずれも 1 サイクルに本剤 135 units/m^2 投与後、2 サイクルに FLAG 療法［フルダラビン、AraC 及び顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）］を投与した。

主要評価項目である 2 サイクル後の全寛解率（CR+CRp）は 67.6%（25/37 例）であった。また、1 サイクル後の全寛解率（CR+CRp+CRi）は 75.7%（28/37 例）であった。安全性評価では、成人の安全性プロファイルとの問題となる違いは認められなかった。

（8） 海外第 I 相試験（CPX351-102）：評価資料

正常な腎機能、中等度腎機能障害又は重度腎機能障害を伴う造血器腫瘍患者 21 例を対象に、本剤の PK 及び安全性を評価した第 I 相試験を実施した。腎機能分類はベースライン時のクレアチニンクリアランス（CrCL）をもとに、正常な腎機能（CrCL≧90 mL/min）、中等度腎機能障害（30～＜60 mL/min）、重度腎機能障害（＜30 mL/min）とした。

中等度又は重度の腎機能障害を伴う患者の AraC 及び DNR の PK パラメータは、腎機能が正常な患者と比較して顕著な差は認められず、安全性評価においても、腎機能障害を伴う患者と腎機能が正常な患者で問題となる違いは認められなかったことから、腎機能障害による投与量調整は不要であることが示された。

（9） 国内第 I/II 相試験（NS87-P1-2）：評価資料

60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者 47 例を対象に、第 I 相で本剤の PK、忍容性及び安全性を、第 II 相で本剤の有効性を評価した第 I/II 相、多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、単群試験を実施した。本試験は承認取得又は長期追跡期完了（最終被験者の投与開始後 2 年）まで継続する試験であり、本申請では最終被験者の寛解導入療法終了時のデータが得られた時点でカットオフしたデータを用いて有効性及び安全性を評価した。本試験の対象患者及び用法・用量は、CLTR0310-301 試験にあわせて設定した。

第 I 相パートの PK 評価により、日本人と外国人との PK に大きな差異がないことが確認された。第 II 相パートの CR+CRi 率は 60.0%（21/35 例）であり、CLTR0310-301 試験と同等以上の寛解率が得られた。安全性プロファイルは海外臨床試験と類似していた。

1.5.5 特徴及び有用性

- 本剤の有効成分である AraC 及び DNR は、血漿中で 99%以上がリポソームに封入された状態に保たれており、ほとんど薬剤を放出せずに骨髄に移行するため、抗腫瘍作用を発揮するのに最適な AraC と DNR のモル比を長時間維持することができる。
- 本剤は、骨髄では正常細胞に比べて白血病細胞へ取り込まれやすいため、効率的に白血病細胞内に取り込まれた後、AraC 及び DNR を放出し、抗腫瘍効果が発揮される。
- 高リスク AML 患者に対して、標準治療（7+3 療法）と比較して、統計学的に有意な生存期間の延長、HSCT 移行率の向上及び寛解率の改善が認められた。
- 本剤の安全性プロファイルは良好であり、標準治療（7+3 療法）と比較して、安全性リスクが高まる傾向は認められなかった。
- 本剤投与により、7+3 療法よりも AraC 及び DNR の累積投与量を減少させることができる。
- 本剤は、強力な寛解導入療法で問題となる投与後 30 日又は 60 日以内の早期死亡率を 7+3 療法より低く抑えることができる。
- 7+3 療法や 5+2 療法では、入院して 7 日間又は 5 日間の持続点滴静注が必要であるが、本剤は隔日で 3 回又は 2 回の 90 分間点滴静注で投与が完結するため、患者への負担が軽減できる。
- 小児高リスク AML 患者に対しても抗腫瘍効果が期待できる。

以上より、本剤は、十分な治療法のない高リスク AML に対する新たな治療選択肢として有用と考える。

1.5.6 申請効能・効果、用法・用量

申請者は、本剤を以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。申請区分は「（2）新医療用配合剤」である。

一般名	ダウノルビシン塩酸塩、シタラビン
販売名（案）	ビキセオス配合静注用
申請効能・効果（案）	高リスク急性骨髄性白血病
申請用法・用量（案）	（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）/m^2（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）/m^2（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。

1.5.7 申請効能以外での開発について

[redacted]

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Vyxeos は、米国では 2017 年 8 月に、欧州では 2018 年 8 月に承認された。2023 年 4 月現在、欧米主要 6 ヵ国（米・英・独・仏・加・豪）を含む 30 ヵ国以上の国又は地域で承認されている。主要国の承認状況を表 1.6-1 に、欧州及び米国における詳細な効能・効果及び用法・用量を表 1.6-2 に示す。

参考として、本剤の欧州製品概要（summary of product characteristics；SmPC）の原文及び和訳、米国における添付文書の原文及び和訳、並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 主要国における承認状況

国名	販売名	効能・効果	承認日
英国	Vyxeos	新規に診断された成人の治療関連 AML 及び AML-MRC の治療	2018/8/23
ドイツ	Vyxeos		2018/8/23
フランス	Vyxeos		2018/8/23
オーストラリア	Vyxeos		2022/6/3
カナダ	Vyxeos		2021/4/28
米国	Vyxeos	新規に診断された成人及び 1 歳以上の小児の治療関連 AML 及び AML-MRC の治療	2017/8/3

表 1.6-2 欧州及び米国における効能・効果及び用法・用量

<table>
<tr><th></th><th>欧州</th><th>米国</th></tr>
<tr><td>出典</td><td>欧州製品概要（2023 年 6 月版）</td><td>米国添付文書（2022 年 9 月版）</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>新規に診断された成人の治療関連 AML 及び AML-MRC の治療</td><td>新規に診断された成人及び 1 歳以上の小児の治療関連 AML 及び AML-MRC の治療</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>以下のスケジュールに従って患者の体表面積（BSA）に基づいて行う

表 1:　投与スケジュール
<table>
<tr><td>治療</td><td>投与スケジュール</td></tr>
<tr><td>寛解導入療法 1サイクル</td><td>1、3、5日目にダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>寛解導入療法 2サイクル（必要であれば）</td><td>1、3日目にダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>地固め療法</td><td>1、3日目にダウノルビシン 29 mg/m^2 及びシタラビン 65 mg/m^2</td></tr>
</table>
寛解導入療法
90 分かけて静脈内投与する。
寛解導入療法 2 サイクル目は、疾患の進行や許容できない毒性を示さない患者に実施してもよい。骨髄の正常化には、1 サイクル超の寛解導入療法が必要となることがある。寛解導入療法 1 サイクルからの回復後の骨髄の評価により、さらに寛解導入療法を実施する必要があるかどうかを決定する。治療は、効果が持続する限り疾患が進行するまで、最大 2 サイクルの寛解導入療法を実施すべきである。

地固め療法
地固め療法 1 サイクル目は、最後の寛解導入療法の開始から 5～8 週間後に実施すべきであり、90 分かけて静脈内投与する。
寛解に到達し、好中球絶対数が 500/μL を超え、かつ血小板数が 50,000/μL を超える患者には、許容できない毒性がない場合に、地固め療法が推奨される。地固め療法 2 サイクル目は、地固め療法 1 サイクル開始から 5～8 週間以内に疾患の進行又は許容できない毒性がない患者に実施することができる。治療は、効果が持続する限り疾患進行するまで、最大 2 サイクルの地固め療法を実施すべきである。</td><td>以下の用量とスケジュールで、寛解導入療法を 1～2 サイクル、地固め療法を 2 サイクルまで実施する。

表 1:　投与スケジュール
<table>
<tr><td>治療</td><td>投与スケジュール</td></tr>
<tr><td>寛解導入療法 1サイクル</td><td>1、3、5日目にダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>寛解導入療法 2サイクル※</td><td>1、3日目にダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>地固め療法</td><td>1、3日目にダウノルビシン 29 mg/m^2 及びシタラビン 65 mg/m^2</td></tr>
</table>
※寛解導入療法 1 サイクルで寛解が得られなかった患者に限る。

寛解導入療法 : 90 分かけて静脈内投与する。寛解導入療法 1 サイクルでは寛解に到達しなかった患者には、VYXEOS に対する許容できない毒性がなければ、初回投与から 2～5 週間後に寛解導入療法 2 サイクル目を実施してもよい。

地固め療法 : 地固め療法 1 サイクル目は、最後の寛解導入療法の開始から 5～8 週間後に実施する。許容できない毒性がない場合でも、好中球絶対数が 500/μL を超え、かつ血小板数が 50,000/μL を超えるまで、地固め療法を開始しないこと。疾患の進行又は VYXEOS に対する許容できない毒性がない患者には、地固め療法 1 サイクル開始から 5～8 週間以内に地固め療法 2 サイクル目を実施する。</td></tr>
</table>

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg powder for concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial of powder for concentrate for solution for infusion contains 44 mg of daunorubicin and 100 mg of cytarabine.

After reconstitution, the solution contains 2.2 mg/mL daunorubicin and 5 mg/mL cytarabine encapsulated in liposomes in a fixed combination in a 1:5 molar ratio.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

Purple, lyophilised cake.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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).

4.2 Posology and method of administration

Vyxeos liposomal treatment should be initiated and monitored under the supervision of a physician experienced in the use of chemotherapeutic medicinal products.

Vyxeos liposomal has a different posology than daunorubicin injection and cytarabine injection and it must not be interchanged with other daunorubicin and/or cytarabine containing products (see section 4.4).

Posology
Vyxeos liposomal dosing is based on the patient's body surface area (BSA) according to the following schedule:

Table 1: Dose and schedule for Vyxeos liposomal

Therapy	Dosing schedule
First induction	daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2 on days 1, 3, and 5
Second induction	daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2 on days 1 and 3
Consolidation	daunorubicin 29 mg/m^2 and cytarabine 65 mg/m^2 on days 1 and 3

Recommended dosing schedule for induction of remission
The recommended dosing schedule of Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m^2, administered intravenously over 90 minutes:

- on days 1, 3, and 5 as the first course of induction therapy.
- on days 1 and 3 as subsequent course of induction therapy, if needed.

A subsequent course of induction may be administered in patients who do not show disease progression or unacceptable toxicity. The attainment of a normal-appearing bone marrow may require more than one induction course. Evaluation of the bone marrow following recovery from the previous course of induction therapy determines whether a further course of induction is required. Treatment should be continued as long as the patient continues to benefit or until disease progression up to maximum of 2 induction courses.

Recommended dosing schedule for consolidation
The first consolidation cycle should be administered 5 to 8 weeks after the start of the last induction.

The recommended dosing schedule of Vyxeos liposomal is 29 mg/65 mg/m^2, administered intravenously over 90 minutes:

- on days 1 and 3 as subsequent courses of consolidation therapy, if needed.

Consolidation therapy is recommended for patients achieving remission who have recovered to absolute neutrophil count (ANC) > 500/µL and the platelet count has recovered to greater than 50,000/µL in the absence of unacceptable toxicity. A subsequent course of consolidation may be administered in patients who do not show disease progression or unacceptable toxicity within the range of 5 to 8 weeks after the start of the first consolidation. Treatment should be continued as long as the patient continues to benefit or until disease progression, up to maximum of 2 consolidation courses.

Recommended dose adjustments during treatment
Patients should be monitored for haematologic response and toxicities.

Dosing should be delayed or permanently discontinued, if necessary, as described below.

Patients may be pre-medicated for nausea and vomiting. An anti-hyperuricemic therapy should be considered (e.g., allopurinol) prior to initiating Vyxeos liposomal.

Hypersensitivity
For mild hypersensitivity symptoms (e.g., mild flushing, rash, pruritus), the treatment should be stopped, and the patient should be supervised, including monitoring of vital signs. The treatment should be restarted slowly once the symptoms have resolved, by halving the rate of infusion and intravenous diphenhydramine (20-25 mg) and intravenous dexamethasone (10 mg) should be given.

For moderate hypersensitivity symptoms (e.g., moderate rash, flushing, mild dyspnoea, chest discomfort) the treatment should be stopped. Intravenous diphenhydramine (20-25 mg or equivalent) and intravenous dexamethasone (10 mg) should be given. The infusion should not be restarted. When the patient is retreated, Vyxeos liposomal should be given at the same dose and rate and with premedication.

For severe/life-threatening hypersensitivity symptoms (e.g., hypotension requiring vasopressor therapy, angioedema, respiratory distress requiring bronchodilation therapy, generalised urticaria), the treatment should be stopped. Intravenous diphenhydramine (20-25 mg) and dexamethasone (10 mg) should be given, and an epinephrine (adrenaline) or bronchodilators should be added if indicated. Do not reinitiate infusion, and do not retreat. Treatment with Vyxeos liposomal should be permanently discontinued. Patients should be monitored until symptoms resolve (see sections 4.4 and 4.8).

Cardiotoxicity
Assessment of cardiac function prior to start of treatment is recommended, especially in patients with a high risk of cardiac toxicity. Vyxeos liposomal treatment should be discontinued in patients who develop signs or symptoms of cardiomyopathy, unless the benefits outweigh the risks (see section 4.4).

Missed dose
If a planned dose of Vyxeos liposomal is missed, the dose should be administered as soon as possible and the dosing schedule adjusted accordingly, maintaining the treatment interval.

Special populations

Renal impairment
Dose adjustment is not required for patients with mild (creatinine clearance [CrCL] 60 mL/min to 89 mL/min by Cockcroft Gault equation [C-G]), moderate (CrCL 30 mL/min to 59 mL/min) or severe (CrCL<30 mL/min) renal impairment. There is no experience with Vyxeos liposomal in patients with end-stage renal disease managed with dialysis. (See section 5.2).

Hepatic impairment
Dose adjustment is not required for patients with a bilirubin level less than or equal to 50 µmol/L. There is no experience with Vyxeos liposomal in patients with hepatic impairment resulting in a bilirubin level greater than 50 µmol/L. Vyxeos liposomal should only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefits outweigh the risks (see section 4.4).

Elderly population
No dose adjustment is required in elderly patients (≥65 years) (see section 5.2).

Paediatric population
Outside its authorised indications Vyxeos liposomal has been studied in paediatric and young adult patients aged 1-21 years with relapsed AML. Due to the limited size of these studies, it is not possible to conclude that the benefits of the use outweigh the risks.

Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration
Vyxeos liposomal is for intravenous use only. It must not be administered via intramuscular, intrathecal, or subcutaneous route.

Vyxeos liposomal is administered by intravenous infusion over a period of 90 minutes. Care should be taken to ensure there is no extravasation to prevent the risk of tissue necrosis.

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

History of serious hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Other daunorubicin and/or cytarabine-containing products
Vyxeos liposomal must not be substituted or interchanged with other daunorubicin and/or cytarabine containing products. Due to substantial differences in the pharmacokinetic parameters, the dose and schedule recommendations for Vyxeos liposomal are different from those for daunorubicin hydrochloride injection, cytarabine injection, daunorubicin citrate liposome injection, and cytarabine

liposome injection. The medicinal product name and dose should be verified prior to administration to avoid dosing errors.

Severe myelosuppression
Severe myelosuppression (including fatal infections and haemorrhagic events) has been reported in patients after administration of a therapeutic dose of Vyxeos liposomal. Serious or fatal haemorrhagic events, including fatal central nervous system (CNS) haemorrhages, associated with severe thrombocytopenia, have occurred in patients treated with Vyxeos liposomal. Baseline assessment of blood counts should be obtained, and patients should be carefully monitored during treatment with Vyxeos liposomal for possible clinical complications due to myelosuppression. Due to the long plasma half-life of Vyxeos liposomal, time to recovery of ANC and platelets may be prolonged and require additional monitoring.

Prophylactic anti-infectives (including anti-bacterial, anti-virals, anti-fungals) may be administered during the period of profound neutropenia until ANC returns to 500/µL or greater. If myelosuppressive complications occur, appropriate supportive measures should be used, e.g., anti-infectives, colony-stimulating factors, transfusions. Blood counts should be regularly monitored until recovery (see section 4.8).

Cardiotoxicity
Cardiotoxicity is a known risk of anthracycline treatment. Prior therapy with anthracyclines (including patients who have previously received the recommended maximum cumulative doses of doxorubicin or daunorubicin hydrochloride), pre-existing cardiac disease (including impaired cardiac function), previous radiotherapy of the mediastinum, or concomitant use of cardiotoxic products may increase the risk of daunorubicin-induced cardiac toxicity.

In two single arm studies of 65 anthracycline pre-treated children with relapsed or refractory AML treated with a single induction cycle (Cycle 1) of Vyxeos liposomal, cardiac disorders (including sinus tachycardia, QT prolongation and ejection fraction decreased) were observed. Several other long-term studies of treatment with anthracycline/anthracenedione in children suggest that congestive cardiomyopathies with a latency of many years may occur (see section 4.8).

Total cumulative doses of non-liposomal daunorubicin greater than 550 mg/m^2 have been associated with an increased incidence of treatment-induced congestive heart failure. This limit appears lower (400 mg/m^2) in patients who received radiation therapy to the mediastinum. The relationship between cumulative Vyxeos liposomal dose and the risk of cardiac toxicity has not been determined. Total cumulative exposure of daunorubicin has been described in the table below.

Table 2: Cumulative exposure of daunorubicin per course of Vyxeos liposomal

Therapy	Daunorubicin per dose	Number of doses per course	Daunorubicin per course
First induction	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
Second induction	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
Each consolidation	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

A baseline cardiac evaluation with an electrocardiogram (ECG) and a multi-gated radionuclide angiography (MUGA) scan or an echocardiography (ECHO) is recommended, especially in patients with risk factors for increased cardiac toxicity. Cardiac function should be closely monitored.

Treatment with Vyxeos liposomal should be discontinued in patients with impaired cardiac function unless the benefit of initiating or continuing treatment outweighs the risk (see sections 4.5 and 4.8).

Contraception and Pregnancy
Patients should be advised to avoid becoming pregnant while receiving Vyxeos liposomal. Male and female patients of childbearing potential must use an effective method of contraception during treatment and for 6 months following the last dose of Vyxeos liposomal (see section 4.6).

Hypersensitivity reactions
Serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions, have been reported with daunorubicin and cytarabine.

For moderate hypersensitivity symptoms (e.g., moderate rash, flushing, mild dyspnoea, chest discomfort) the treatment should be stopped. Intravenous diphenhydramine (20-25 mg or equivalent) and intravenous dexamethasone (10 mg) should be given. The infusion should not be restarted. When the patient is retreated, Vyxeos liposomal should be given at the same dose and rate and with premedication.

For severe/life-threatening hypersensitivity symptoms (e.g., hypotension requiring vasopressor therapy, angioedema, respiratory distress requiring bronchodilation therapy, generalised urticaria), the treatment should be stopped. Intravenous diphenhydramine (20-25 mg) and dexamethasone (10 mg) should be given, and an epinephrine (adrenaline) or bronchodilators should be added if indicated. Infusion should not be reinitiated, and retreatment should not be attempted. Treatment with Vyxeos liposomal should be permanently discontinued. Patients should be monitored until symptoms resolve (see sections 4.2 and 4.8).

Tissue necrosis
Daunorubicin has been associated with local tissue necrosis at the site of medicinal product extravasation. In clinical studies with Vyxeos liposomal, one event of extravasation occurred, but no necrosis was observed. Care should be taken to ensure that there is no extravasation of medicinal product when Vyxeos liposomal is administered. Vyxeos liposomal should be administered intravenously only. Do not administer via an intramuscular, intrathecal, or subcutaneous route (see section 4.2).

Evaluation of hepatic and renal function
Hepatic impairment may increase the risk of toxicity associated with daunorubicin and cytarabine. Evaluation of hepatic function using conventional clinical laboratory tests is recommended prior to administration of Vyxeos liposomal and periodically during treatment. There is no experience with Vyxeos liposomal in patients with baseline serum bilirubin greater than 50 µmol/L or end-stage renal disease managed with dialysis. Vyxeos liposomal should only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefits outweigh the risks (see section 4.2).

Laboratory tests
Vyxeos liposomal may induce hyperuricemia secondary to rapid lysis of leukaemic cells. Blood uric acid levels should be monitored and appropriate therapy initiated in the event that hyperuricemia develops.

History of Wilson's disease or other copper-related disorder
Each vial contains 100 mg of copper gluconate, which corresponds to 14 mg of elemental copper. Vyxeos liposomal should only be used in patients with a history of Wilson's disease or other copper-related disorder if the benefits outweigh the risks (see section 6.1). Discontinue Vyxeos liposomal in patients with signs or symptoms of acute copper toxicity.

Immunosuppressant effects/Increased susceptibility to infections
Administration of live or live-attenuated vaccines in patients that are immunocompromised by chemotherapeutic agents may result in serious or fatal infections. Vaccination with a live vaccine should be avoided in patients receiving Vyxeos liposomal. Killed or inactivated vaccines may be administered; however, the response to such vaccines may be diminished.

Gastrointestinal mucositis and diarrhoea
It should be taken into consideration that the absorption of oral accompanying medicinal products may be considerably influenced by gastrointestinal mucositis and/or diarrhoea frequently occurring in association with intensive chemotherapy.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed with Vyxeos liposomal. The delivery of daunorubicin and cytarabine in the Vyxeos liposomal formulation is anticipated to reduce the possibility of interactions, because systemic free concentrations of daunorubicin and cytarabine are much lower than when administered as the non-liposomal formulation.

Cardiotoxic agents
Concurrent use of cardiotoxic agents may increase the risk of cardiotoxicity. Use of Vyxeos liposomal in patients who have previously received doxorubicin increases the risk of cardiotoxicity (see section 4.4). Do not administer Vyxeos liposomal in combination with other cardiotoxic agents unless the patient's cardiac function is closely monitored.

Hepatotoxic agents
Hepatotoxic medicinal products may impair liver function and increase the toxicity. Since daunorubicin is metabolised by the liver, changes in hepatic function induced by concomitant therapies may affect metabolism, pharmacokinetics, therapeutic efficacy, and/or the toxicity of Vyxeos liposomal (see section 5.2). Hepatic function should be monitored more frequently when Vyxeos liposomal is coadministered with hepatoxic agents.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females
To exclude pregnancy, women of childbearing potential should undergo pregnancy testing before initiation of Vyxeos liposomal. Both male patients with partners of childbearing potential and female patients should use effective contraception during treatment with Vyxeos liposomal and for 6 months following the last dose.

Pregnancy
There are no data on the use of Vyxeos liposomal in pregnant women. Based on results from animal studies and its mechanism of action, Vyxeos liposomal should not be used during pregnancy, unless the clinical condition of the woman requires treatment and justifies the potential risk to the foetus (see section 5.3).

If the medicinal product is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving Vyxeos liposomal, the woman should be informed of the potential hazard to the foetus. In any case, cardiologic examination and a blood count are recommended in foetuses and newborns born to mothers who received treatment during pregnancy.

Breast-feeding
It is not known whether Vyxeos liposomal is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breast-feeding children from Vyxeos liposomal, women should be advised not to breast-feed during Vyxeos liposomal therapy.

Fertility
Based on findings in animals, male fertility may be compromised by treatment with Vyxeos liposomal (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Vyxeos liposomal has minor influence on the ability to drive and use machines. Fatigue and dizziness have been reported with the use of Vyxeos liposomal. Therefore, caution is recommended when driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The most frequently occurring adverse reactions (ADRs) were hypersensitivity including rash (66.9%), febrile neutropenia (63.5%), oedema (52.3%), diarrhoea/colitis (49.9%), mucositis (49.9%), fatigue (46.4%), musculoskeletal pain (44.5%), abdominal pain (36.3%), decreased appetite (33.9%), cough (33.9%), headache (32.3%), chills (31.2%), arrhythmia (30.4%), pyrexia (29.6%), sleep disorders (25.1%), and hypotension (23.7%).

The most serious and frequently occurring ADRs were infection (58.7%), cardiotoxicity (18.7%) and haemorrhage (13.1%).

Tabulated list of adverse reactions
ADRs have been included under the appropriate category in the table below according to the highest frequency observed in any of the main clinical studies.

Frequencies are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. For classification of ADRs which occur at Grades 3-5, a comprehensive listing is available from the NCI at NCI CTCAE. Toxicity is graded as mild (Grade 1), moderate (Grade 2), severe (Grade 3), or life-threatening (Grade 4), with specific parameters according to the organ system involved. Death (Grade 5) is used for some of the criteria to denote a fatality.

Table 3: ADRs reported in clinical studies in patients treated with Vyxeos liposomal (n=375)

System organ class	ADRs/Frequency (%)	Grade 3-5 ADRs/Frequency (%)
Infections and infestations	**Very common** Infection (78.1)	**Very common** Infection (58.7)
Blood and lymphatic system disorders	**Very common** Febrile neutropenia (63.5) **Common** Thrombocytopenia (4.5) Neutropenia (3.7) Anaemia (3.2)	**Very common** Febrile neutropenia (62.4) **Common** Thrombocytopenia (3.7) Neutropenia (3.5) Anaemia (2.1)
Immune systems disorders	**Very common** Hypersensitivity (including rash) (66.9)	**Common** Hypersensitivity (including rash) (9.1)
Metabolism and nutrition disorders	**Common** Tumour lysis syndrome (7.5)	**Common** Tumour lysis syndrome (2.7)
Psychiatric disorders	**Very common** Sleep disorders (25.1) Anxiety (17.3) Delirium (15.5)	**Common** Delirium (2.4) **Uncommon** Sleep disorders (0.5)
Nervous system disorders	**Very common** Headache (32.3) Dizziness (23.2)	**Common** Headache (1.1) **Uncommon** Dizziness (0.8)
Eye disorders	**Very common** Visual impairment (10.4)	**Uncommon** Visual impairment (0.3)
Cardiac disorders	**Very common** Cardiotoxicity (72) Arrhythmia[a] (30.4) Chest pain (17.6)	**Very common** Cardiotoxicity (18.7) **Common** Arrhythmia[a] (4.3) Chest pain (1.9)
Vascular disorders	**Very common** Haemorrhage (69.1) Hypotension (23.7) Hypertension (17.3)	**Very common** Haemorrhage (13.1) **Common** Hypertension (6.9) Hypotension (4.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**Very common** Dyspnoea (36.5) Cough (33.9) Pleural effusion (13.9)	**Very common** Dyspnoea (13.1) **Uncommon** Pleural effusion (0.8)

System organ class	ADRs/Frequency (%)	Grade 3-5 ADRs/Frequency (%)
Gastrointestinal disorders	**Very common** Nausea (51.7) Diarrhoea/colitis (49.9) Mucositis (49.9) Constipation (42.7) Abdominal pain (36.3) Decreased appetite (33.9) Vomiting (27.7) **Common** Dyspepsia (9.6)	**Common** Diarrhoea/colitis (6.1) Abdominal pain (2.9) Mucositis (2.1) Decreased appetite (1.6) Constipation (1.1) Nausea (1.1) **Uncommon** Dyspepsia (0.5) Vomiting (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**Very common** Pruritus (17.3) Hyperhidrosis (10.1) **Common** Night sweats (8.3) Alopecia (3.2) **Uncommon** Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (0.8)	**Uncommon** Hyperhidrosis (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**Very common** Musculoskeletal pain (44.5)	**Common** Musculoskeletal pain (5.1)
Renal and urinary disorders	**Very common** Renal insufficiency (10.4)	**Common** Renal insufficiency (6.4)
General disorders and administration site conditions	**Very common** Oedema (52.3) Fatigue (46.4) Chills (31.2) Pyrexia (29.6)	**Very common** Fatigue (10.4) **Common** Pyrexia (3.2) Oedema (2.7) **Uncommon** Chills (0.3)

[a] Arrhythmia group terms includes atrial fibrillation, bradycardia, and the most commonly reported arrhythmia was tachycardia

Description of selected adverse reactions

Infections
Due to the neutropenia experienced with Vyxeos liposomal, infections of various types were very common ADRs. Pneumonia, sepsis and bacteriaemia were the most frequently seen serious infection ADRs in the clinical studies population. The incidence of infection events was 78.1%; the incidence of non-serious events of infections was 73.1%, the incidence of serious events of infections was 28.5%; the incidence of infections which led to discontinuation is 0.5%. The incidence of fatal infections was 6.9%. The fatal infections experienced were sepsis and pneumonia (see section 4.4).

Haemorrhage
Due to the thrombocytopenia experienced with Vyxeos liposomal a variety of haemorrhagic events were seen in clinical studies. The most common haemorrhagic event was epistaxis, and the majority of these were considered not serious (29.1%). The incidence of haemorrhage events is 69.1%; the incidence of non-serious events of haemorrhage was 67.2 %; the incidence of serious events of haemorrhage is 5.6%; the incidence of haemorrhage which led to discontinuation is 0. The incidence of fatal haemorrhage was 2.1%. Serious or fatal haemorrhagic events, including fatal central nervous

system (CNS) haemorrhages, associated with severe thrombocytopenia were seen in patients treated with Vyxeos liposomal (see section 4.4).

Cardiotoxicity
Cardiotoxicities were seen in Vyxeos liposomal clinical studies. The most frequently reported serious ADRs were decreased ejection fraction and congestive cardiac failure. Cardiotoxicity is a known risk of anthracycline treatment. The incidence of all cardiotoxicity events was 72.0%; the incidence of non-serious events of cardiotoxicity was 68.5 %; the incidence of serious events of cardiotoxicity was 9.1%; the incidence of cardiotoxicity which led to discontinuation is 0.5%. Incidence of fatal cardiotoxicity events is 0.5%. Cardiac arrest was reported as a fatal event; the patient experienced thrombocytopenia and neutropenia which contributed to cardiac arrest (see section 4.4).

Hypersensitivity
Hypersensitivity reactions were very common ADRs in Vyxeos liposomal clinical studies. The most frequently reported hypersensitivity ADRs were rash and the majority of these were not serious (38.9%). The incidence of all hypersensitivity events was 66.9%; the incidence of non-serious events of hypersensitivity was 66.4 %, of which 38.9 % were rash; the incidence of serious events of hypersensitivity is 1.1%; the frequency of hypersensitivity which led to discontinuation is 0. The frequency of fatal hypersensitivity events was 0 (see section 4.4).

Paediatric population
The safety profile of Vyxeos liposomal in 38 paediatric patients with relapsed AML in study AAML1421 appeared to be in general similar to that observed in the approved indication in adults with newly treated AML treated with Vyxeos liposomal (see section 4.2). However, adverse reactions in study AAML 1421 observed in paediatric patients that were different from or more severe than those seen in adults (acknowledging limitations of cross study comparisons) included rash maculo-papular (47.4%), electrocardiogram QT prolongation (28.9%), the early onset of cardiotoxicity (defined as > 10% decrease LVEF to final LVEF < 50% LVEF; 21.0%), severe hypokalaemia (13.2%), hyperglycaemia (7.9%) and ALT increased (7.9%). Hypertension was observed in 18.2% of these paediatric patients.

No paediatric long-term safety data beyond the study duration (26 months) are available. There is, thus, no paediatric safety data to address the long-term cardiotoxicity of Vyxeos liposomal, including long-term cardiotoxicity when used at doses above the maximum life-time cumulative anthracycline dose. There are no data on the effects of Vyxeos liposomal treatment on growth and maturation.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific experience in the management of overdose in patients. If overdose occurs, exacerbation of adverse reactions associated with Vyxeos liposomal are expected and supportive treatment (incuding anti-infectives, blood and platelet transfusions, colony-stimulating factors, and intensive care as needed) should be provided until the patient recovers. Observe the patient carefully over time for signs of cardiotoxicity and provide appropriate supportive therapy as clinically indicated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antineoplastic agents, combinations of antineoplastic agents, cytarabine and daunorubicin, ATC code: L01XY01.

Mechanism of action
Vyxeos liposomal is a liposomal formulation of a fixed combination of daunorubicin and cytarabine in a 1:5 molar ratio. The 1:5 molar ratio has been shown *in vitro* and *in vivo* to maximise synergistic antitumour activity in AML.

Daunorubicin has antimitotic and cytotoxic activity, which is achieved by forming complexes with DNA, inhibiting topoisomerase II activity, inhibiting DNA polymerase activity, affecting regulation of gene expression, and producing DNA-damaging free radicals.

Cytarabine is a cell cycle phase-specific antineoplastic agent, affecting cells only during the S-phase of cell division. Intracellularly, cytarabine is converted into cytarabine-5-triphosphate (ara-CTP), which is the active metabolite. The mechanism of action is not completely understood, but it appears that ara-CTP acts primarily through inhibition of DNA synthesis. Incorporation into DNA and RNA may also contribute to cytarabine cytotoxicity. Cytarabine is cytotoxic to proliferating mammalian cells in culture.

Vyxeos liposomal liposomes exhibit a prolonged plasma half-life following intravenous infusion, with greater than 99% of the daunorubicin and cytarabine in the plasma remaining encapsulated within the liposomes. Vyxeos liposomal delivers a synergistic combination of daunorubicin and cytarabine to leukaemia cells for a prolonged period of time. Based on data in animals, Vyxeos liposomal liposomes accumulate and persist in high concentration in the bone marrow, where they are preferentially taken up intact by leukaemia cells in an active engulfment process. In leukaemia-bearing mice, the liposomes are taken up by leukaemia cells to a greater extent than by normal bone marrow cells. After internalisation, Vyxeos liposomal liposomes undergo degradation, releasing daunorubicin and cytarabine within the intracellular environment, enabling the medicinal products to exert their synergistic antineoplastic activity.

Clinical efficacy and safety
The efficacy of Vyxeos liposomal in adults for the treatment of newly diagnosed AML was evaluated in a single controlled clinical study (Study 301) and the efficacy of Vyxeos liposomal in paediatric patients for the treatment of relapsed AML was evaluated in a single clinical study AAML 1421.

Study 301 in patients with untreated high-risk AML
Study 301 was a Phase 3 randomised, multicentre, open-label, parallel-arm, superiority study which evaluated Vyxeos liposomal vs. a standard combination of cytarabine and daunorubicin (7+3) in 309 patients between 60 to 75 years of age with untreated high-risk AML. Patients with the following AML sub-types were included in the study: therapy-related AML (t-AML), myelodysplastic syndrome AML (MDS AML) and chronic myelomonocytic leukaemia AML (CMMoL AML) with documented history of MDS or CMMoL prior to transformation to AML, and *de novo* AML with karyotype changes characteristic of myelodysplasia, (per 2008 WHO criteria).

The study included 2 phases, 1) Treatment Phase during which patients received up to 2 induction and 2 consolidation courses, and 2) a Follow-up Phase, which began 30 days after the last induction or consolidation course and continued for up to 5 years from randomisation. The number of inductions and consolidations a patient received depended upon complete response (CR) or complete response with incomplete recovery (CRi), which was confirmed by bone marrow assessment. In clinical studies only, Vyxeos liposomal 100 units/m^2/day (equivalent to 44 mg/100 mg/m^2) was administered intravenously over 90 minutes on days 1, 3, and 5 for the first induction and on days 1 and 3 for patients requiring a second induction. A second induction was highly recommended for patients who did not achieve a CR or CRi in the first induction course and was mandatory for patients achieving

greater than 50% reduction in percent blasts. Post-remission therapy with haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was permitted either in place of or after consolidation chemotherapy. For consolidation courses, in clinical studies only, the Vyxeos liposomal dose was reduced to 65 units/m^2/day (equivalent to 29 mg/65 mg/m^2) on days 1 and 3. In the 7+3 arm, first induction consisted of cytarabine 100 mg/m^2/day on days 1 to 7 by continuous infusion, and daunorubicin 60 mg/m^2/day on days 1, 2, and 3 whereas second induction and consolidation cytarabine was dosed on days 1 to 5 and daunorubicin on days 1 and 2.

There were 153 patients randomised to Vyxeos liposomal and 156 patients randomised to the 7+3 control arm. The randomised patients had a median age of 68 (range 60-75 years), 61% were male, and 88% had an ECOG performance status of 0-1. At baseline 20% had t-AML, 54% had AML with an antecedent haematological disorder and 25% had *de novo* AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities; 34% had been treated previously with a hypomethylating agent for MDS;54% had an adverse karyotype.

The demographic and baseline disease characteristics were generally balanced between the study arms. FLT3 mutation was identified in 15% (43/279) of patients tested and NPM1 mutation was identified in 9% (25/283) patients tested.

The primary endpoint was overall survival measured from the date of randomisation to death from any cause. Vyxeos liposomal demonstrated superiority in overall survival in the ITT population compared with the comparator 7+3 treatment regimen (Figure 1). The median survival for the Vyxeos liposomal treatment group was 9.56 months compared with 5.95 months for the 7+3 treatment group (Hazard Ratio = 0.69, 95% CI = 0.52, 0.90, two-sided log-rank test p = 0.005).

The overall rate of HSCT was 34% (52/153) in the Vyxeos liposomal arm and 25% (39/156) on the control arm.

Figure 1: Kaplan-Meier curve for overall survival, ITT population

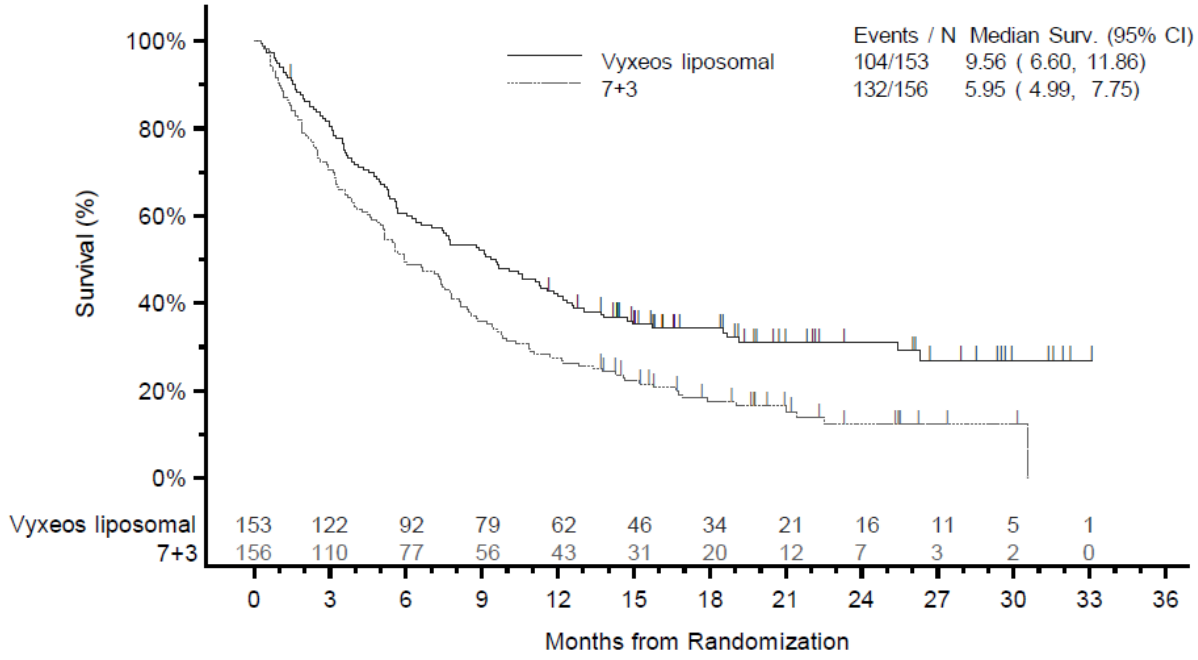


Table 4: Efficacy results for study 301

	Vyxeos liposomal N=153	**7+3 N=156**
Overall survival		
Median survival, months (95% CI)	9.56 (6.60, 11.86)	5.95 (4.99, 7.75)
Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.52, 0.90)	
p-value (2-sided) [a]	0.005	
Event free survival		
Median survival, months (95% CI)	2.53 (2.07, 4.99)	1.31 (1.08, 1.64)
Hazard ratio (95% CI)	0.74 (0.58, 0.96)	
p-value (2-sided) [a]	0.021	
Complete response rate		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Odds ratio (95% CI)	1.69 (1.03, 2.78)	
p-value (2-sided) [b]	0.040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Odds ratio (95% CI)	1.77 (1.11, 2.81)	
p-value (2-sided) [b]	0.016	

Abbreviations: CI = Confidence interval; CR= Complete response; CRi= Complete response with incomplete recovery

[a] p-value from stratified log rank test stratifying by age and AML sub-type

[b] p-value from stratified Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age and AML sub-type

60 Month Follow-up

The 60 month overall survival rate was higher for the Vyxeos liposomal treatment arm (18%) versus the 7+3 treatment arm (8%); the hazard ratio was 0.70, 95% CI= 0.55, 0.91.

Paediatric population

Relapsed AML

The efficacy of Vyxeos liposomal as a single agent was evaluated in a phase 1/2, single-arm study (AAML 1421) conducted to evaluate safety and efficacy of Vyxeos liposomal in 38 paediatric and young adult patients aged 1-21 years with AML in first relapse. Study treatment consisted of one induction cycle of Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m^2 administered intravenously over 90 minutes on Days 1, 3, and 5 followed by fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for cycle 2. The median age of patients was 11 years (range, 1-21 years). Eight (21%) of the patients were between 18 and 21 years; Patients who received > 450 mg/m^2 daunorubicin equivalents were excluded from the study.

The primary endpoint was overall response rate (defined as CR or CRp) after Vyxeos liposomal (Cycle 1) followed by FLAG (Cycle 2). The overall response rate was 68% (90% Clopper-Pearson CI 53% to 80%). After cycle 1, 16 (43%) patients had a treatment response of CR + CRp, including 14 (38%) patients who achieved CR, and based on the 7 subjects with relapse data available the median duration of CR was 284 days.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of daunorubicin and cytarabine administered as Vyxeos liposomal were investigated in adult patients who received a dose of daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2 administered as a 90-minute intravenous infusion on days 1, 3, and 5. The pharmacokinetics of each medicinal product was based on total plasma concentrations (i.e., encapsulated plus unencapsulated medicinal product). Following the dose administered on day 5, the mean (% coefficient of variation [CV]) maximum plasma concentrations (C_{max}) for daunorubicin was 26.0 (32.7%) mcg/mL and cytarabine was 62.2 (33.7%) mcg/mL. The mean (%CV) area under the curve (AUC) during one dosing interval for daunorubicin was 637 (38.4%) mcg.h/mL and cytarabine was 1900 (44.3%) mcg.h/mL.

When daunorubicin and cytarabine are administered as components of Vyxeos liposomal, the liposomes appear to govern their tissue distribution and rates of elimination; therefore, while the non-liposomal medicinal products have markedly different clearance (CL), volume of distribution (V), and terminal half-life ($t_{1/2}$) Vyxeos liposomal causes these pharmacokinetic parameters to converge.

The accumulation ratio was 1.3 for daunorubicin and 1.4 for cytarabine. There was no evidence of time-dependent kinetics or major departures from dose proportionality over the range of 1.3 mg/3 mg per m^2 to 59 mg/134 mg per m^2 (0.03 to 1.3 times the approved recommended dose).

Distribution
The volume of distribution (%CV) for daunorubicin is 6.6 L (36.8%) and cytarabine is 7.1 L (49.2%). Plasma protein binding was not evaluated.

Metabolism and biotransformation
Similar to non-liposomal daunorubicin and cytarabine, subsequent to release from Vyxeos liposomal liposomes, both daunorubicin and cytarabine are extensively metabolised in the body. Daunorubicin is mostly catalysed by hepatic and non-hepatic aldo-keto reductase and carbonyl reductase to the active metabolite daunorubicinol. Cytarabine is metabolised by cytidine deaminase to the inactive metabolite 1-β (beta)-D-arabinofuranosyluracil (AraU). Unlike non-liposomal daunorubicin and cytarabine, which are quickly metabolised to the respective metabolites, daunorubicin and cytarabine after Vyxeos liposomal administration are free bases encapsulated in liposomes. Plasma concentration-time profiles obtained from 13 to 26 patients who received Vyxeos liposomal 100 units/m^2 (equivalent to 44 mg/ m² of daunorubicin and 100 mg/m² of cytarabine) on days 1, 3, and 5 show the mean AUC_{last} metabolite:parent ratio for daunorubicinol and AraU were 1.79% and 3.22% to that for daunorubicin and cytarabine, respectively; which are lower than those typically reported for non-liposomal products, ~40-60% for daunorubicinol:daunorubicin and ~80% for AraU:cytarabine. The lower percentages of metabolite:parent ratios after Vyxeos liposomal administration indicate that most of the total daunorubicin and cytarabine in the circulation is trapped inside the Vyxeos liposomal liposomes, where they are inaccessible to medicinal product-metabolising enzymes.

Elimination
Vyxeos liposomal exhibits a prolonged half-life (%CV) of 31.5 h (28.5%) for daunorubicin and 40.4 h (24.2%) for cytarabine with greater than 99% of the daunorubicin and cytarabine in the plasma remaining encapsulated within the liposomes. The clearance (%CV) is 0.16 L/h (53.3%) for daunorubicin and 0.13 L/h (60.2%) for cytarabine.

Urinary excretion of daunorubicin and daunorubicinol accounts for 9% of the administered dose of daunorubicin, and urinary excretion of cytarabine and AraU accounts for 71% of the administered dose of cytarabine.

Special populations
In a population pharmacokinetic analysis, no clinically meaningful effects on clearance and volume parameters of daunorubicin and cytarabine by age (1 to 81 years), sex, race, body weight, body mass index, and white blood cell count were observed.

Paediatric population
The dose-normalised mean exposures of total daunorubicin and cytarabine observed in paediatric patients after 59 mg/135 mg/m^2 were comparable to those of daunorubicin and cytarabine after 44 mg/100 mg/m^2 in adults.

Elderly population
The pharmacokinetics of Vyxeos liposomal in patients aged > 85 years has not yet been evaluated. No data are available.

Renal impairment
Based on a dedicated study to evaluate the impact of moderate to severe renal impairment on the pharmacokinetics of Vyxeos liposomal and a population pharmacokinetic analysis using data from clinical studies in patients with mild to moderate renal impairment, no significant difference in clearance of daunorubicin or cytarabine was observed in patients with pre-existing mild, moderate or severe renal impairment compared to patients with baseline normal renal function. The potential effects of end-stage renal disease managed with dialysis on the pharmacokinetics of daunorubicin and cytarabine administered as Vyxeos liposomal are unknown (see section 4.2).

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of total daunorubicin and cytarabine were not altered in patients with bilirubin ≤ 50 µmol/L. The pharmacokinetics in patients with bilirubin greater than 50 µmol/L is unknown.

5.3 Preclinical safety data

The repeat-dose toxicity of Vyxeos liposomal was tested in two-cycle intravenous infusion toxicity studies with 28-day recovery periods conducted in rats and dogs. Adverse effects of Vyxeos liposomal occurred at all dose levels (low to no safety margins as based on systemic exposures) and were generally consistent with those documented for non-liposomal daunorubicin and/or cytarabine, comprising mainly gastrointestinal and hematological findings. Although central nervous system (CNS) and cardiovascular system parameters were included in these studies, given the observed morbidity and mortality, there was insufficient information to conduct an integrated assessment of the safety pharmacology of Vyxeos liposomal.

Genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted with Vyxeos liposomal. However studies are available with the single agents.

Genotoxicity
Cytarabine or its active metabolite Ara-C was mutagenic (bacterial mutagenicity assay) and clastogenic in *vitro* (chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges (SCE) in human leukocytes) and in *vivo* (chromosome aberrations and SCE assay in rodent). Cytarabine caused the transformation of hamster embryo cells and rat H43 cells in vitro and was clastogenic to meiotic cells. Daunorubicin was mutagenic (bacterial mutagenicity assay, V79 hamster cell assay), and clastogenic *in vitro* (CCRF-CEM human lymphoblasts) and *in vivo* (SCE assay in mouse bone marrow).

Carcinogenicity
Studies with cytarabine were not identified. Published data with Ara-C, the active metabolite of cytarabine, did not provide evidence of carcinogenicity. Published data with daunorubicin suggest possible tumorigenicity in rats after a single dose of 5 or 10 mg/kg (0.68 to 1.4 times the RHD based on mg/m^2). The IARC Working Group (IARC 2000) classified daunorubicin in Group 2B (possibly carcinogenic to humans).

Reproductive and developmental toxicity
Cytarabine was embryotoxic in mice and teratogenic in mice and rats when administered during organogenesis. Cytarabine also caused sperm-head abnormalities in mice and impaired spermatogenesis in rats. A single dose of cytarabine in rats, administered on day 14 of gestation, reduced prenatal and postnatal brain size and caused permanent impairment of learning ability. Daunorubicin was embryotoxic and caused fetal malformations when given during the period of organogenesis in rats. Daunorubicin caused testicular atrophy and total aplasia of spermatocytes in the seminiferous tubules in dogs.

Environmental risk assessment (ERA)
Environmental risk assessment has shown that Vyxeos liposomal is not anticipated to have the potential to be persistent, bioaccumulative, or toxic to the environment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Distearoylphosphatidylcholine
Distearoylphosphatidylglycerol
Cholesterol
Copper gluconate
Trolamine (for pH adjustment)
Sucrose

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vials
3 years.

Stability of reconstituted suspension in the vial
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 hours at 2 °C to 8 °C when kept in an upright position.
From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately.
If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Stability of diluted infusion solution
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 hours at 2 °C to 8 °C.

From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately.
If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

The maximum combined storage time for reconstituted product in the vial and reconstituted product diluted into an infusion bag is up to 4 hours at 2 °C to 8 °C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).

Keep the vial in the original carton in order to protect from light. Store in an upright position.

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

50 mL vial (type 1 glass) with a stopper (chlorobutyl rubber), and an overseal (aluminium) containing 44 mg daunorubicin and 100 mg cytarabine.

Each pack contains either 1 vial, 2 vials or 5 vials. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Vyxeos liposomal is a cytotoxic medicinal product. Applicable special handling and disposal procedures should be followed. The product is intended for single use only.

Preparation instructions

- Determine the dose and number of vials of Vyxeos liposomal based on the individual patient's BSA as outlined in section 4.2.
- Remove the appropriate number of vials of Vyxeos liposomal from the refrigerator and equilibrate to the room temperature (15 °C to 30 °C) for 30 minutes.
- Then, reconstitute each vial with 19 mL of sterile water for injections using a 20 mL syringe, and immediately thereafter start a 5-minute timer.
- Carefully swirl the contents of the vial for 5 minutes while gently inverting the vial every 30 seconds.
- Do not heat, vortex, or shake vigorously.
- After reconstitution, let it rest for 15 minutes.
- The reconstituted product should be an opaque, purple, homogeneous dispersion, essentially free from visual particulates.
- If the reconstituted product is not diluted into an infusion bag immediately, store in a refrigerator (2 ºC to 8 ºC) for up to 4 hours.
- Following the storage of reconstituted product in the vial for up to 4 hours at 2 °C to 8 °C in an upright position, the reconstituted product must immediately be diluted into an infusion solution and run for the 90-minute infusion time.
    - Reconstituted product in the vial and reconstituted product which has been diluted into an infusion solution are stable for a maximum combined storage time of up to 4 hours when stored at 2 °C to 8 °C, The 4-hour stability period for the reconstituted product in the vial does not allow for an additional 4-hour stability period after the appropriate dose from the reconstituted vial is diluted into the infusion solution.
    - The 4-hour stability period when reconstituted product diluted into the infusion bag is stored at 2 °C to 8 °C does not include the time required for reconstitution or the 90-minute infusion time.
    - The diluted infusion solution must be immediately infused for the 90-minute infusion time following the up to 4-hour stability period.
- Calculate the volume of reconstituted Vyxeos liposomal required using the following formula: [volume required (mL) = dose of daunorubicin (mg/m^2) x patient's BSA (m^2)/2.2 (mg/mL)]. The concentration of the reconstituted solution is 44 mg/20 mL (2.2 mg/mL) daunorubicin and 100 mg/20 mL (5 mg/mL) cytarabine.
- Gently invert each vial 5 times prior to withdrawing the concentrate for dilution.
- Aseptically withdraw the calculated volume of reconstituted Vyxeos liposomal from the vial(s) with a sterile syringe and transfer it to an infusion bag containing 500 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, or 5% glucose. There may be residual product remaining in the vial. Discard unused portion.

- Gently invert the bag to mix the solution. The dilution of the reconstituted product results in a deep purple, translucent, homogeneous dispersion.
- If the diluted infusion solution is not used immediately, store in a refrigerator (2 °C to 8 °C) for up to 4 hours.
- Gently invert the bag to mix the solution after refrigeration.

Administration instructions
- Do not mix Vyxeos liposomal with, or administer as an infusion with, other medicinal products.
- Administer Vyxeos liposomal by constant intravenous infusion over 90 minutes via an infusion pump through a central venous catheter or a peripherally inserted central catheter. An in-line membrane filter may be used for the intravenous infusion of Vyxeos liposomal, provided the minimum pore diameter of the filter is greater than or equal to 15 µm.
- Flush the line after administration with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

This medicinal product could have potential risk for the environment due to the cytotoxic and antimitotic activities, which could induce possible reproductive effects. All materials used for dilution and administration should be disposed of according to local procedures applicable to the discarding of antineoplastic agents. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements for cytotoxic agents.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1308/001 1 vial
EU/1/18/1308/002 2 vials
EU/1/18/1308/003 5 vials

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 August 2018
Date of latest renewal: 05 June 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

06/2023

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

欧州製品概要

1. 医薬品の名称

Vyxeos リポソーム 44 mg/100 mg 点滴用濃縮液用粉末

2. 定性的及び定量的組成

点滴用濃縮液用粉末の各バイアルにはダウノルビシン 44 mg とシタラビン 100 mg を含む。

溶解後、溶液はリポソーム中に 1：5 の固定されたモル比で、ダウノルビシン 2.2 mg/mL とシタラビン 5 mg/mL を含む。

添加剤の全リストについては、6.1 項を参照。

3. 剤形

点滴用濃縮液用粉末

紫色の凍結乾燥ケーキ状

4. 臨床の詳細

4.1 効能・効果

Vyxeos リポソームは、成人の新規に診断された治療関連急性骨髄性白血病（t-AML）又は骨髄異形成関連変化を伴う AML（AML-MRC）の治療に適応とされる。

4.2 用法・用量

Vyxeosリポソーム治療は、化学療法による治療経験のある医師の監督下で開始され、モニタリングされるべきである。

Vyxeosリポソーム製剤は、ダウノルビシン注射剤及びシタラビン注射剤とは異なる剤形を有し、他のダウノルビシン及び/又はシタラビン含有製剤の代替として使用してはならない（4.4 項参照）。

用法･用量

Vyxeosリポソーム投与は、以下のスケジュールに従って患者の体表面積（BSA）に基づいて行う:

表1: Vyxeosリポソームの投与スケジュール

治療	投与スケジュール
寛解導入療法1サイクル	1、3、5日目にダウノルビシン44 mg/m^{2}及びシタラビン100 mg/m^2
寛解導入療法2サイクル	1、3日目にダウノルビシン44 mg/m^{2}及びシタラビン100 mg/m^2
地固め療法	1、3日目にダウノルビシン29 mg/m^{2}及びシタラビン65 mg/m^2

寛解導入のための推奨投与スケジュール

Vyxeos リポソーム 44 mg/100 mg/m^2 を以下の推奨投与スケジュールで 90 分かけて静脈内投与:

・寛解導入療法の1サイクルとして1、3、5日目に投与する。
・必要であれば、寛解導入療法2サイクルとして1、3日目に投与する。

その後の寛解導入療法は、疾患の進行又は許容できない毒性を示さない患者に実施してもよい。骨髄の正常化には、1 サイクル超の寛解導入療法が必要となることがある。寛解導入療法 1 サイクルからの回復後の骨髄の評価により、さらに寛解導入療法を実施する必要があるかどうかを決定する。治療は、効果が持続する限り、疾患が進行するまで、最大 2 サイクルの寛解導入療法を実施すべきである。

地固め療法の推奨投与スケジュール

地固め療法 1 サイクル目は、最後の寛解導入療法の開始から 5～8 週間後に実施すべきである。

Vyxeos リポソーム 29 mg/65 mg/m^2 を以下の推奨投与スケジュールで 90 分かけて静脈内投与する:
・必要に応じて、その後の地固め療法サイクルは、1、3日目に実施する。

寛解に達し、好中球絶対数（ANC）が 500/μL を超えて回復し、かつ許容できない毒性がなく血小板数が 50,000/μL を超える患者には、地固め療法が推奨される。地固め療法 2 サイクル目は、地固め療法 1 サイクル開始から 5～8 週間以内に疾患の進行又は許容できない毒性がない患者に実施することができる。治療は、効果が持続する限り、疾患が進行するまで、最大 2 サイクルの地固め療法を実施すべきである。

治療中に推奨される用量調節

血液学的反応及び毒性について患者をモニタリングすべきである。

以下に記載したとおり、必要に応じて、投与を遅らせるか、投与を中止すること。

患者は悪心及び嘔吐に対して前投薬されることがある。また、Vyxeosリポソーム療法を開始する前に、抗高尿酸血症療法（例えば、アロプリノール）を考慮すべきである。

過敏症

軽度の過敏症症状（軽度の潮紅、発疹、そう痒症など）に対しては、治療を中止し、バイタルサインのモニタリングを含めて患者を観察すること。症状が消失したら、点滴速度を半減させ、ジフェンヒドラミン（20～25 mg）とデキサメタゾン（10 mg）の静脈内投与を行い、ゆっくりと治療を再開する。

中等度の過敏症症状（例、中等度の発疹、潮紅、軽度の呼吸困難、胸部不快感）の場合は、治療を中止すること。ジフェンヒドラミンの静脈内投与（20～25 mg 又は同等）及びデキサメタゾンの静脈内投与（10 mg）を行うべきである。点滴を再開すべきではない。患者が再治療される場合、Vyxeosリポソームは以前と同じ用量及び速度で、予防薬と共に投与されるべきである。

重度/生命を脅かす過敏症症状（例えば、昇圧療法を必要とする低血圧、血管性浮腫、気管支拡張療法を必要とする呼吸窮迫、全身性蕁麻疹）に対しては、治療を中止すべきである。ジフェンヒドラミン（20～25 mg）及びデキサメタゾン（10 mg）の静脈内投与を行い、適応があればエピネフリン（アドレナリン）又は気管支拡張薬を追加すべきである。注入を再開せず、再治療しないこと。Vyxeosリポソームによる治療は永続的に中止すべきである。症状が消失するまで患者をモニタリングすべきである（4.4 項及び 4.8 項参照）。

心毒性

特に心毒性のリスクが高い患者では、治療開始前に心機能を評価することが推奨される。心筋症の徴候又は症状が発現した患者では、ベネフィットがリスクを上回らない限り、Vyxeosリポソーム療法は中断すべきである（4.4 項参照）。

投与の欠落

計画された通りにVYXEOSが投与されなかった場合には、投与間隔を維持しながら、できるだけ早く投与し、それに応じて投与スケジュールを調整する。

特別な集団

腎機能障害

軽度（クレアチニンクリアランス[CrCL]60 mL/min～89 mL/min、Cockcroft Gault 式[C-G]）、中等度（CrCL 30 mL/min～59 mL/min）又は重度（CrCL<30 mL/min）の腎機能障害患者では、用量調節は必要ない。透析で管理された末期の腎機能障害患者における Vyxeos リポソームの使用経験はない（5.2 項参照）。

肝機能障害

ビリルビン値が 50 μmol/L 以下の患者には用量調節の必要はない。ビリルビン値が 50 μmol/L を超えるような肝機能障害患者における Vyxeos リポソームの使用経験はない。Vyxeos リポソーム製剤は、重度の肝機能障害患者において、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ使用すべきである（4.4 項参照）。

高齢者集団

高齢患者（≧65 歳）では、用量調節は必要ない（5.2 項参照）。

小児集団

適応外として、1-21 歳の再発 AML に対する Vyxeos リポソームについての報告があるが、これらの試験における症例数は限られており、リスクを上回るベネフィットがあるかどうかについては、結論を出すことはできない。

現時点で取得済のデータを 5.1 及び 5.2 項に記載するが、推奨される処方は定まっていない。

投与方法

Vyxeosリポソームは静脈内投与用のみである。筋肉内、髄腔内、皮下経路で投与してはならない。

Vyxeos リポソームは、90 分かけて静脈内投与する。組織壊死のリスクを防止するために、血管外漏出がないよう注意する。

投与前の医薬品の溶解と希釈に関する指示については、6.6 項を参照のこと。

4.3 禁忌

活性物質又は 6.1 項に記載された添加剤に対する重篤な過敏症の既往歴。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

その他のダウノルビシン及び/又はシタラビン含有製剤

Vyxeos リポソーム製剤は、他のダウノルビシン及び/又はシタラビン含有製剤に置換又は代替してはならない。薬物動態パラメータに大きな差があるため、Vyxeosリポソームの推奨用量及びスケジュールは、ダウノルビシン塩酸塩注射液、シタラビン注射液、ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム注射液、及びシタラビンリポソーム注射液の推奨用量及びスケジュールとは異なる。投与ミスを避けるため、投与前に医薬品の名称及び用量を確認すること。

重度の骨髄抑制

治療用量の Vyxeos リポソームを投与した患者で、重度の骨髄抑制（致死的感染症及び出血性イベントを含む）が報告されている。重度の血小板減少症を伴う致死的な中枢神経系（CNS）出血を含む重篤又は致死的な出血性イベントが、Vyxeosリポソームによる治療を受けた患者で発生している。血球数のベースライン評価を行うべきであり、骨髄抑制による臨床的合併症の可能性について、Vyxeosリポソームによる治療中は患者を慎重にモニタリングすべきである。Vyxeos リポソームの血漿中半減期が長いため、ANC 及び血小板の回復までの期間が遷延する可能性があり、さらなるモニタリングが必要である。

予防的な抗感染症薬（抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬を含む）は、ANC が 500/μL 以上に回復するまで、重度の好中球減少症の期間中に投与してもよい。骨髄抑制性合併症が生じた場合には、抗感染症薬、コロニー形成刺激因子、輸血などの適切な支持療法を用いるべきである。血球数は回復するまで定期的にモニタリングすること（4.8 項参照）。

心毒性

心毒性はアントラサイクリン系薬剤の既知のリスクである。アントラサイクリン系薬剤による前治療（ドキソルビシン又はダウノルビシン塩酸塩の推奨最大累積投与量を前治療で受けたことのある患者を含む）、既存の心疾患（心機能障害を含む）、縦隔の放射線療法歴、又は心毒性を有する製剤の併用により、ダウノルビシン誘発性心毒性のリスクが増大する可能性がある。

アントラサイクリンで前治療した 65 例の再発難治性小児 AML 患者における 2 つの単群試験において、Vyxeosリポソームによる寛解導入療法 1 サイクルを実施し、心機能障害（洞性頻脈、QT 延長、駆出率減少を含む）が認められた。小児においてアントラサイクリン/anthracenedione で治療した他のいくつかの長期投与試験において、長期的に潜在的なうっ血性心筋症が起こりうることが示されている（4.8 項参照）。

非リポソーム化ダウノルビシンの累積投与量が 550 mg/m^2 を超えると、治療誘発性うっ血性心不全の発生率が上昇した。この限界累積投与量は、縦隔への放射線療法を受けた患者では低いようである（400 mg/m^2）。Vyxeos リポソームの累積投与量と心毒性のリスクの関係は明らかにされていない。ダウノルビシンの累積曝露量を以下の表に示した。

表2：Vyxeosリポソーム1サイクル当たりのダウノルビシン累積曝露量

治療	ダウノルビシン 1回量	1サイクルあたりの 投与回数	1サイクルあたりのダウノルビシン曝露量
寛解導入療法1サイクル	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
寛解導入療法2サイクル	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
地固め療法の各サイクル	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

特に心毒性増加の危険因子を有する患者では、心電図（ECG）及びマルチゲート放射性核種血管造影（MUGA）スキャン又は心エコー（ECHO）によるベースライン時の心機能評価が推奨される。また、心機能を注意深くモニタリングすべきである。

Vyxeosリポソームによる治療は、治療を開始又は継続することの有益性がリスクを上回らない限り、心機能障害のある患者では中止すべきである（4.5 項及び 4.8 項参照）。

避妊と妊娠

Vyxeosリポソーム製剤の投与中は妊娠を避けるよう患者に指導すべきである。男性患者及び妊娠する可能性のある女性患者は、治療中及び Vyxeos リポソームの最終投与後 6 ヵ月間は、有効な避妊法を使用しなければならない（4.6 項参照）。

過敏症反応

ダウノルビシン及びシタラビンでは、アナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症反応が報告されている。

中等度の過敏症症状（例、中等度の発疹、潮紅、軽度の呼吸困難、胸部不快感）の場合は、治療を中止すること。ジフェンヒドラミンの静脈内投与（20～25 mg 又は同等）及びデキサメタゾンの静脈内投与（10 mg）を行うべきである。点滴を再開すべきではない。患者が再治療される場合、Vyxeosリポソームは以前と同じ用量及び速度で、予防薬と共に投与されるべきである。

重度/生命を脅かす過敏症状（例えば、昇圧療法を必要とする低血圧、血管性浮腫、気管支拡張療法を必要とする呼吸窮迫、全身性蕁麻疹）に対しては、治療を中止すべきである。ジフェンヒドラミン（20～25 mg）及びデキサメタゾン（10 mg）の静脈内投与を行い、適応があればエピネフリン（アドレナリン）又は気管支拡張薬を追加すべきである。点滴を再開せず、再投与させないこと。Vyxeosリポソームによる治療は永続的に中止すべきである。症状が消失するまで患者をモニタリングすべきである（4.2 項及び 4.8 項参照）。

組織壊死

ダウノルビシンは、医薬品の血管外漏出部位の局所組織壊死と関連している。Vyxeosリポソームを用いた臨床試験では、血管外漏出が 1 件発生したが、壊死は観察されなかった。Vyxeosリポソームが投与される場合、医薬品の血管外漏出がないよう注意すべきである。Vyxeosリポソームは静脈内投与のみであり、筋肉内、髄腔内、皮下経路で投与しないこと（4.2 項参照）。

肝機能及び腎機能の評価

肝障害は、ダウノルビシン及びシタラビンに関連する毒性のリスクを増大させる可能性がある。Vyxeosリポソーム投与前及び治療中は定期的に、従来の臨床検査を用いて肝機能を評価することが推奨される。ベースラインの血清ビリルビンが 50 μmol/L を超える患者又は透析で管理された末期の腎疾患の患者では、Vyxeos リポソームを用いた経験はない。Vyxeos リポソーム製剤は、重度の肝機能障害患者において、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ使用すべきである（4.2 項参照）。

臨床検査

Vyxeosリポソームは白血病細胞の急速な崩壊に続発する高尿酸血症を誘発することがある。高尿酸血症が発現した場合には、血中尿酸値をモニタリングし、適切な治療を開始すべきである。

ウィルソン病又はその他の銅関連疾患の既往歴

1 バイアル中にグルコン酸銅 100 mg（銅元素 14 mg に相当）を含有する。Vyxeos リポソームは、ウィルソン病又はその他の銅関連疾患の既往歴のある患者には、ベネフィットがリスクを上回る場合のみ使用すべきである（6.1 項参照）。急性銅中毒の徴候又は症状のある患者では、Vyxeos リポソームの投与を中止する。

免疫抑制作用/感染症に対する感受性増大

化学療法剤により免疫不全状態にある患者に生ワクチン又は弱毒化生ワクチンを投与すると、重篤な感染症又は致死的な感染症を引き起こす可能性がある。生ワクチンによるワクチン接種は、Vyxeosリポソーム療法を受けている患者では避けるべきである。死滅ワクチンや不活化ワクチンを投与してもよいが、そのようなワクチンに対する反応が低下することがある。

消化管粘膜炎及び下痢

強力化学療法に伴って頻繁に生じる消化管粘膜炎及び/又は下痢によって、経口薬の吸収が大きく影響される可能性があることを考慮すべきである。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Vyxeos リポソームを用いた薬物相互作用試験は実施されていない。Vyxeos リポソーム製剤投与におけるダウノルビシン及びシタラビンの全身遊離薬物濃度は、非リポソーム製剤として投与された場合よりもはるかに低いため、相互作用の可能性を低下させると予想される。

心毒性を有する薬剤

心毒性を有する薬剤との併用は、心毒性のリスクを増大させる可能性がある。前治療にドキソルビシンを投与された患者における Vyxeos リポソーム製剤の使用は、心毒性のリスクを増加させる（4.4 項参照）。患者の心機能を綿密にモニターしない限り、Vyxeos リポソームを他の心毒性薬と併用して投与してはならない。

肝毒性を有する薬剤

肝毒性を有する薬剤との併用は、肝機能が低下し、毒性を増強させるおそれがある。ダウノルビシンは肝臓で代謝されるため、併用療法によって誘発される肝機能の変化は、代謝、薬物動態、治療効果、及び/又は Vyxeos リポソームの毒性に影響を及ぼす可能性がある（5.2 項参照）。Vyxeosリポソームを肝毒性を有する薬剤と併用する場合は、肝機能をより頻繁にモニタリングすべきである。

4.6　受胎能・妊娠・授乳

妊娠の可能性がある女性/男女における避妊

妊娠を除外するため、妊娠の可能性がある女性は、Vyxeosリポソームの開始前に妊娠検査を受けるべきである。妊娠可能な女性パートナーをもつ男性患者及び女性患者は、Vyxeosリポソームの治療中及び最終投与後 6 ヵ月間、有効な避妊法を使用すべきである。

妊娠

妊婦における Vyxeos リポソーム製剤の使用に関するデータはない。動物試験の結果とその作用機序に基づくと、治療を必要とする臨床症状を示し、胎児への潜在的なリスクが正当化されない限り、妊娠中は Vyxeos リポソームを使用すべきではない（5.3 項参照）。

妊娠中に医薬品が使用された場合、又は Vyxeos リポソーム製剤の投与を受けている間に患者が妊娠した場合には、胎児に対する潜在的な危険性について患者に知らせるべきである。いずれの場合においても、胎児及び妊娠中に治療を受けた母親から生まれた新生児には、心臓検査及び血球数測定が推奨される。

授乳

Vyxeosリポソームがヒト乳汁中に移行するかは不明である。授乳中の乳児では重篤な有害反応が起こる可能性があるため、女性には Vyxeos リポソーム投与期間中は授乳を中止するよう助言すべきである。

受胎能

動物での知見に基づくと、雄の受胎能は Vyxeos リポソームにより障害を受ける可能性がある（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械操作能力への影響

Vyxeos リポソームは、機械の運転及び操作能力にわずかな影響しか及ぼさない。Vyxeos リポソームの使用で疲労及び浮動性めまいが報告されている。そのため、機械の運転や操作には注意が必要である。

4.8　好ましくない影響

安全性プロファイルの概要

主な副作用は、発疹を含む過敏症（66.9%）、発熱性好中球減少症（63.5%）、浮腫（52.3%）、下痢・大腸炎（49.9%）、粘膜炎（49.9%）、疲労（46.4%）、筋骨格痛（44.5%）、腹痛（36.3%）、食欲減退（33.9%）、咳嗽（33.9%）、頭痛（32.3%）、悪寒（31.2%）、不整脈（30.4%）、発熱（29.6%）、睡眠障害（25.1%）、低血圧（23.7%）

最も重篤で高頻度に発現した副作用は感染症（58.7%）、心毒性（18.7%）、出血（13.1%）であった。

副作用一覧表

副作用は、主要な臨床試験のいずれかで認められた最も高い発現頻度を下表の適切な区分に含めた。

頻度は、非常に高頻度（≧1/10）、高頻度（≧1/100～<1/10）、低頻度（≧1/1,000～<1/100）、まれ（≧1/10,000～<1/1,000）、不明（入手可能なデータから推定できない）と定義される。

各頻度グループ内では、副作用は重篤度の低い順に示す。グレード 3～5 の副作用の分類については、NCI から NCI CTCAE の包括的な一覧表を入手することができる。毒性は軽度（グレード 1）、中等度（グレード 2）、重度（グレード 3）、又は生命を脅かす程度（グレード 4）に grading し、器官系に応じた特定のパラメータを用いる。死亡（グレード 5）は、死亡を示す基準の一部に用いられている。

表3：Vyxeosリポソーム投与患者を対象とした臨床試験で報告された副作用（n=375）

器官別大分類	副作用/頻度（%）	グレード3～5の副作用/発現頻度（%）
感染症および寄生虫症	非常に高頻度 感染（78.1）	非常に高頻度 感染（58.7）
血液およびリンパ系障害	非常に高頻度 発熱性好中球減少症（63.5） 高頻度 血小板減少症（4.5） 好中球減少症（3.7） 貧血（3.2）	非常に高頻度 発熱性好中球減少症（62.4） 高頻度 血小板減少症（3.7） 好中球減少症（3.5） 貧血（2.1）
免疫系障害	非常に高頻度 過敏症（発疹を含む）（66.9）	高頻度 過敏症（発疹を含む）（9.1）
代謝および栄養障害	高頻度 腫瘍崩壊症候群（7.5）	高頻度 腫瘍崩壊症候群（2.7）
精神障害	非常に高頻度 睡眠障害（25.1） 不安（17.3） 譫妄（15.5）	高頻度 譫妄（2.4） 低頻度 睡眠障害（0.5）
神経系障害	非常に高頻度 頭痛（32.3） 浮動性めまい（23.2）	高頻度頭痛（1.1） 低頻度 浮動性めまい（0.8）

眼障害	非常に高頻度 視力障害（10.4）	低頻度 視力障害（0.3）
心臓障害	非常に高頻度 心毒性（72） 不整脈[a]（30.4） 胸痛（17.6）	非常に高頻度 心毒性（18.7） 高頻度 不整脈[a]（4.3） 胸痛（1.9）
血管障害	非常に高頻度 出血（69.1） 低血圧（23.7） 高血圧（17.3）	非常に高頻度 出血（13.1） 高頻度 高血圧（6.9） 低血圧（4.5）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	非常に高頻度 呼吸困難（36.5） 咳嗽（33.9） 胸水（13.9）	非常に高頻度 呼吸困難（13.1） 低頻度 胸水（0.8）
胃腸障害	非常に高頻度 悪心（51.7） 下痢/大腸炎（49.9） 粘膜炎（49.9） 便秘（42.7） 腹痛（36.3） 食欲減退（33.9） 嘔吐（27.7） 高頻度 消化不良（9.6）	高頻度 下痢/大腸炎（6.1） 腹痛（2.9） 粘膜炎（2.1） 食欲減退（1.6） 便秘（1.1） 悪心（1.1） 低頻度 消化不良（0.5） 嘔吐（0.3）
皮膚および皮下組織障害	非常に高頻度 そう痒症（17.3） 多汗症（10.1） 高頻度 寝汗（8.3） 脱毛症（3.2） 低頻度 手掌・足底発赤知覚不全症候群（0.8）	低頻度 多汗症（0.3）
筋骨格系および結合組織障害	非常に高頻度 筋骨格痛（44.5）	高頻度 筋骨格痛（5.1）
腎および尿路障害	非常に高頻度 腎機能不全（10.4）	高頻度 腎機能不全（6.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	非常に高頻度 浮腫（52.3） 疲労（46.4） 悪寒（31.2） 発熱（29.6）	非常に高頻度 疲労（10.4） 高頻度 発熱（3.2） 浮腫（2.7） 低頻度 悪寒（0.3）

a 不整脈の用語には、心房細動、徐脈が含まれ、最も高頻度に報告された不整脈は、頻脈であった。

選択された副作用の内容

感染症

Vyxeosリポソームによる好中球減少症のため、様々なタイプの感染症が非常に一般的な副作用であった。肺炎、敗血症及び菌血症は、臨床試験対象集団において最も高頻度に認められた重篤な感染性副作用であった。感染症の発現率は 78.1%、非重篤な感染症の発現率は 73.1%、重篤な感染症の発現率は 28.5%、中止に至った感染症の発現率は 0.5%であった。致死的感染症の発現率は 6.9%であった。致死的な感染症は敗血症及び肺炎であった（4.4 項参照）。

出血

Vyxeosリポソームによる血小板減少症のため、臨床試験では様々な出血性イベントが認められた。最も頻度の高かった出血性事象は鼻出血であり、これらの大部分は非重篤であった（29.1%）。出血性イベントの発現率は 69.1%、非重篤な出血性イベントの発現率は 67.2%、重篤な出血性イベントの発現率は 5.6%、中止に至った出血性イベントの発現は認められなかった。致死的な出血性イベントの発現率は2.1%であった。致死的な中枢神経系（CNS）出血を含む重篤又は致死的な出血性イベントは、Vyxeosリポソームによる治療を受けた患者にみられる重度の血小板減少症に関連していた（4.4 項参照）。

心毒性

Vyxeos リポソームの臨床試験で心毒性が認められた。最も多く報告された重篤な副作用は、駆出率減少及びうっ血性心不全であった。心毒性はアントラサイクリン系薬剤の既知のリスクである。心毒性イベントの全発現率は 72.0%、非重篤な心毒性イベントの発現率は 68.5%、重篤な心毒性イベントの発現率は 9.1%、中止に至った心毒性イベントの発現率は 0.5%であった。致死的な心毒性イベントの発現率は 0.5%であった。致死的な心毒性イベントとして心停止が報告され、この患者で認められた血小板減少症及び好中球減少症が心停止の一因であった（4.4 項参照）。

過敏症

Vyxeosリポソーム臨床試験では、過敏症反応は非常に高頻度であった。最も多く報告された過敏症の副作用は発疹であり、これらの大部分は非重篤であった（38.9%）。すべての過敏症イベントの発現率は66.9%、非重篤な過敏症イベントの発現率は66.4%であり、そのうち38.9%は発疹であった。重篤な過敏症イベントの発現率は 1.1%、中止に至った過敏症イベント及び致死的な過敏症イベントは認められなかった（4.4 項参照）。

小児集団

AAML1421 試験における小児の再発 AML 患者 38 例の Vyxeos リポソームの安全性プロファイルは、Vyxeos リポソームで新規治療をうけた成人 AML 患者で観察されたプロファイルと類似した（4.2 項参照）。しかしながら、AAML1421 試験の小児患者で認められた有害事象は、斑状丘疹状皮疹（47.4%）、心電図 QT 延長（28.9%）心毒性の早期発現（LVEF の>10%減少、最終 LVEF＜50%で定義：21.0%）、重度の低カリウム血症（13.2%）、高血糖（7.9%）及び ALT 増加（7.9%）のように、成人で認められたものとは異なる、あるいはより重症であった（相互試験比較の限界がある）。高血圧は小児患者の 18.2%で認められた。

試験期間が 26 ヵ月を超える小児の長期安全性データは入手できない。したがって、生涯最大累積投与量を超えるアントラサイクリン用量を使用した場合の長期心毒性を含む、Vyxeosリポソームの長期心毒性に対処するための小児安全性データはない。また、成長や成熟に対するVyxeos リポソーム投与による影響のデータもない。

<u>疑われる副作用の報告</u>

医薬品の承認後に疑われる副作用を報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、副作用の疑いがある場合には、付録 V に記載された国の報告制度を通じて報告することが求められる。

4.9 過量投与

患者の過量投与の管理については、経験がない。過量投与が起こった場合、Vyxeosリポソームによる副作用の増悪が予想されるため、患者が回復するまで支持療法（抗感染症薬、血液及び血小板輸血、コロニー刺激因子、必要に応じて集中治療を含む）を行うべきである。心毒性の徴候がないか注意深く経時的に患者を観察し、臨床的に必要に応じて適切な支持療法を行う。

5. 薬理学的性質

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：他の抗腫瘍薬、抗腫瘍薬の併用、シタラビン及びダウノルビシン、ATC コード: L01XY01。

作用機序

Vyxeos リポソーム製剤は、ダウノルビシンとシタラビンが 1:5 の一定のモル比で配合されたリポソーム製剤である。1：5 のモル比は、*in vitro* 及び *in vivo* で AML に対する相乗的な抗腫瘍効果を最大化することが示されている。

ダウノルビシンは有糸分裂阻害作用及び殺細胞作用を有しており、これらは DNA との複合体形成によるトポイソメラーゼ II 活性及び DNA ポリメラーゼ活性の阻害、、遺伝子発現調節への影響、DNA 傷害性フリーラジカルの産生を介する。

シタラビンは細胞周期依存的な抗腫瘍薬であり、細胞分裂の S 期にのみ作用する。細胞内でシタラビンは活性代謝物であるシタラビン-5-三リン酸（ara-CTP）に代謝される。作用機序は完全には解明されていないが、ara-CTP は主として DNA 合成阻害を介して作用すると考えられる。また、DNA 及び RNA への取り込みもシタラビンの細胞毒性に関与している可能性がある。シタラビンは、哺乳動物細胞の増殖に対して細胞毒性を示す。

Vyxeosリポソームは、静脈内注入後に長い血漿中半減期を示し、血漿中のダウノルビシン及びシタラビンの99%以上がリポソーム内に封入されたままである。Vyxeosリポソームにより、白血病細胞においてダウノルビシンとシタラビンが相乗的な作用が長期間に亘り発揮される。動物におけるデータに基づくと、Vyxeosリポソームは、骨髄に蓄積し、高濃度を維持する。骨髄中では能動的な取り込み機構によってリポソームのまま白血病細胞に優先的に取り込まれる。白血病マウスでは、多くのリポソームが正常な骨髄細胞よりも白血病細胞に取り込まれる。その後、Vyxeosリポソームは分解を受けて細胞内でダウノルビシン及びシタラビンを放出し、相乗的な抗腫瘍効果を発揮する。

臨床的有効性及び安全性に関する資料

成人の新規に診断された AML の治療における Vyxeos リポソーム製剤の有効性を、1 件の比較対照臨床試験（301 試験）で、小児の再発 AML の治療における Vyxeos リポソーム製剤の有効性を、1 件の臨床試験（AAML1421 試験）で評価した。

未治療の高リスクAML患者を対象とした試験301

301 試験は、60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者 309 例を対象として、シタラビンとダウノルビシンの標準併用療法（7+3 療法）と比較し、Vyxeos リポソーム療法の優越性を評価した第 III 相ランダム化多施設共同、非盲検、並行群間比較試験であった。治療関連 AML（t-AML）、AML 移行前に MDS 又は CMMoL の既往歴が確認された骨髄異形成症候群 AML（MDS AML）及び慢性骨髄単球性白血病 AML（CMMoL AML）、及び骨髄異形成に特徴的な核型変化（2008 年の WHO 基準による）を伴う *de novo* AML 患者を本試験に組み入れた。

本試験には、1）寛解導入療法を最大 2 サイクル、地固め療法を最大 2 サイクル受けた治療期、2）最終寛解導入療法又は地固め療法の 30 日後に開始し、ランダム化から最長 5 年間継続したフォローアップ期の 2 つの段階が含まれた。患者が受けた寛解導入療法及び地固め療法の

回数は、完全寛解（CR）又は血球数の回復が不完全な完全寛解（CRi）に依存し、これは骨髄評価によって確認された。臨床試験のみでは、Vyxeos リポソーム 100 units/m^2/日（44 mg/100 mg/m^2 に相当）を寛解導入療法 1 サイクルでは 1、3、5 日目に、寛解導入療法 2 サイクルを必要とする患者では 1、3 日目に 90 分かけて静脈内投与した。寛解導入療法 1 サイクルで CR 又は CRi に達しなかった患者には寛解導入療法 2 サイクルが強く推奨され、芽球割合の 50%を超える低下を達成した患者には必須であった。造血幹細胞移植（HSCT）による寛解後療法は、地固め療法の代わりとしても、また地固め療法後でも実施が許可された。地固め療法のサイクルについては、臨床試験のみで、Vyxeos リポソーム用量を 1、3 日目に 65 units/m^2/日（29 mg/65 mg/m^2 に相当）に減量した。7+3 群では、寛解導入療法 1 サイクルとして 1～7 日目にシタラビン 100 mg/m^2/日を持続注入、1、2、3 日目にダウノルビシン 60 mg/m^2/日を投与し、寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法としてシタラビンを 1～5 日目に投与し、1、2 日目にダウノルビシンを投与した。

Vyxeos リポソーム群には 153 例、7+3 群には 156 例が無作為に割り付けられた。ランダム化された患者の年齢中央値は 68 歳（60～75 歳）、61%は男性、88%は ECOG のパフォーマンスステータスが 0～1 であった。ベースライン時に t-AML が 20%、先行する血液疾患を伴う AML が 54%、骨髄異形成関連の細胞遺伝学的異常を伴う *de novo* AML が 25%、MDS に対するメチル化阻害薬による治療歴がある AML が 34%、予後不良な核型をもつ AML が 54%であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、試験群間で概ね均衡していた。FLT3 変異は検査を受けた患者の 15%（43/279）で同定され、NPM1 変異は検査を受けた患者の 9%（25/283）で同定された。

主要エンドポイントは、無作為割付け日から死因を問わず死亡までの全生存期間とした。Vyxeos リポソームは対照薬 7+3 の治療レジメンと比較して ITT 集団における全生存期間の優位性を示した（図 1）。Vyxeos リポソーム治療群の全生存期間中央値は 9.56 ヵ月であったのに対し、7+3 治療群では 5.95 ヵ月であった（ハザード比=0.69、95% CI = 0.52、0.90、両側ログランク検定 p = 0.005）。

全体に対する HSCT 実施率は、Vyxeos リポソーム群で 34%（52/153）、対照群で 25%（39/156）であった。

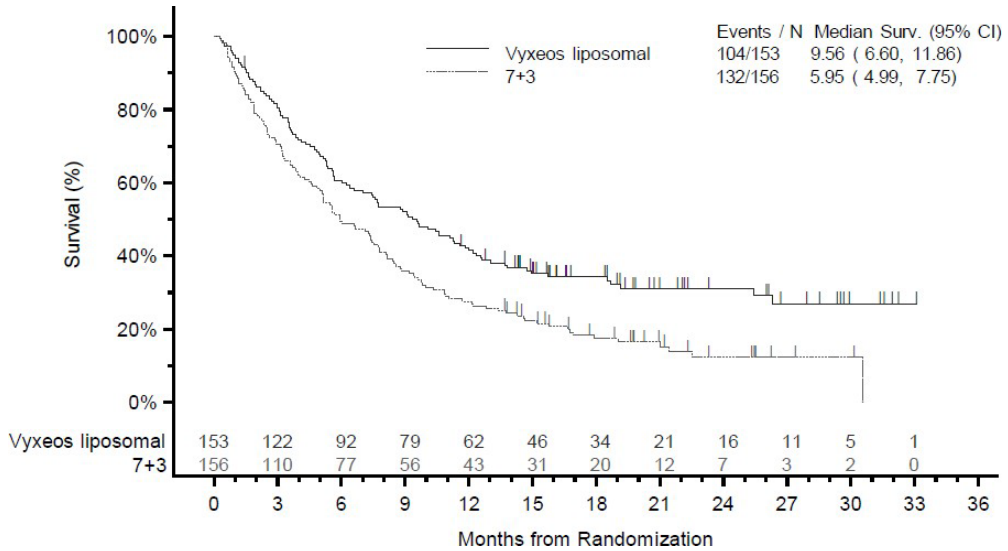


図1:　ITT集団の全生存期間のKaplan-Meier曲線

表4:　301試験の有効性の結果

	Vyxeosリポソーム N=153	7+3 N=156
全生存期間		
生存期間中央値、月（95% CI）	9.56（6.60, 11.86）	5.95（4.99, 7.75）
ハザード比（95%信頼区間）	0.69 （0.52, 0.90）	
p値（両側）[a]	0.005	
無イベント生存期間		
生存期間中央値、月（95% CI）	2.53（2.07, 4.99）	1.31（1.08, 1.64）
ハザード比（95%信頼区間）	0.74 （0.58, 0.96）	
p値（両側）[a]	0.021	
寛解率		
CR、n（%）	57（37）	40（26）
オッズ比（95% CI）	1.69 （1.03, 2.78）	
p値（両側）[b]	0.040	
CR + CRi、n（%）	73（48）	52（33）
オッズ比（95% CI）	1.77（1.11, 2.81）	
p値（両側）[b]	0.016	

略語: CI = 信頼区間、CR = 完全寛解、CRi = 血球数の回復が不完全な寛解
a 年齢及びAMLサブタイプによって層別化した層別ログランク検定によるp値
b 年齢及びAMLサブタイプによって層別化したCochran-Mantel-Haenszel層別検定のp値

60 ヵ月フォローアップ

60 ヵ月全生存率は、Vyxeos リポソーム群（18%）の方が 7+3 治療群（8%）より高く、ハザード比は 0.70、95% CI= 0.55、0.91 であった。

小児集団

再発AML

38 例の小児及び若年成人（1～21 歳）初回再発 AML を対象とし、Vyxeos リポソームの安全性と有効性を評価するための P1/2 試験（AAML1421）において、Vyxeos リポソームの有効性が検討された。

治験薬による治療は、寛解導入療法1サイクルとしてVyxeosリポソーム（59 mg/135 mg/m^2）を 1、3、5 日目に 90 分かけて静脈内投与し、その後フルダラビン、シタラビン及び G-CSF（FLAG）を 2 サイクル目に投与した。患者の年齢中央値は、11 歳（1-21 歳）であった。8 例（21%）は 18～21 歳であった。450 mg/m^2 を超えるダウノルビシン換算量を投与された患者は試験から除外された。主要評価項目は、Vyxeos リポソーム（1 サイクル）投与後 FLAG（2 サイクル）治療後の総寛解率（CR 又は CRp）であった。

総寛解率は 68%（90% Clopper-Pearson CI 53% ～80%）であった。1 サイクル後、16 例（43%）の患者が、 CR 又は CRp を達成し、14 例（38%）の患者が CR を達成した。また、データが取得可能であった 7 例の患者において、CR 持続期間中央値は 284 日であった。

5.2 薬物動態学的特性

1、3、5 日目に Vyxeos リポソームとしてダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2 を 90 分かけて静脈内投与した成人患者を対象に、投与したダウノルビシン及びシタラビンの薬物動態を検討した。各薬剤の薬物動態は、総血漿中濃度（すなわち、リポソームに内包された状態の薬剤と遊離体として存在する薬剤の合計）に基づき算出した。5 日目投与後のダウノルビシンの最高血漿中濃度（C_{max}）の平均（%変動係数[CV]）は 26.0（32.7%）μg/mL、シタラビンは 62.2（33.7%）μg/mL であった。ダウノルビシンの 1 回の投与間隔における曲線下面積（AUC）の平均値（%CV）は 637（38.4%）μg･h/mL であり、シタラビンは 1900（44.3%）μg･

h/mL であった。

ダウノルビシンとシタラビンを Vyxeos リポソームとして投与すると、リポソームがそれらの組織分布と消失速度を支配すると考えられる。従って、非リポソーム製剤として投与した場合、ダウノルビシンとシタラビンのクリアランス（CL）、分布容積（V）、及び消失半減期（$t_{1/2}$）は著しく異なるが、Vyxeos リポソームとして投与した場合にはダウノルビシンとシタラビンは類似の薬物動態パラメータを示す。

蓄積率はダウノルビシンで 1.3、シタラビンで 1.4 であった。反復投与による血漿中濃度の明らかな変動は認められず、1.3 mg/3 mg/m^2～59 mg/134 mg/m^2（承認された推奨用量の 0.03～1.3 倍）の投与量範囲において曝露の線形性も認められた。

分布

ダウノルビシンの分布容積（%CV）は 6.6 L（36.8%）、シタラビンは 7.1 L（49.2%）であった。血漿蛋白結合は評価しなかった。

代謝及び生体内変換

非リポソーム製剤のダウノルビシン及びシタラビンと同様に、Vyxeos リポソームから放出された後のダウノルビシン及びシタラビンはいずれも体内で大部分が代謝される。ダウノルビシンは、大部分が肝臓及び肝臓以外のアルド-ケトレダクターゼ及びカルボニルレダクターゼによって活性代謝物であるダウノルビシノールに代謝される。シタラビンはシチジンデアミナーゼによって不活性代謝物である 1-β-D-アラビノフラノシルウラシル（AraU）に代謝される。非リポソーム製剤のダウノルビシン及びシタラビンが投与後速やかに代謝されるのとは異なり、Vyxeos リポソームとして投与されたダウノルビシン及びシタラビンは遊離体としてリポソームに封入されたままである。Vyxeos リポソーム 100 units/m^2（ダウノルビシン 44 mg/m^{2}及びシタラビン 100 mg/m^{2}に相当）を 1、3、5 日目に投与された患者 13～26 例から得られた血漿中濃度-時間プロファイルによると、平均 AUC_{last} の代謝物:未変化体の比は、ダウノルビシノール:ダウノルビシン及び AraU:シタラビンでそれぞれ 1.79%及び 3.22%であり、これは一般的に報告されている非リポソーム製剤の比（ダウノルビシノール:ダウノルビシンで約 40～60%、AraU:シタラビンで約 80%）よりも低かった。Vyxeos リポソーム投与後の代謝物の比率が低いことは、循環血中のダウノルビシン及びシタラビンの大部分が Vyxeos リポソーム内に封入されたままであり、代謝酵素による影響を受けないことを示している。

消失

Vyxeos リポソームは、ダウノルビシンについては 31.5 時間（28.5%）、シタラビンについては 40.4 時間（24.2%）の長い半減期（%CV）を示し、血漿中では 99%以上のダウノルビシン及びシタラビンがリポソーム内に封入されたまま存在する。クリアランス（%CV）はダウノルビシンで 0.16 L/h（53.3%）、シタラビンで 0.13 L/h（60.2%）である。

ダウノルビシン及びダウノルビシノールの尿中排泄はダウノルビシン投与量の 9%を占め、シタラビン及び AraU の尿中排泄はシタラビン投与量の 71%を占める。

特別な集団

Population PK 解析によると、年齢（1～81 歳）、性別、人種、体重、肥満度指数、白血球数は、ダウノルビシン又はシタラビンのクリアランス及び分布容積のパラメータに臨床的に重要な影響を及ぼさない。

小児集団

59 mg/135 mg/m^2 投与後の小児患者において、用量で補正した総ダウノルビシン及び総シタラビンの平均曝露量は成人における 44 mg/100 mg/m^2 投与時と同様であった。

高齢者集団

85 歳を超える患者における Vyxeos リポソームの薬物動態はまだ評価されておらず、データがない。

肝機能障害

総ダウノルビシン及びシタラビンの薬物動態は、ビリルビンが 50 μmol/L 以下の患者では変化しなかった。ビリルビンが 50 μmol/L を超える患者における薬物動態は不明である。

腎機能障害

中等度～重度腎機能障害患者に対する Vyxeos リポソームの薬物動態への影響を評価するための臨床試験及び軽度～中等度の腎機能障害を有する患者に対する Vyxeos リポソームの臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づくと、ベースライン時に腎機能が正常であった患者と比べ、投与開始前に軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者において、ダウノルビシン又はシタラビンのクリアランスに有意差は認められなかった。透析で管理された末期腎疾患において、Vyxeosリポソーム製剤として投与されたダウノルビシン及びシタラビンの薬物動態に及ぼす潜在的な影響は不明である（4.2 項参照）。

5.3　非臨床安全性データ

Vyxeosリポソームの反復投与毒性は、ラットとイヌを用いた 2 サイクル静脈内投与毒性試験及び 28 日間回復性試験で試験された。Vyxeos リポソームの有害作用は、試験した全用量群（全身曝露量に基づくと、安全域は低い～なし）で、主に胃腸毒性及び血液毒性の所見が認められ、非リポソーム製剤であるダウノルビシン及び/又はシタラビンで知られているものと概ね一致していた。これらの試験には中枢神経系（CNS）及び心血管系パラメータの評価が含まれていたが、発現率及び死亡率を考慮すると、Vyxeosリポソームの安全性薬理の総合評価は情報が不十分であった。

遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性試験は Vyxeos リポソームを用いて実施されていないが、単剤それぞれについては試験が実施されている。

遺伝毒性

シタラビンや活性代謝物 Ara-C は変異原性（細菌を用いた変異原性試験）を示し、*in vitro*（ヒト白血球を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換（SCE）試験）及び *in vivo*（げっ歯類を用いた染色体異常試験及び SCE 試験）において染色体異常を誘発した。またシタラビンは、*in vitro* でハムスター胚細胞やラット H43 細胞の形質転換を引き起こし、減数分裂細胞の染色体異常を誘発した。

ダウノルビシンは変異原性（細菌を用いた変異原性試験、V79 ハムスター細胞を用いた試験）を示し、*in vitro*（CCRF-CEM ヒトリンパ芽球細胞を用いた試験）及び *in vivo*（マウス骨髄を用いた SCE 試験）において染色体異常を誘発した。

発がん性

シタラビンを用いた研究は、確認されていない。シタラビンの活性代謝物 Ara-C による公表データでは、発がん性のエビデンスは示されていない。ダウノルビシンによる公表データでは、5 又は 10 mg/kg（体表面積換算でヒト推奨用量の 0.68 から 1.4 倍）を単回投与したラットにおいて腫瘍形成が示されている。.IARC Working Group（IARC 2000）は、ダウノルビシンを Group 2B（ヒトにおいて発がん性の可能性がある）に分類した。

生殖発生毒性試験

シタラビンを器官形成期に投与したとき、マウスにおいて胚毒性が、マウス及びラットにお

いて催奇形性が認められた。また、シタラビンは、マウスにおいて精子頭部異常を、ラットにおいて精子形成障害を引き起こした。妊娠 14 日齢のラットにシタラビンを単回投与したときと、出生前及び出生後の脳重量が減少し、学習能力の永続的な低下が認められた。ダウノルビシンは胚毒性を示し、器官形成期のラットに投与したとき、胎児奇形が観察された。また、ダウノルビシンをイヌに投与したとき、精巣の萎縮及び精細管における精母細胞の全無形成が認められた。

環境リスクアセスメント（ERA）

環境リスクアセスメントにより、Vyxeosリポソームが環境に対して難分解性、生物蓄積性、又は環境に対する毒性を有する可能性はないと予想されている。

6. 医薬品の詳細

6.1 添加剤一覧

ジステアリルホスファチジルコリン
ジステロールホスファチジルグリセロール
コレステロール
グルコン酸銅
トロラミン（pH調整用）
スクロース

6.2 配合禁忌

本医薬品は、第 6.6 項に記載されているものを除き、他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

未開封バイアル

3 年

溶解後のバイアル中の懸濁液の安定性

バイアルが直立した状態での化学的及び物理的な使用中の安定性は、2～8℃で 4 時間持続することが実証されている。

微生物学的観点から、開封/溶解/希釈の方法が微生物汚染のリスクを排除しない限り、製品は直ちに使用されるべきである。

すぐに使用しない場合は、使用中の保管時間と保管条件はユーザーの責任である。

希釈注入液の安定性

2～8℃で 4 時間、化学的及び物理的安定性が実証されている。

微生物学的観点から、開封/溶解/希釈の方法が微生物汚染のリスクを排除しない限り、製品は直ちに使用されるべきである。

すぐに使用しない場合は、使用中の保管時間と保管条件はユーザーの責任である。

バイアル中で溶解した製品と、輸液バッグ中に希釈した製品の最大保存時間は合計で、2～8℃で 4 時間までである。

6.4 保管上の特別な注意事項

冷蔵庫（2～8℃）に保存する。

光を遮断するため、バイアルは元のカートンに入れておく。直立した状態で保管する。医薬品の溶解及び希釈後の保存条件については、6.3 項を参照のこと。

6.5　容器の性質及び内容物

オーバーシール（アルミニウム）されたストッパー（クロロブチルゴム）付き 50 mL バイアル（1 型ガラス）に、ダウノルビシン 44 mg とシタラビン 100 mg を含む。

各パックには、1 バイアル、2 バイアル又は 5 バイアルのいずれかが入っている。すべてのパックサイズが市販されているわけではない。

6.6　廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意事項

Vyxeos リポソームは細胞毒性医薬品である。適切な取扱い及び廃棄手順に従うこと。本製品は、単回使用のみを目的としている。

<u>準備手順</u>

- 4.2項で概説したように、個々の患者のBSAに基づいてVyxeosリポソームの用量とバイアル数を決定する。
- 適切なバイアル数のVyxeosリポソームを冷蔵庫から取り出し、室温（15℃～30℃）にて30分間平衡化する。
- その後、20 mL注射器を用いて各バイアルに注射用水19 mLを加えて溶解し、直ちに5分間のタイマーを開始する。
- バイアルを30秒毎に穏やかに反転させながら、バイアルの内容物を注意深く5分間混和する。
- 加熱、ボルテックス、激しく振とうしないこと。
- 溶解後、15分間静置する。
- 溶解後の製剤は、目視可能な微粒子を含まない、不透明で紫色の均一な分散液でなければならない。
- 直ちに輸液バッグで希釈しない場合は、冷蔵庫（2～8℃）で最長4時間保存する。
- 直立位で2～8℃にて最長4時間バイアル内で保管した後、直ちに溶解した製剤を輸液中に希釈し、90分間の輸液を開始しなければならない。
    - バイアル中の調製済み製品及び注入溶液に希釈された調製済み製品は、2℃～8℃で保存した場合、最大合計保存時間が4時間まで安定である。溶解した製品のバイアル内での4時間の保管期間に加え、溶解したバイアルから適切な用量を注入溶液に希釈した後更に4時間の保管期間を追加することはできない。
    - 輸液バッグに希釈した溶解後の製剤を2～8℃で保存した場合の4時間の安定な保管期間は、溶解に要する時間及び90分の輸液時間を含まない。
    - 希釈した輸液は、最大4時間の保管の後、直ちに90分間の輸液を行う。
- 必要量（mL）＝ダウノルビシンの用量（mg/m^2）×患者のBSA（m^2）/2.2（mg/mL）を用いて、Vyxeosリポソームの溶解液の必要量を計算する。溶解液の濃度はダウノルビシン44 mg/20 mL（2.2 mg/mL）及びシタラビン100 mg/20 mL（5 mg/mL）である。
- 希釈用濃縮液を取り出す前に、各バイアルを5回穏やかに転倒混和する。
- 算出したVyxeosリポソームの溶解液を滅菌シリンジでバイアルから無菌的に取り出し、注射用塩化ナトリウム9 mg/mL（0.9%）溶液500 mL又は5%ブドウ糖を入れた輸液バッグに移す。バイアル内に溶液が残留する可能性があるが、未使用部分は廃棄すること。
- 輸液バッグを静かに反転させ、溶液を混合する。溶解した製品を希釈すると、濃紫色、半透明、均一な溶液が得られる。
- 希釈した輸液を直ちに使用しない場合は、冷蔵庫（2～8℃）で4時間まで保存する。
- 冷蔵後、バッグを静かに反転させて溶液を混合する。

管理手順

- Vyxeosリポソーム製剤を他の医薬品と混合したり、点滴投与したりしないこと。
- 中心静脈カテーテル又は末梢から挿入した中心静脈カテーテル及び輸液ポンプを介して、90分かけてVyxeosリポソームを持続静脈内投与する。フィルターの最小孔径が15 μm以上であれば、Vyxeosリポソームの静脈内投与にインラインメンブレンフィルターを使用してもよい。
- 注射用塩化ナトリウム9 mg/mL （0.9%）で投与後のラインを洗い流す。

本医薬品は、細胞毒性及び抗有糸分裂作用により環境に対する潜在的なリスクを有し、生殖発生への影響を引き起こす可能性がある。希釈及び投与に使用した全ての物は、抗腫瘍薬の廃棄に適用される地域の手順に従って廃棄すべきである。未使用の医薬品又は廃棄物は、地域の細胞毒性薬剤の要件に従って処分すること。

7. 製造販売業者

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Ireland

8. 製造販売承認番号

EU/1/18/1308/001 1 バイアル
EU/1/18/1308/002 2バイアル
EU/1/18/1308/003 5バイアル

9. 初回承認日/改定日

初回承認日:2018 年 8 月 23 日

最終改定日：2023 年 6 月 5 日

10. テキストの改訂日

2023 年 6 月

本医薬品に関する詳細は、欧州医薬品審査庁の http://www.ema.europa.eu のウェブサイトをご覧ください。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use VYXEOS safely and effectively. See full prescribing information for VYXEOS.

VYXEOS® (daunorubicin and cytarabine) liposome for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2017

WARNING: DO NOT INTERCHANGE WITH OTHER DAUNORUBICIN AND/OR CYTARABINE-CONTAINING PRODUCTS

See full prescribing information for complete boxed warning.

VYXEOS has different dosage recommendations than daunorubicin hydrochloride injection, cytarabine injection, daunorubicin citrate liposome injection, and cytarabine liposome injection. Verify drug name and dose prior to preparation and administration to avoid dosing errors (5.1).

----------INDICATIONS AND USAGE----------

VYXEOS is a liposomal combination of daunorubicin, an anthracycline topoisomerase inhibitor, and cytarabine, a nucleoside metabolic inhibitor, that is indicated for the treatment of newly-diagnosed therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC) in adults and pediatric patients 1 year and older. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Induction: VYXEOS (daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2) liposome via intravenous infusion over 90 minutes on days 1, 3, and 5 and on days 1 and 3 for subsequent cycles of induction, if needed. (2.1)
Consolidation: VYXEOS (daunorubicin 29 mg/m^2 and cytarabine 65 mg/m^2) liposome via intravenous infusion over 90 minutes on days 1 and 3. (2.1)
See Full Prescribing Information for instructions on preparation and administration. (2.3, 2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

For injection: 44 mg daunorubicin and 100 mg cytarabine encapsulated in liposomes as a lyophilized cake in a single-dose vial for reconstitution. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

History of serious hypersensitivity to daunorubicin, cytarabine or any component of the formulation. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

Hemorrhage: Serious or fatal hemorrhagic events with associated prolonged thrombocytopenia have occurred with VYXEOS. Monitor blood counts regularly until recovery. (5.2)
Cardiotoxicity: VYXEOS treatment is not recommended in patients with cardiac function that is less than normal. Discontinue VYXEOS in patients with impaired cardiac function unless the benefit of continuing treatment outweighs the risk. (2.2, 5.3)
Hypersensitivity: If severe or life-threatening hypersensitivity reaction occurs, discontinue VYXEOS, treat according to standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve. (2.2, 5.4)
Tissue Necrosis: Daunorubicin has been associated with local tissue necrosis at the site of drug extravasation. Confirm intravenous access before administration. (5.6)
Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.7, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (incidence ≥ 25%) are hemorrhagic events, febrile neutropenia, rash, edema, nausea, mucositis, diarrhea, constipation, musculoskeletal pain, fatigue, abdominal pain, dyspnea, headache, cough, decreased appetite, arrhythmia, pneumonia, bacteremia, chills, sleep disorders, and vomiting. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Jazz Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-520-5568 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------

Monitor cardiac function more frequently when coadministered with cardiotoxic agents. (7.1)
Monitor hepatic function more frequently when coadministered with hepatotoxic agents. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 9/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: DO NOT INTERCHANGE WITH OTHER DAUNORUBICIN AND/OR CYTARABINE-CONTAINING PRODUCTS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Dosage Modification
2.3 Preparation and Handling Instructions
2.4 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Do Not Interchange With Other Daunorubicin And/Or Cytarabine-Containing Products
5.2 Hemorrhage
5.3 Cardiotoxicity
5.4 Hypersensitivity Reactions
5.5 Copper Overload
5.6 Tissue Necrosis
5.7 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Cardiotoxic Agents
7.2 Hepatotoxic Agents
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: DO NOT INTERCHANGE WITH OTHER DAUNORUBICIN AND/OR CYTARABINE-CONTAINING PRODUCTS

VYXEOS has different dosage recommendations than daunorubicin hydrochloride injection, cytarabine injection, daunorubicin citrate liposome injection, and cytarabine liposome injection. Verify drug name and dose prior to preparation and administration to avoid dosing errors *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

INDICATIONS AND USAGE

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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

A full VYXEOS course consists of 1-2 cycles of Induction and up to 2 cycles of Consolidation at the dose and schedule listed in Table 1. Prior to initiating each cycle of VYXEOS, calculate the prior cumulative anthracycline exposure for the patient *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Administer prophylactic anti-emetics before treatment with VYXEOS.

Table 1: Dose and Schedule for VYXEOS

Cycle	VYXEOS Dose and Schedule
First Induction	(daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2) liposome days 1, 3, and 5
Second Induction[a]	(daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2) liposome days 1 and 3
Consolidation	(daunorubicin 29 mg/m^2 and cytarabine 65 mg/m^2) liposome days 1 and 3

[a] Only for patients failing to achieve a response with the first induction cycle.

For the first cycle of induction, the recommended dose of VYXEOS is (daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2) liposome administered via intravenous infusion over 90 minutes on days 1, 3, and 5. Prior to initiating induction, assess cardiac function and obtain liver and renal function studies. For patients who do not achieve remission with the first induction cycle, a second induction cycle may be administered 2 to 5 weeks after the first if there was no unacceptable toxicity with VYXEOS. The recommended dose for the second induction cycle

of VYXEOS is (daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2) liposome administered via intravenous infusion over 90 minutes on days 1 and 3.

Administer the first consolidation cycle 5 to 8 weeks after the start of the last induction. The recommended dose for each cycle of consolidation therapy is VYXEOS (daunorubicin 29 mg/m^2 and cytarabine 65 mg/m^2) liposome administered via intravenous infusion over 90 minutes on days 1 and 3.

Assess cardiac function, complete blood counts, liver and renal function before each consolidation cycle. Do not start VYXEOS consolidation until the absolute neutrophil count recovers to greater than 0.5 Gi/L and the platelet count recovers to greater than 50 Gi/L in the absence of unacceptable toxicity. Administer the second consolidation cycle 5 to 8 weeks after the start of the first consolidation cycle in patients who do not show disease progression or unacceptable toxicity to VYXEOS.

2.2 Dosage Modification

Missed Doses of VYXEOS

If a planned dose of VYXEOS is missed, administer the dose as soon as possible and adjust the dosing schedule accordingly, maintaining the treatment interval.

Hypersensitivity Reactions

For hypersensitivity reactions of any grade/severity, interrupt VYXEOS infusion immediately and manage symptoms. Reduce the rate of infusion or discontinue treatment as outlined below *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Mild symptoms: Once symptoms resolve, reinitiate infusion at half the prior rate of infusion. Consider premedication with antihistamines and/or corticosteroids for subsequent doses of VYXEOS.

Moderate symptoms: Do not reinitiate infusion. For subsequent doses of VYXEOS, premedicate with antihistamines and/or corticosteroids prior to initiating infusion at same rate.

Severe/life-threatening symptoms: Permanently discontinue VYXEOS treatment, treat according to the standard of care to manage symptoms, and monitor patient until symptoms resolve.

Cardiotoxicity

Discontinue VYXEOS in patients who exhibit impaired cardiac function unless the benefit of continuing treatment outweighs the risk *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

2.3 Preparation and Handling Instructions

VYXEOS is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1] VYXEOS is supplied as a single-dose vial and does not contain any preservatives. Do not save any unused portions for later administration.

Reconstitute and further dilute VYXEOS prior to intravenous infusion.

Reconstitution:

Calculate the VYXEOS dose based on daunorubicin and individual patient's BSA.

Calculate the number of vials of VYXEOS based on the daunorubicin dose.

Remove the appropriate number of vials of VYXEOS from the refrigerator and equilibrate to the room temperature for 30 minutes.

Then, reconstitute each vial with 19 mL of Sterile Water for Injection using a sterile syringe and immediately thereafter start a 5-minute timer.

Carefully swirl the contents of the vial for 5 minutes while gently inverting the vial every 30 seconds.

Do not heat, vortex, or shake vigorously.

After reconstitution, let rest for 15 minutes.

The reconstituted product should be an opaque, purple, homogeneous dispersion, essentially free from visible particulates. After reconstitution (but before final dilution), each mL will contain 2.2 mg of daunorubicin and 5 mg of cytarabine.

Use the reconstituted solution immediately. If needed, store the reconstituted solution in the vial refrigerated at 2ºC to 8ºC (36°F to 46°F) for up to 4 hours. Note that the reconstituted product in the vial and the reconstituted product which has been diluted into an infusion solution are stable for a total of 4 hours (not 4 hours each) when stored at 2°C to 8°C.

Dilution:

Calculate the volume of reconstituted VYXEOS required using the following formula:

[volume required (mL) = dose of daunorubicin (mg/m^2) X patient's BSA (m^2) ÷ 2.2 (mg/mL)]

Gently invert each vial 5 times prior to withdrawing the reconstituted product for further dilution.

Aseptically withdraw the calculated volume of the reconstituted product from the vial(s) with a sterile syringe and transfer it to an infusion bag containing 500 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP. There may be residual product remaining in the vial. Discard unused portion.

Gently invert the bag to mix the solution. The dilution of the reconstituted product results in a deep purple, translucent, homogeneous dispersion, free from visible particulates.

If the diluted infusion solution is not used immediately, store in a refrigerator at 2ºC to 8ºC (36°F to 46°F) for up to 4 hours. If the reconstituted solution in the vial was stored for 4 hours, the diluted infusion solution must be used immediately and cannot be stored for an additional 4 hours.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Only solutions without visible particles should be used.

2.4 Administration Instructions

For intravenous use only.

Do not mix VYXEOS with or administer as an infusion with other drugs.

Administer VYXEOS by constant intravenous infusion over 90 minutes via an infusion pump through a central venous catheter or a peripherally inserted central catheter. An in-line membrane filter may be used for the intravenous infusion of Vyxeos, provided the minimum pore diameter of the filter is greater than or equal to 15 µm.

Flush the line after administration with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VYXEOS is a sterile, preservative-free, purple, lyophilized cake for reconstitution supplied in a single-dose clear glass vial as follows:

For injection: 44 mg daunorubicin and 100 mg cytarabine encapsulated in liposomes.

4 CONTRAINDICATIONS

The use of VYXEOS is contraindicated in patients with the following:

History of serious hypersensitivity reaction to cytarabine, daunorubicin, or any component of the formulation *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Do Not Interchange With Other Daunorubicin And/Or Cytarabine-Containing Products

Due to substantial differences in the pharmacokinetic parameters, the dose and schedule recommendations for VYXEOS are different from those for daunorubicin hydrochloride injection, cytarabine injection, daunorubicin citrate liposome injection, and cytarabine liposome injection. Verify drug name and dose prior to preparation and administration to avoid dosing errors. Do not substitute other preparations of daunorubicin or cytarabine for VYXEOS.

5.2 Hemorrhage

Serious or fatal hemorrhage events, including fatal central nervous system (CNS) hemorrhages, associated with prolonged severe thrombocytopenia, have occurred in patients treated with VYXEOS. In Study 1 (NCT01696084), the incidence of any grade hemorrhagic events during the entire treatment period was 74% of patients on the VYXEOS arm and 56% on the control arm. The most frequently reported hemorrhagic event was epistaxis (36% in VYXEOS arm and 18% in control arm). Grade 3 or greater events occurred in 12% of VYXEOS treated patients and 8% of patients treated with 7+3. Fatal treatment-emergent CNS hemorrhage not in the setting of progressive disease occurred in 2% of patients on the VYXEOS arm and in 0.7% of patients on

the control arm. Monitor blood counts regularly until recovery and administer platelet transfusion support as required *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.3 Cardiotoxicity

VYXEOS contains the anthracycline daunorubicin, which has a known risk of cardiotoxicity. Prior therapy with anthracyclines, pre-existing cardiac disease, previous radiotherapy to the mediastinum, or concomitant use of cardiotoxic drugs may increase the risk of daunorubicin-induced cardiac toxicity. Prior to administering VYXEOS, obtain an electrocardiogram (ECG) and assess cardiac function by multi-gated radionuclide angiography (MUGA) scan or echocardiography (ECHO). Repeat MUGA or ECHO determinations of left ventricular ejection fraction (LVEF) prior to consolidation with VYXEOS and as clinically required. Discontinue VYXEOS in patients with impaired cardiac function unless the benefit of initiating or continuing treatment outweighs the risk. VYXEOS treatment is not recommended in patients with LVEF that is less than normal.

Total cumulative doses of non-liposomal daunorubicin greater than 550 mg/m^2 have been associated with an increased incidence of drug-induced congestive heart failure. The tolerable limit appears lower (400 mg/m^2) in patients who received radiation therapy to the mediastinum.

Calculate the lifetime cumulative anthracycline exposure prior to each cycle of VYXEOS. VYXEOS treatment is not recommended in patients whose lifetime anthracycline exposure has reached the maximum cumulative limit. The exposure to daunorubicin following each cycle of VYXEOS is shown in Table 2.

Table 2: Cumulative Exposure of Daunorubicin per Cycle of VYXEOS

Therapy	Daunorubicin per Dose	Number of Doses per Cycle	Daunorubicin per Cycle
First Induction Cycle	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
Second Induction Cycle	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
Each Consolidation Cycle	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

5.4 Hypersensitivity Reactions

Serious or fatal hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions, have been reported with daunorubicin and cytarabine. Monitor patients for hypersensitivity reactions. If a mild or moderate hypersensitivity reaction occurs, interrupt or slow the rate of infusion with VYXEOS and manage symptoms. If a severe or life-threatening hypersensitivity reaction occurs, discontinue VYXEOS permanently, treat symptoms according to the standard of care, and monitor until symptoms resolve *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.5 Copper Overload

Reconstituted VYXEOS contains 5 mg/mL copper gluconate, of which 14% is elemental copper. There is no clinical experience with VYXEOS in patients with Wilson's disease or other copper-related metabolic disorders. The maximum theoretical total exposure of copper under the recommended VYXEOS dosing regimen is 106 mg/m^2*[see Dosage and Administration (2.1)]*. Consult with a hepatologist and nephrologist with expertise in managing acute copper toxicity in patients with Wilson's disease treated with VYXEOS. Monitor total serum copper, serum non-

ceruloplasmin bound copper, 24-hour urine copper levels and serial neuropsychological examinations in these patients. Use VYXEOS in patients with Wilson's disease only if the benefits outweigh the risks. Discontinue VYXEOS in patients with signs or symptoms of acute copper toxicity.

5.6 Tissue Necrosis

Daunorubicin has been associated with severe local tissue necrosis at the site of drug extravasation. Administer VYXEOS by the intravenous route only. Confirm patency of the intravenous access before administration. Do not administer by the intramuscular or subcutaneous route.

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and findings from animal studies with daunorubicin and cytarabine, VYXEOS can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies of VYXEOS, daunorubicin, or cytarabine in pregnant women. Daunorubicin and cytarabine are reproductive and developmental toxicants in multiple species (mice, rats, and/or dogs), starting at a dose that was approximately 0.02 times the exposure in patients at the recommended human dose on an mg/m^2 basis. Patients should be advised to avoid becoming pregnant while taking VYXEOS. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential risk to a fetus. Advise females and males of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 6 months following the last dose of VYXEOS *[see Use in Specific Populations (8.1) and (8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

Cardiotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

Copper Overload *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

Tissue Necrosis *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of VYXEOS was determined in a randomized trial for adults with newly-diagnosed t-AML or AML-MRC *[see Clinical Studies (14)]* which included 153 patients treated with VYXEOS and 151 patients treated with a standard combination of cytarabine and daunorubicin (7+3). At study entry, patients were required to have a LVEF of at least 50% and a prior lifetime cumulative anthracycline exposure less than 368 mg/m^2 daunorubicin (or equivalent). On study,

the median number of cycles administered was 2 (range, 1–4 cycles) on the VYXEOS arm and 1 (range, 1–4 cycles) on the control arm. The median cumulative daunorubicin dose was 189 mg/m^2 (range, 44–337 mg/m^2) on the VYXEOS arm and 186 mg/m^2 (range, 44–532 mg/m^2) on the control arm.

Nine patients each on the VYXEOS arm (6%) and the control arm (6%) had a fatal adverse reaction on treatment or within 30 days of therapy that was not in the setting of progressive disease. Fatal adverse reactions on the VYXEOS arm included infection, CNS hemorrhage, and respiratory failure. Overall, all-cause day-30 mortality was 6% in the VYXEOS arm and 11% in the control arm. During the first 60 days of the study, 14% (21/153) of patients died in the VYXEOS arm vs. 21% (32/151) of patients in the 7+3 treatment group.

The most common serious adverse reactions (incidence ≥ 5%) on the VYXEOS arm were dyspnea, myocardial toxicity, sepsis, pneumonia, febrile neutropenia, bacteremia and hemorrhage. Adverse reactions led to discontinuation of VYXEOS in 18% (28/153) of patients, and 13% (20/151) in the control arm. The adverse reactions leading to discontinuation on the VYXEOS arm included prolonged cytopenias, infection, cardiotoxicity, respiratory failure, hemorrhage (GI and CNS), renal insufficiency, colitis, and generalized medical deterioration. The most common adverse reactions (incidence ≥ 25%) in patients on the VYXEOS arm were hemorrhagic events, febrile neutropenia, rash, edema, nausea, mucositis, diarrhea, constipation, musculoskeletal pain, fatigue, abdominal pain, dyspnea, headache, cough, decreased appetite, arrhythmia, pneumonia, bacteremia, chills, sleep disorders, and vomiting. The incidences of common adverse drug reactions during the induction phase in Study 1 are presented in Table 3.

Table 3: Common Adverse Reactions (≥ 10% Incidence in the VYXEOS arm) During the Induction Phase

Adverse Reaction [a]	All Grades [b]		Grades 3 to 5 [b]	
	VYXEOS N=153 n (%)	7+3 N=151 n (%)	VYXEOS N=153 n (%)	7+3 N=151 n (%)
Hemorrhage [a]	107 (70)	74 (49)	15 (10)	9 (6)
Febrile Neutropenia	104 (68)	103 (68)	101 (66)	102 (68)
Rash [a]	82 (54)	55 (36)	8 (5)	2 (1)
Edema [a]	78 (51)	90 (60)	2 (2)	5 (3)
Nausea	72 (47)	79 (52)	1 (1)	1 (1)
Diarrhea/Colitis [a]	69 (45)	100 (66)	4 (3)	10 (7)
Mucositis [a]	67 (44)	69 (46)	2 (1)	7 (5)
Constipation	61 (40)	57 (38)	0	0
Musculoskeletal pain [a]	58 (38)	52 (34)	5 (3)	4 (3)
Abdominal pain [a]	51 (33)	45 (30)	3 (2)	3 (2)
Cough [a]	51 (33)	34 (23)	0	1 (1)
Headache [a]	51 (33)	36 (24)	2 (1)	1 (1)
Dyspnea [a]	49 (32)	51 (34)	17 (11)	15 (10)
Fatigue [a]	49 (32)	58 (38)	8 (5)	8 (5)
Arrhythmia [a]	46 (30)	41 (27)	10 (7)	7 (5)
Decreased appetite	44 (29)	57 (38)	2 (1)	5 (3)
Pneumonia (excluding fungal) [a]	39 (26)	35 (23)	30 (20)	26 (17)
Sleep disorders [a]	38 (25)	42 (28)	2 (1)	1 (1)
Bacteremia (excluding sepsis) [a]	37 (24)	37 (25)	35 (23)	31 (21)
Vomiting [a]	37 (24)	33 (22)	0	0
Chills	35 (23)	38 (25)	0	0
Hypotension [a]	30 (20)	32 (21)	7 (5)	1 (1)
Non-conduction cardiotoxicity [a]	31 (20)	27 (18)	13 (9)	15 (10)
Dizziness [a]	27 (18)	26 (17)	1 (1)	0
Fungal infection [a]	27 (18)	19 (13)	11 (7)	9 (6)
Hypertension [a]	28 (18)	22 (15)	15 (10)	8 (5)
Hypoxia [a]	28 (18)	31 (21)	19 (12)	23 (15)
Upper respiratory infections (excluding fungal) [a]	28 (18)	19 (13)	4 (3)	1 (1)
Chest pain [a]	26 (17)	22 (15)	5 (3)	0
Pyrexia	26 (17)	23 (15)	1 (1)	2 (1)

Adverse Reaction [a]	All Grades [b]		Grades 3 to 5 [b]	
	VYXEOS N=153 n (%)	7+3 N=151 n (%)	VYXEOS N=153 n (%)	7+3 N=151 n (%)
Catheter/device/ injection site reaction [a]	24 (16)	15 (10)	0	0
Delirium [a]	24 (16)	33 (22)	4 (3)	9 (6)
Pleural effusion	24 (16)	25 (17)	3 (2)	2 (1)
Anxiety	21 (14)	16 (11)	0	0
Pruritus [a]	23 (15)	14 (9)	0	0
Sepsis (excluding fungal) [a]	17 (11)	20 (13)	n/a	
Hemorrhoids	16 (11)	12 (8)	0	0
Petechiae	17 (11)	17 (11)	0	0
Renal insufficiency [a]	17 (11)	17 (11)	7 (5)	7 (5)
Transfusion reactions [a]	17 (11)	16 (11)	3 (2)	1 (1)
Visual impairment (except bleeding) [a]	16 (11)	8 (5)	0	0

[a] Grouped terms: **Hemorrhage:** Anal hemorrhage, Blood blister, Blood urine present, Breast hematoma, Catheter site bruise, Catheter site hemorrhage, Central nervous system hemorrhage, Cerebral hematoma, Cerebral hemorrhage, Coagulopathy, Conjunctival hemorrhage, Contusion, Ecchymosis, Enterocolitis hemorrhagic, Epistaxis, Gastric hemorrhage, Gastrointestinal hemorrhage, Gingival bleeding, Hematemesis, Hematochezia, Hematoma, Hematuria, Hemoptysis, Hemorrhage, Hemorrhage intracranial, Hemorrhage subcutaneous, Hemorrhage urinary tract, Hemorrhoidal hemorrhage, Lip hematoma, Lip hemorrhage, Lower gastrointestinal hemorrhage, Melena, Mouth hemorrhage, Mucosal hemorrhage, Periorbital hematoma, Periorbital hemorrhage, Pharyngeal hematoma, Pharyngeal hemorrhage, Post procedural contusion, Post procedural hematoma, Post procedural hemorrhage, Pulmonary alveolar hemorrhage, Pulmonary hemorrhage, Purpura, Rectal hemorrhage, Retinal hemorrhage, Scleral hemorrhage, Scrotal hematoma, Skin ulcer hemorrhage, Small intestinal hemorrhage, Stomatitis hemorrhagic, Subdural hematoma, Subdural hemorrhage, Subgaleal hematoma, Tongue hemorrhage, Traumatic hematoma, Upper gastrointestinal hemorrhage, Urethral hemorrhage, Vaginal hemorrhage, Vessel puncture site hemorrhage, Vitreous hemorrhage; **Rash:** Dermatitis, Dermatitis acneiform, Dermatitis allergic, Dermatitis contact, Eczema, Erythema nodosum, Exfoliative rash, Psoriasis, Rash, Rash erythematous, Rash follicular, Rash generalized, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pruritic, Rash pustular, Skin exfoliation; **Edema:** Face edema, Fluid overload, Fluid retention, Generalized edema, Localized edema, Edema, Edema peripheral, Penile edema, Scrotal edema, Swelling, Swelling face; **Diarrhea/Colitis:** Cecitis, Colitis, Diarrhea, Enterocolitis, Ileitis, Neutropenic colitis, Enteritis, Enterocolitis; **Mucositis:** Anal erosion, Anorectal discomfort, Duodenitis, Gastric ulcer, Gastrointestinal inflammation, Gingival pain, Gingival swelling, Gingivitis, Glossodynia, Laryngeal inflammation, Lip ulceration, Mouth ulceration, Mucosal inflammation, Mucosal ulceration, Odynophagia, Edema mouth, Esophageal ulcer, Esophagitis, Oral mucosa erosion, Oral mucosal blistering, Oral mucosal erythema, Pharyngeal ulceration, Proctalgia, Proctitis, Rectal ulcer, Stomatitis, Tongue ulceration, Oropharyngeal pain, Oral pain, Oropharyngeal discomfort, Pharyngeal erythema; **Musculoskeletal pain:** Arthralgia, Back pain, Bone pain, Coccydynia, Limb discomfort, Musculoskeletal chest pain, Musculoskeletal pain, Myalgia, Neck pain, Pain in extremity, Pain in jaw; **Abdominal pain:** Abdominal pain, Abdominal distension, Abdominal pain upper, Abdominal discomfort, Abdominal pain lower, Abdominal tenderness; **Cough:** Cough, Productive Cough; **Headache:** Headache, Sinus Headache; **Dyspnea:** Acute respiratory distress syndrome, Acute respiratory failure, Bronchospasm, Dyspnea, Dyspnea exertional, Respiratory distress, Respiratory failure, Wheezing; **Fatigue:** Fatigue, Asthenia; **Arrhythmia:** Arrhythmia, Arrhythmia supraventricular, Atrial fibrillation, Atrial flutter, Atrial tachycardia, Atrioventricular block first degree, Atrioventricular block second degree, Bradycardia, Bundle branch block right, Extrasystoles, Heart rate increased,

Nodal arrhythmia, Nodal rhythm, Sinus arrest, Sinus arrhythmia, Sinus bradycardia, Sinus tachycardia, Supraventricular tachycardia, Tachycardia, Ventricular extrasystoles, Ventricular tachycardia; **Pneumonia (excluding fungal):** Lung consolidation, Lung infection, Lung infiltration, Pneumonia, Pneumonia aspiration, Pneumonia bacterial, Pneumonia klebsiella, Pneumonia pseudomonas aeruginosa, Pneumonia viral; **Sleep disorders:** Abnormal dreams, Insomnia, Nightmare, Sleep apnea syndrome, Sleep disorder; **Bacteremia (excluding sepsis):** Bacillus test positive, Bacteremia, Bacteroides bacteremia, Corynebacterium test positive, Enterobacter bacteremia, Enterococcal bacteremia, Enterococcus test positive, Escherichia bacteremia, Klebsiella bacteremia, Pseudomonal bacteremia, Pseudomonas test positive, Staphylococcal bacteremia, Staphylococcus test positive, Stomatococcus test positive, Streptococcal bacteremia, Streptococcus test positive, Escherichia test positive, Klebsiella test positive; **Vomiting:** Retching, Vomiting; **Hypotension:** Hypotension, Orthostatic hypotension; **Non-conduction cardiotoxicity:** Acute coronary syndrome, Acute endocarditis, Acute myocardial infarction, Angina pectoris, Aortic valve incompetence, Cardiac arrest, Cardiac failure, Cardiac failure congestive, Cardiac murmur, Cardiogenic shock, Cardiomegaly, Cardiomyopathy, Cardiotoxicity, Cytotoxic cardiomyopathy, Diastolic dysfunction, Dilatation atrial, Dilatation ventricular, Ejection fraction decreased, Endocarditis, Left ventricular dysfunction, Mitral valve incompetence, Myocardial infarction, Pericardial effusion, Pericarditis, Restrictive cardiomyopathy, Right ventricular hypertrophy; **Dizziness:** Dizziness, Dizziness postural, Dizziness exertional; **Fungal infection:** Aspergillosis, Bronchopulmonary aspergillosis, Candida test positive, Candidiasis, Fungemia, Fungal infection, Fungal skin infection, Intertrigo candida, Lower respiratory tract infection fungal, Oral candidiasis, Pneumonia fungal, Pulmonary mycosis, Sinusitis fungal, Skin candida, Tinea cruris, Tinea infection, Vulvovaginal mycotic infection, Wound infection fungal, Zygomycosis, Mycotic aneurysm; **Hypertension:** Blood pressure increased, Hypertension; **Hypoxia:** Hypoxia, Oxygen saturation decreased; **Upper respiratory infection (excluding fungal):** Acute sinusitis, Chronic sinusitis, Increased upper airway secretion, Nasal congestion, Pharyngitis, Rhinitis, Rhinorrhea, Sinus congestion, Sinusitis, Sinusitis bacterial, Upper respiratory tract congestion, Upper respiratory tract infection, Upper-airway cough syndrome, Viral upper respiratory tract infection; **Chest pain:** Chest discomfort, Chest pain, Non-cardiac chest pain, Pleuritic pain; **Catheter/device/injection site reaction:** Catheter site discharge, Catheter site erosion, Catheter site erythema, Catheter site inflammation, Catheter site edema, Catheter site pain, Catheter site pruritus, Catheter site rash, Infusion site edema, Infusion site pain, Infusion site vesicles, Catheter site related reaction; **Delirium:** Cognitive disorder, Confusional state, Delirium; **Pruritis:** Anal pruritis, Ear pruritis, Pruritis, Pruritis generalized; **Sepsis (excluding fungal):** Enterobacter sepsis, Escherichia sepsis, Klebsiella sepsis, Neutropenic sepsis, Sepsis, Septic shock, Staphylococcal sepsis, Streptococcal sepsis, Urosepsis, Viral sepsis; **Renal insufficiency:** Acute prerenal failure, Azotemia, Oliguria, Renal failure, Renal failure acute, Renal failure chronic; **Transfusion reactions:** Allergic transfusion reaction, Febrile non-hemolytic transfusion reaction, Transfusion reaction; **Visual impairment (except bleeding):** Photophobia, Photopsia, Photosensitivity reaction, Retinal tear, Scintillating scotoma, Uveitis, Vision blurred, Visual acuity reduced, Visual impairment, Vitreous detachment, Vitreous floaters

[b] Adverse reactions were graded using NCI CTCAE version 3.0.

During the consolidation phase (both consolidation cycles pooled) the two most common adverse reactions on the VYXEOS arm are the same as those during induction, hemorrhagic events and febrile neutropenia. These occurred at lower rates in the pooled consolidation phase (43% and 29%, respectively), compared to the induction phase. All of the common adverse reactions (≥ 10% incidence in the VYXEOS arm) seen in the pooled consolidation phase were also seen in the induction phase. These occurred at lower incidence in the consolidation phase, with the exception of chills, dizziness and pyrexia, where the incidences were relatively similar across the induction and consolidation cycles.

Other notable adverse drug reactions that occurred in less than 10% of patients treated with VYXEOS during induction or consolidation included:

Ear and labyrinth disorders: Deafness, Deafness unilateral

Eye Disorders: Eye conjunctivitis, Dry eye, Eye edema, Eye swelling, Eye irritation, Eye pain, Ocular discomfort, Ocular hyperemia, Periorbital edema, Scleral hyperemia

Gastrointestinal disorders: Dyspepsia

Psychiatric disorders: Hallucinations

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Pneumonitis

Laboratory Abnormalities

All patients developed severe neutropenia, thrombocytopenia, and anemia. See Table 4 for the incidences of Grade 3 thrombocytopenia and Grade 4 neutropenia that were prolonged in the absence of active leukemia.

Table 4: Prolonged Cytopenias for Patients in Study 1

	Induction 1		Consolidation 1 [b]	
	VYXEOS N=58 n (%)	**7+3 N=34 n (%)**	**VYXEOS N=48 n (%)**	**5+2 N=32 n (%)**
Prolonged thrombocytopenia [a]	16 (28)	4 (12)	12 (25)	5 (16)
Prolonged neutropenia [a]	10 (17)	1 (3)	5 (10)	1 (3)

[a] Platelets < 50 Gi/L or neutrophils < 0.5 Gi/L lasting past cycle day 42 in the absence of active leukemia.

[b] Patients receiving at least 1 consolidation.

Grade 3-4 chemistry abnormalities occurring in greater than 5% of VYXEOS treated patients in Study 1 are presented in Table 5.

Table 5: Grade 3-4 [a] Chemistry Abnormalities ≥ 5% of VYXEOS Treated Patients in Study 1

	Induction		Consolidation	
	VYXEOS N=153 n (%)	**7+3 N=151 n (%)**	**VYXEOS N=49 n (%)**	**5+2 N=32 n (%)**
Chemistry Abnormalities				
Hyponatremia	21 (14)	20 (13)	3 (6)	0
Hypokalemia	14 (9)	19 (13)	3 (6)	2 (6)
Hypoalbuminemia	11 (7)	19 (13)	1 (2)	4 (13)
Hyperbilirubinemia	9 (6)	6 (4)	1 (2)	1 (3)
Alanine aminotransferase	7 (5)	8 (5)	0	1 (3)

[a] Graded using NCI CTCAE version 3.0.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postmarketing use of VYXEOS. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure:

- Infusion-related reactions

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Cardiotoxic Agents

Concomitant use of cardiotoxic agents may increase the risk of cardiotoxicity. Assess cardiac function more frequently when VYXEOS is coadministered with cardiotoxic agents *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

7.2 Hepatotoxic Agents

Concomitant use with hepatotoxic agents may impair liver function and increase the toxicity of VYXEOS. Monitor hepatic function more frequently when VYXEOS is coadministered with hepatotoxic agents.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on anecdotal data of cytarabine in pregnant women and results of studies of daunorubicin and cytarabine in animals, VYXEOS can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies of VYXEOS, daunorubicin, or cytarabine in pregnant women. Daunorubicin and cytarabine are reproductive and developmental toxicants in multiple species (mice, rats, and/or dogs), starting at a dose that was approximately 0.02 times the exposure in patients at the recommended human dose on a mg/m^2 basis *[see Animal Data]*. Patients should be advised to avoid becoming pregnant while taking VYXEOS. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential harm to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Human Data

Cytarabine can cause fetal harm if a pregnant woman is exposed to the drug. Four anecdotal cases of major limb malformations have been reported in infants after their mothers received intravenous cytarabine, alone or in combination with other agents, during the first trimester.

Animal Data

A liposomal formulation of daunorubicin was administered to rats on gestation days 6 through 15 at 0.3, 1.0, or 2.0 mg/kg/day (about 0.04, 0.14, or 0.27 the recommended human dose on a mg/m^2 basis) and produced severe maternal toxicity and embryolethality at 2.0 mg/kg/day and was embryotoxic and caused fetal malformations (anophthalmia, microphthalmia, incomplete ossification) at 0.3 mg/kg/day. Embryotoxicity was characterized by increased embryo-fetal deaths, reduced numbers of litters, and reduced litter sizes.

Cytarabine was teratogenic in mice (cleft palate, phocomelia, deformed appendages, skeletal abnormalities) when doses ≥ 2 mg/kg/day were administered IP during the period of organogenesis (about 0.06 times the recommended human dose on a mg/m^2 basis), and in rats (deformed appendages) when 20 mg/kg was administered as a single IP dose on day 12 of gestation (about 1.2 times the recommended human dose on a mg/m^2 basis). Single IP doses of 50 mg/kg in rats (about 3 times the recommended human dose on a mg/m^2 basis) on day 14 of gestation reduced prenatal and postnatal brain size and permanent impairment of learning ability.

Cytarabine was embryotoxic in mice when administered during the period of organogenesis. Embryotoxicity was characterized by decreased fetal weight at 0.5 mg/kg/day (about 0.02 times the recommended human dose on a mg/m^2 basis), and increased early and late resorptions and decreased live litter sizes at 8 mg/kg/day (about 0.24 times the recommended human dose on a mg/m^2 basis).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of daunorubicin, cytarabine, or their metabolites in human milk, their effects on the breastfed infant, or their effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise lactating women not to breastfeed during treatment with VYXEOS and for 2 weeks after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

VYXEOS can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating VYXEOS.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VYXEOS and for 6 months after the last dose.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VYXEOS and for 6 months after the last dose *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Infertility

Based on findings of daunorubicin and cytarabine in animals, male fertility may be compromised by treatment with VYXEOS *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VYXEOS have been established in pediatric patients 1 year and older with newly diagnosed t-AML or AML-MRC. The use of VYXEOS for this indication is supported by evidence of effectiveness from an adequate and well-controlled study in adults with data on safety from two single-arm trials, which included patients in the following age groups: 7 patients 1 year to less than 2 years old, 33 patients 2 years to less than 12 years old, 13 patients 12 years old to less than 17 years old. *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. No new safety signals were observed in pediatric patients in these two single-arm trials. No differences in safety were observed by age. The safety and effectiveness of VYXEOS in pediatric patients less than 1 year of age with newly-diagnosed t-AML or AML-MRC have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 375 patients who received VYXEOS (daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2) liposome in clinical studies, 57% were 65 years and over. No overall differences in safety were observed between these patients and younger patients, with the exception of bleeding events, which occurred more frequently in patients 65 years and older compared to younger patients (77% vs. 59%).

8.6 Renal Impairment

Dosage adjustment is not required for patients with mild (creatinine clearance [CL_{CR}] 60 mL/min to 89 mL/min by Cockcroft Gault equation [C-G]), moderate (CL_{CR} 30 mL/min to 59 mL/min) or severe (CL_{CR} 15 mL/min to 29 mL/min) renal impairment. VYXEOS has not been studied in patients with end-stage renal disease on hemodialysis *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

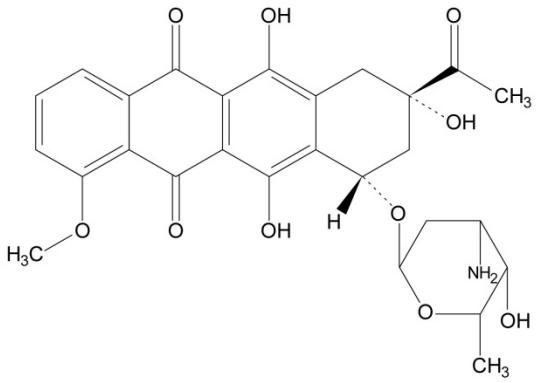
Dosage adjustment is not required for patients with a bilirubin level less than or equal to 3 mg/dL. VYXEOS has not been studied in patients with bilirubin level greater than 3 mg/dL *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

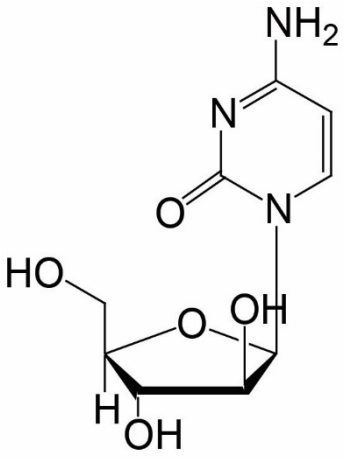
VYXEOS (daunorubicin and cytarabine) liposome for injection is a combination of daunorubicin and cytarabine in a 1:5 molar ratio encapsulated in liposomes for intravenous administration. The

liposome membrane is composed of distearoylphosphatidylcholine (DSPC), distearoylphosphatidylglycerol (DSPG), and cholesterol in a 7:2:1 molar ratio.

Daunorubicin is an anthracycline topoisomerase inhibitor. The chemical name for daunorubicin is (1S,3S)-3-acetyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-1-naphthacenyl-3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranoside; its molecular weight is 527.52. Daunorubicin has the following structural formula:



Cytarabine is a nucleoside metabolic inhibitor. The chemical name of cytarabine is 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone; its molecular weight is 243.22. Cytarabine has the following structural formula:



VYXEOS liposome for injection is supplied as a sterile, preservative-free, purple, lyophilized cake, in a single-dose vial. Each vial contains 44 mg daunorubicin and 100 mg cytarabine, and the following inactive ingredients: distearoylphosphatidylcholine 454 mg, distearoylphosphatidylglycerol 132 mg, cholesterol HP 32 mg, copper gluconate 100 mg, triethanolamine 4 mg, and sucrose 2054 mg.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

VYXEOS (daunorubicin and cytarabine) liposome for injection is a liposomal formulation of daunorubicin and cytarabine at a fixed 1:5 molar ratio. The 1:5 molar ratio of daunorubicin:cytarabine has been shown to have synergistic effects at killing leukemia cells in vitro and in murine models. Daunorubicin has antimitotic and cytotoxic activity, which is achieved by forming complexes with DNA, inhibiting topoisomerase II activity, inhibiting DNA polymerase activity, affecting regulation of gene expression, and producing DNA-damaging free radicals. Cytarabine is a cell cycle phase-specific antineoplastic agent, affecting cells only during the S-phase of cell division. Cytarabine acts primarily through inhibition of DNA polymerase. Based on animal data, the liposomes enter and persist in the bone marrow, where they are taken up intact by bone marrow cells. In leukemia-bearing mice, the liposomes are taken up by leukemia cells to a greater extent than by normal bone marrow cells. After cellular internalization, liposomes undergo degradation releasing cytarabine and daunorubicin within the intracellular environment.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At the therapeutic exposures with the recommended dosing regimen, no large mean changes in the QTc interval (i.e., > 20 msecs) were observed. An exposure-QTc analysis suggested no concentration-dependent QTc interval prolongation.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of daunorubicin and cytarabine administered as VYXEOS were investigated in adult patients who received a dose of daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2 administered as a 90-minute intravenous infusion on days 1, 3, and 5. The pharmacokinetics of each drug was based on total plasma concentrations (i.e., encapsulated plus unencapsulated drug).

Following the dose administered on day 5, the mean (% coefficient of variation [CV]) maximum plasma concentration (C_{max}) for daunorubicin was 26.0 (32.7%) mcg/mL and cytarabine was 62.2 (33.7%) mcg/mL. The mean (%CV) area under the curve (AUC) during one dosing interval for daunorubicin was 637 (38.4%) mcg·h/mL and cytarabine was 1900 (44.3%) mcg·h/mL.

The accumulation ratio was 1.3 for daunorubicin and 1.4 for cytarabine. There was no evidence of time-dependent kinetics or major departures from dose proportionality over the range of 1.3 mg/3 mg per m^2 to 59 mg/134 mg per m^2 (0.03 to 1.3 times the approved recommended dosage).

Distribution

The volume of distribution (%CV) for daunorubicin is 6.6 L (36.8%) and cytarabine is 7.1 L (49.2%). Plasma protein binding was not evaluated.

Elimination

VYXEOS exhibits a prolonged half-life (%CV) of 31.5 h (28.5%) for daunorubicin and 40.4 h (24.2%) for cytarabine with greater than 99% of the daunorubicin and cytarabine in the plasma remaining encapsulated within the liposomes. The clearance (%CV) is 0.16 L/h (53.3%) for daunorubicin and 0.13 L/h (60.2%) for cytarabine.

Metabolism

Subsequent to release from VYXEOS liposomes, daunorubicin is catalyzed by aldoketo reductase and carbonyl reductase enzymes to the active metabolite daunorubicinol. Cytarabine is metabolized by cytidine deaminase to the inactive metabolite 1-β-D-arabinofuranosyluracil (AraU).

Excretion

Urinary excretion of daunorubicin and daunorubicinol accounts for 9% of the administered dose of daunorubicin, and urinary excretion of cytarabine and AraU accounts for 71% of the administered dose of cytarabine.

Specific Populations

No clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of daunorubicin and cytarabine were observed based on age (1 to 81 years), sex, race, body weight (9 to 156 kg), body mass index (14 to 48 kg/m^2), and white blood cell count (0.2 to 111 Gi/L) after adjusting dose by body surface area.

Pediatric Patients

The exposures of total daunorubicin and cytarabine observed in pediatric patients were within the values observed in adults given the same dose based on body surface area.

Geriatric Patients

The exposures of total daunorubicin and cytarabine observed in patients aged ≥65 years were within the values observed in patients aged 18 to 64 years given the same dose based on body surface area.

Patients with Renal Impairment

Comparing to patients with normal renal function (n=7, CLcr ≥ 90 mL/min), patients with moderate renal impairment (n=8, CLcr 30 to 59 mL/min) showed 8% and 6% decrease, respectively, in the mean AUC_{tau} of total cytarabine and daunorubicin; patients with severe renal impairment (n=6, CLcr 15 to 29 mL/min) showed 0.4% increase and 3% decrease, respectively, in the mean AUC_{tau} of cytarabine and daunorubicin in a dedicated study.

There are no data in patients with end-stage renal disease managed with hemodialysis.

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of total cytarabine and daunorubicin were not altered in patients with bilirubin less than and equal to 3 mg/dL. The pharmacokinetics in patients with bilirubin greater than 3 mg/dL is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity, mutagenicity, and impairment of fertility studies with (daunorubicin and cytarabine) liposome for injection have not been conducted.

Carcinogenicity and mutagenicity studies have been conducted with daunorubicin. Published literature reported data that suggest daunorubicin (5 mg/kg) could be tumorigenic in rats at 0.68 times the recommended human dose on an mg/m^2 basis. A high incidence of mammary tumors was observed about 120 days after a single intravenous dose of 12.5 mg/kg daunorubicin in rats (about 1.7 times the recommended human dose on an mg/m^2 basis). A carcinogenic evaluation of daunorubicin by the IARC Working Group classified daunorubicin as a possible human carcinogen based on sufficient evidence in animals and inadequate data in humans. Daunorubicin was mutagenic in in vitro tests (Ames assay, V79 hamster cell assay), and clastogenic in in vitro (CCRF-CEM human lymphoblasts) and in in vivo (SCE assay in mouse bone marrow) tests.

Daunorubicin intravenous doses of 0.25 mg/kg/day (about 0.12 times the recommended human dose on a mg/m^2 basis) in male dogs caused testicular atrophy and total aplasia of spermatocytes in the seminiferous tubules.

Cytarabine was mutagenic in in vitro tests and was clastogenic in vitro (chromosome aberrations and SCE in human leukocytes) and in vivo (chromosome aberrations and SCE assay in rodent bone marrow, mouse micronucleus assay). Cytarabine caused the transformation of hamster embryo cells and rat H43 cells in vitro.

No studies assessing the impact of cytarabine on fertility are available in the literature. Cytarabine was clastogenic to meiotic cells; a dose-dependent increase in sperm-head abnormalities and chromosomal aberrations occurred in mice given IP cytarabine.

14 CLINICAL STUDIES

Study 1

Study 1 (NCT01696084) was a randomized, multicenter, open-label, active-controlled study which compared VYXEOS to a standard combination of cytarabine and daunorubicin (7+3) in patients 60 to 75 years of age with newly-diagnosed t-AML or AML-MRC. The patients were randomized (1:1) and stratified by age and AML sub-type to receive VYXEOS or 7+3 for induction and consolidation. VYXEOS (daunorubicin 44 mg/m^2 and cytarabine 100 mg/m^2)

liposome was given intravenously on days 1, 3, and 5 for the first induction and on days 1 and 3 for the second induction if needed. For consolidation, the VYXEOS dose was (daunorubicin 29 mg/m^2 and cytarabine 65 mg/m^2) liposome on days 1 and 3. In the 7+3 arm, first induction consisted of cytarabine 100 mg/m^2/day on days 1 through 7 by continuous infusion and daunorubicin 60 mg/m^2/day on days 1, 2, and 3; for second induction and consolidation cycles, cytarabine 100 mg/m^2/day was given on days 1 through 5 and daunorubicin 60 mg/m^2/day on days 1 and 2. Patients could receive up to 2 cycles of induction and 2 cycles of consolidation in each arm. A second induction was highly recommended for patients who did not achieve a response and was mandatory for patients achieving greater than 50% reduction in percent blasts. Post remission therapy with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was permitted either in place of or after consolidation chemotherapy.

There were 153 patients randomized to VYXEOS and 156 patients randomized to the 7+3 control arm. The randomized patients had a median age of 68 (range, 60-75 years), 61% were male, and 88% had an ECOG performance status of 0–1. Twenty percent had t-AML, 54% had AML with an antecedent hematological disorder, and 25% had de novo AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities. Thirty-four percent had been treated previously with a hypomethylating agent for MDS. Fifty-four percent of patients with cytogenetics data had an adverse karyotype. The demographic and baseline disease characteristics were generally balanced between the study arms. FLT3 mutation was identified in 15% (43/279) of patients tested, and NPM1 mutation was identified in 9% (25/283) patients tested.

All patients on the VYXEOS arm and 97% of those on the control arm received at least 1 cycle of induction, and 32% on the VYXEOS arm and 21% on the control arm received at least 1 cycle of consolidation. The rate of HSCT in first CR was 20% in the VYXEOS arm and 12% in the control arm; the overall rate of HSCT (induction failure, first CR, or as salvage after relapse) was 34% (52/153) in the VYXEOS arm and 25% (39/156) on the control arm.

Efficacy was established on the basis of overall survival from the date of randomization to death from any cause. VYXEOS demonstrated superiority in overall survival compared with the 7+3 control (Figure 1). The efficacy results are shown in Table 6.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival, ITT Population

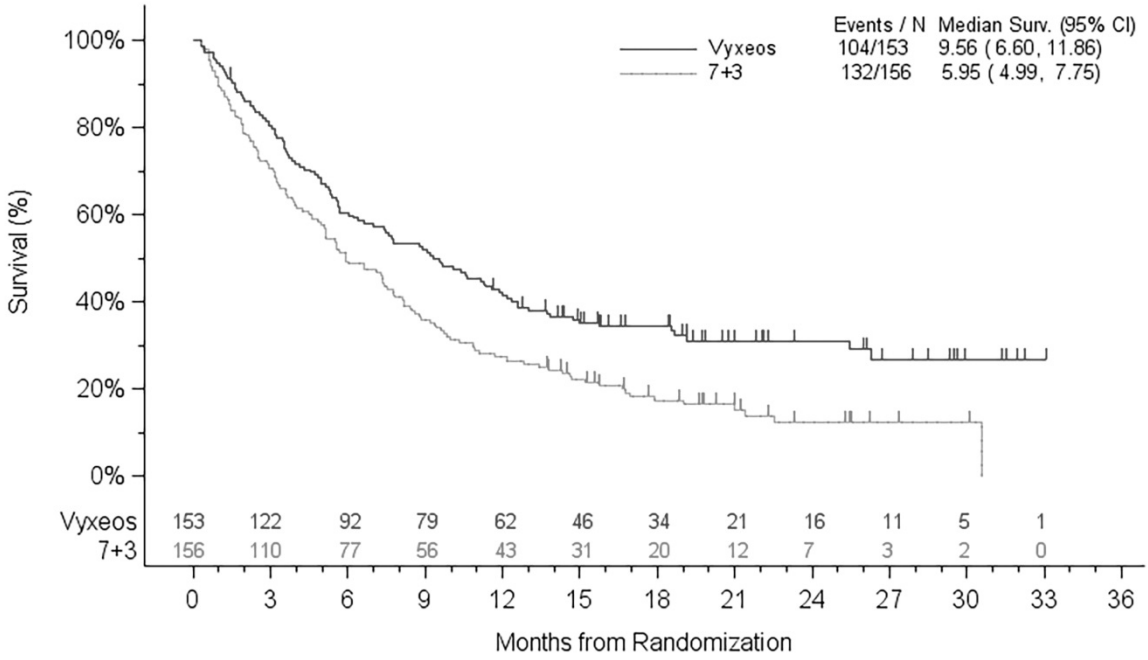


Table 6: Efficacy Results for Study 1

	VYXEOS N=153	**7+3 N=156**
Overall Survival		
Median survival, months (95% CI)	9.6 (6.6, 11.9)	5.9 (5.0, 7.8)
Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.52, 0.90)	
p–value (2–sided) [a]	0.005	
Complete Response Rate		
CR, n (%)	58 (38)	41 (26)
p-value (2–sided) [b]	0.036	

Abbreviations: CI = Confidence interval; CR = Complete Remission

[a] p-value from stratified log rank test stratifying by age and AML sub-type

[b] p-value from Mantel-Haenszel test stratifying by age and AML sub-type

15 REFERENCES

OSHA Hazardous Drugs. *OSHA*. [Accessed on 15 June 2017, from http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html.]

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

VYXEOS (daunorubicin and cytarabine) liposome for injection is supplied as a sterile, preservative-free, purple, lyophilized cake, in a single-dose vial. Each VYXEOS vial (NDC 68727-745-01) contains 44 mg daunorubicin and 100 mg cytarabine.

NDC 68727-745-02: Carton containing 2 vials of VYXEOS

Storage

Store unreconstituted VYXEOS vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in an upright position. The vial should be stored in its original carton to protect from light.

Handling and Disposal

VYXEOS is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1]

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Hemorrhage

Inform patients of the risk of fatal bleeding. Advise patients of the need for periodic monitoring of blood counts and of the importance of keeping scheduled appointments for blood work and necessary transfusions. Advise patients to contact a healthcare provider for new onset fever or symptoms of infection or if they notice signs of bruising or bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Cardiotoxicity

Advise patients to contact their healthcare provider if they develop symptoms of heart failure *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Hypersensitivity Reactions

Inform patients of the risk of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis. Describe the symptoms of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, and instruct the patient to seek medical attention immediately if they experience such symptoms *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

VYXEOS can cause fetal harm when administered during pregnancy. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 6 months following the last dose of VYXEOS and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy before and during treatment with VYXEOS *[see Warnings and Precautions (5.7) and Use in Specific Populations (8.1) and (8.3)]*.

Lactation

Advise patients not to breastfeed during treatment with VYXEOS and for 2 weeks after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

Advise males of reproductive potential that VYXEOS may cause temporary or permanent infertility *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Concomitant Medications

Advise patients to speak with their physicians about any other medication they are currently taking *[see Drug Interactions (7)]*.

This product's label may have been updated. For full prescribing information, please visit labels.fda.gov.

Distributed by:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Palo Alto, CA 94304

Protected by U.S. Patent Nos. 7,238,367; 7,744,921; 7,850,990; 8,022,279; 8,092,828; 8,431,806; 8,518,437; 9,271,931; 10,028,912; 10,166,184; and 10,835,492

VYXEOS® is a trademark of Jazz Pharmaceuticals plc or its subsidiaries.

©2021 Jazz Pharmaceuticals www.vyxeos.com

処方情報の重要点

これらの重要点には、VYXEOS を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではありません。VYXEOS の全処方情報を参照のこと。

静注用 VYXEOS®（ダウノルビシン+シタラビン）リポソーム
米国における最初の承認： 2017 年

警告：他のダウノルビシンやシタラビン含有製品の代替として使用しないでください。
完全な枠付き警告については、全処方情報を参照のこと。

VYXEOS は、ダウノルビシン塩酸塩注射液、シタラビン注射液、ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム注射液、シタラビンリポソーム注射液とは用量が異なります。投与ミスを避けるため、調製・投与前に薬剤名と投与量を確認してください。(5.1)

効能・効果

VYXEOS は、アントラサイクリン系トポイソメラーゼ阻害薬であるダウノルビシンとヌクレオシド代謝阻害薬であるシタラビンのリポソーム化併用療法であり、成人及び 1 歳以上の小児患者において新規に診断された治療関連急性骨髄性白血病（t-AML）又は骨髄異形成関連変化を伴う AML（AML-MRC）の治療に適応とされる。(1)

用法・用量

寛解導入療法：VYXEOS（ダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2）を 1、3、5 日目に 90 分かけて静脈内投与し、必要に応じて 2 サイクル目では 1、3 日目に静脈内投与する。(2.1)
地固め療法：VYXEOS（ダウノルビシン 29 mg/m^2 及びシタラビン 65 mg/m^2）を 1、3 日目に 90 分かけて静脈内投与する。(2.1)
調剤及び投与に関する指示については、全処方情報を参照のこと。(2.3, 2.4)

剤形及び含量

注射用： 単回投与バイアル中にはダウノルビシン 44 mg、シタラビン 100 mg 封入リポソームが凍結乾燥ケーキとして含まれる。(3)

禁忌

ダウノルビシン、シタラビン又は製剤成分に対する重篤な過敏症の既往歴。(4)

警告及び使用上の注意

出血：VYXEOS では、血小板減少症の遷延に関連した重篤又は致死的な出血性イベントが発生している。回復するまで定期的に血球数をモニタリングすること。(5.2)
心毒性：VYXEOS 治療は、心機能が正常以下の患者には推奨されない。治療継続の有益性がリスクを上回らない限り、心機能障害のある患者には VYXEOS 投与を中止する。(2.2, 5.3)
過敏症：重度又は生命を脅かす過敏反応が生じた場合は、VYXEOS を中止し、標準治療に従って治療し、徴候及び症状が消失するまでモニタリングすること。(2.2, 5.4)
組織壊死：ダウノルビシンは、薬物溢出部位の局所組織壊死と関連している。投与前に静脈の確保を確認すること。(5.6)
胚-胎児毒性：胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊娠する可能性のある女性に、胎児に対する潜在的なリスク、及び効果的な避妊法を用いることについて助言すること。(5.7, 8.1, 8.3)

副作用

主な副作用（発現率 25%以上）は、出血性イベント、発熱性好中球減少症、発疹、浮腫、悪心、粘膜炎、下痢、便秘、筋骨格痛、疲労、腹痛、呼吸困難、頭痛、咳嗽、食欲減退、不整脈、肺炎、菌血症、悪寒、睡眠障害、嘔吐であった。(6.1)

疑われる副作用を報告するには、Jazz Pharmaceuticals, Inc.(1-800-520-5568)又は FDA(1-800-FDA-1088)又は www.fda.gov/medwatch に問い合わせてください。

薬物相互作用

心毒性を有する薬剤と併用した場合には、より頻繁に心機能をモニタリングすること。 (7.1)
肝毒性を有する薬剤と併用した場合には、より頻繁に肝機能をモニタリングすること。(7.2)

特定の集団における使用

授乳：授乳を行わないことに勧める。(8.2)
17 患者カウンセリング情報参照

2022 年 9 月改訂

全処方情報

警告：他のダウノルビシン及び/又はシタラビン含有製品の代替として使用しないでください。

VYXEOS は、ダウノルビシン塩酸塩注射液、シタラビン注射液、ダウノルビシンクエン酸リポソーム注射液、シタラビンリポソーム注射液とは推奨用量が異なります。投与ミスを避けるために、調剤・投与前に薬剤名と用量を確認すること［警告及び使用上の注意(5.1)を参照］。

1　効能・効果

VYXEOS は、成人及び 1 歳以上の小児患者において、新規に診断された治療関連急性骨髄性白血病（t-AML）又は骨髄異形成関連変化を伴う AML（AML-MRC）の治療に適応とされる。

2　用法・用量

2.1　推奨用量

VYXEOS の全コースは、表 1 の用量とスケジュールで、寛解導入療法を 1～2 サイクル、地固め療法を 2 サイクルまで実施する。VYXEOS の各サイクルを開始する前に、患者に対するアントラサイクリン系薬剤の累積曝露量を計算する［警告及び使用上の注意(5.3)を参照］。

VYXEOS による治療前に予防的に制吐薬を投与すること。

表 1：　VYXEOS の投与量と投与スケジュール

サイクル	VYXEOS の投与量とスケジュール
寛解導入療法 1 サイクル	1、3、5 日目にダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2
寛解導入療法 2 サイクル [a]	1、3 日目にダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2
地固め療法	1、3 日目ダウノルビシン 29 mg/m^2 及びシタラビン 65 mg/m^2

a：寛解導入療法 1 サイクルで寛解が得られなかった患者に限る。

寛解導入療法 1 サイクル目の推奨用量として、1、3、5 日目にリポソーム（ダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2）を 90 分かけて静脈内投与する。寛解導入療法を開始する前に、心機能を評価し、肝機能検査及び腎機能検査を実施する。寛解導入療法 1 サイクルでは寛解に達しなかった患者には、VYXEOS で許容できない毒性がなければ、初回投与から 2～5 週間後に寛解導入療法 2 サイクル目を実施してもよい。寛解導入療法 2 サイクル目の推奨用量として、1、3 日目にリポソーム（ダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2）を 90 分かけて静脈内投与する。

地固め療法 1 サイクル目は、最後の寛解導入療法の開始から 5～8 週間後に実施する。地固め療法の各サイクルでは、VYXEOS（ダウノルビシン 29 mg/m^2 及びシタラビン 65 mg/m^2）リポソームを 1、3 日目に 90 分かけて静脈内投与する。

各地固め療法サイクルの前に、心機能、全血球数、肝機能及び腎機能を評価する。許容できない毒性がなかった場合でも、好中球絶対数が 500/μL を超えて回復し、血小板数が 50,000/μL を超えて回復するまでは、地固め療法を開始しないこと。疾患進行又は VYXEOS に対する許容できない毒性がない患者では、地固め療法 1 サイクルの開始から 5～8 週間後に地固め療法 2 サイクル目を実施する。

2.2　投与量の変更

VYXEOS 投与の欠落

計画された通りに VYXEOS が投与されなかった場合には、投与間隔を維持しながら、できるだけ早く投与し、それに応じて投与スケジュールを調整する。

過敏症反応

グレード/重症度を問わず過敏症反応がある場合は、VYXEOS の投与を直ちに中断し、症状を管理する。注入速度を遅くするか、下記の要約に従って治療を中止する［警告及び使用上の注意(5.4)を参照］。

軽度の症状：症状が消失したら、以前の投与速度の半分で投与を再開する。その後の VYXEOS の投与には、抗ヒスタミン薬及び/又はコルチコステロイドの前投与を考慮する。

中等度の症状：投与を再開しないこと。その後の VYXEOS の投与については、以前と同じ速度で投与を開始する前に、抗ヒスタミン薬及び/又はコルチコステロイドを前投与する。

重度/生命を脅かす症状：VYXEOS 治療を永続的に中止し、症状を管理するために標準的なケアに従って治療し、症状が消失するまで患者をモニタリングする。

心毒性

心機能障害のある患者では、治療継続の有益性がリスクを上回らない限り、VYXEOS を中止する［警告及び使用上の注意(5.3)を参照］。

2.3　調製及び取扱方法

VYXEOS は細胞毒性を有する薬剤である。適切な取扱い及び廃棄手順に従うこと。VYXEOS は単回投与バイアルとして供給されており、保存剤は含まれていない。未使用分を次回の投与時のために保存しないこと。

静脈内投与前に VYXEOS を溶解し、さらに希釈する。

溶解：

ダウノルビシン量及び個々の患者の BSA に基づいて VYXEOS の用量を計算する。

ダウノルビシンの用量に基づいて、VYXEOS のバイアル数を計算する。

適切なバイアル数の VYXEOS を冷蔵庫から取り出し、室温にて 30 分間平衡化する。

その後、滅菌注射器を用いて各バイアルに注射用滅菌水 19 mL を加えて溶解し、直ちに 5 分間のタイマーを開始する。

バイアルを 30 秒毎に穏やかに反転させながら、注意深く 5 分間バイアル内容物を混和する。

加熱、ボルテックスの使用、激しく振とうしないこと。

溶解後、15 分間静置する。

溶解後の製剤は、目視可能な微粒子を含まない、不透明で紫色の均一な分散液でなければならない。溶解後（ただし、最終希釈前）、1 mL 中にダウノルビシン 2.2 mg 及びシタラビン 5 mg を含有する。

直ちに溶解液を使用する。必要に応じて、溶解した溶液を 2～8℃（36～46°F）にて最長 4 時間保存可能である。なお、バイアル内の調製済み製品及び輸液に希釈した調製済み製品は、2～8℃

で保存した場合、合計 4 時間（各 4 時間ではない）安定である。

希釈：

必要量の VYXEOS 溶解液を以下の式を用いて算出する。

必要量(mL) = ダウノルビシンの用量(mg/m^2) ×患者の BSA (m^2)÷2.2(mg/mL)

溶解した製品をさらに希釈するために、5 回静かに各バイアルを転倒混和する。

算出した量の溶解液を、滅菌シリンジを用いて、バイアルから 500 mL の 0.9%塩化ナトリウム注射液又は 5%デキストロース注射液（USP）を入れた輸液バッグに無菌的に移す。バイアル内に溶液が残留する可能性があるが、未使用部分は廃棄すること。

バッグを静かに反転させ、溶液を混合する。溶解した製品を希釈すると、目視可能な粒子を含まない濃紫色の半透明の均一な溶液が得られる。

直ちに希釈した輸液を使用しない場合は、冷蔵庫内にて 2～8°C（36～46°F）で 4 時間まで保存可能である。溶解したバイアル溶液を 4 時間保存した場合、希釈した輸液は直ちに使用し、さらに 4 時間保存することはできない。

薬液は、溶液及び容器が許す限り、投与前に粒子状物質及び変色がないか目視で点検すること。目に見える粒子を含まない溶液のみを使用すること。

2.4　投与方法

静脈内投与のみとする。

VYXEOS を他の薬剤と混合又は点滴投与しないこと。

中心静脈カテーテル又は末梢から挿入した中心静脈カテーテル及び輸液ポンプを介して 90 分かけて VYXEOS を持続静脈内投与する。フィルターの最小孔径が 15 μm 以上であれば、VYXEOS の静脈内注入にインラインメンブレンフィルターを用いてもよい。

投与後、0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）又は 5%ブドウ糖注射液（USP）でラインを洗い流す。

3　剤形・含有量

VYXEOS は、溶解時単回投与毎に透明ガラスバイアルで供給される、無菌の、防腐剤を含まない紫色の凍結乾燥ケーキで以下を含有する。

注射用： リポソームに封入されたダウノルビシン 44 mg 及びシタラビン 100 mg

4　禁忌

以下の患者には、VYXEOS の使用は禁忌である：

シタラビン、ダウノルビシン、又は製剤に含まれる成分に対する重篤な過敏反応の既往歴［警告及び使用上の注意(5.4)を参照］。

5　警告及び使用上の注意

5.1　他のダウノルビシン及び/又はシタラビン含有製剤の代替として使用しないこと

薬物動態パラメータに大きな差があるため、ダウノルビシン塩酸塩注射液、シタラビン注射液、ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム注射液、シタラビンリポソーム注射液とは、VYXEOS の用量及び投与スケジュールが異なっている。投与ミスを避けるため、調製・投与前に薬剤名と投与量を確認すること。VYXEOS の代わりにダウノルビシンやシタラビンを使用しないこと。

5.2 出血

VYXEOS で治療した患者では、致死的な中枢神経系(CNS)出血を含む重篤又は致死的な出血イベントが、重篤な血小板減少症の遷延と関連して発生している。試験 1(NCT01696084)では、全治療期間中のあらゆるグレードの出血性イベントの発現率は、VYXEOS 群で 74%、対照群で 56%であった。最も多く報告された出血性事象は鼻出血であった（VYXEOS 群 36%、対照群 18%）。グレード 3 以上の事象は、VYXEOS 治療患者の 12%及び 7+3 治療患者の 8%で発生した。疾患進行がみられない状況下における致死的な中枢神経系出血は VYXEOS 群の患者の 2%及び対照群の患者の 0.7%に認められた。回復するまで定期的に血球数をモニタリングし、必要に応じて血小板輸血を実施すること［副作用(6.1)参照］。

5.3 心毒性

VYXEOS には、心毒性のリスクが知られているアントラサイクリン系薬剤のダウノルビシンが含まれている。アントラサイクリン系薬剤による治療歴、既存の心疾患、縦隔への放射線療法歴、又は心毒性薬物の併用は、ダウノルビシン誘発性心毒性のリスクを増大させる可能性がある。VYXEOS を投与する前に、心電図(ECG)、マルチゲート放射性核種血管造影(MUGA)スキャン又は心エコー(ECHO)により心機能を評価する。VYXEOS による地固め療法前及び臨床的に必要な場合には、MUGA スキャン又は ECHO による左室駆出率(LVEF)の測定を繰り返す。治療の開始又は継続の有益性がリスクを上回らない限り、心機能障害のある患者への VYXEOS 投与を中止する。VYXEOS 治療は、駆出率が正常以下の患者には推奨されない。

非リポソーム化ダウノルビシンの総累積投与量が 550 mg/m^2 を超えると、薬物誘発性うっ血性心不全の発生率が上昇した。縦隔への放射線療法を受けた患者では、許容限度は低く 400 mg/m^2 である。

VYXEOS の各サイクルの前に、生涯累積アントラサイクリン曝露量を計算する。生涯アントラサイクリン曝露量が最大累積曝露量に達した患者には、VYXEOS 治療は推奨されない。VYXEOS の各サイクル後のダウノルビシン曝露量を表 2 に示す。

表 2： VYXEOS サイクル当たりのダウノルビシン累積曝露量

治療	ダウノルビシン 1 回量	1 サイクルあたりの投与回数	1 サイクルあたりのダウノルビシン曝露量
寛解導入療法 1 サイクル	44 mg/m^2	3	132 mg/m^2
寛解導入療法 2 サイクル	44 mg/m^2	2	88 mg/m^2
地固め療法の各サイクル	29 mg/m^2	2	58 mg/m^2

5.4 過敏症反応

ダウノルビシン及びシタラビンでは、アナフィラキシー反応を含む重篤又は致死的な過敏症反応が報告されている。過敏症反応がないか患者をモニタリングする。軽度又は中等度の過敏症反応が生じた場合には、VYXEOS の注入を中断又は注入速度を遅らせ、症状を管理する。重度又は生命を脅かす過敏症反応が生じた場合は、VYXEOS を永久的に中止し、標準治療に従って症状を治療し、症状が消失するまで観察する［用法・用量(2.2)参照］。

5.5　銅の過負荷

溶解した VYXEOS は 5 mg/mL のグルコン酸銅を含み、このうち 14%は銅元素である。ウィルソン病やその他の銅関連代謝性疾患の患者における VYXEOS の臨床経験はない。推奨される VYXEOS 投与レジメンのもとでの銅の理論上の最大総曝露量は 106 mg/m^2 である［用法・用量(2.1)を参照］。

VYXEOS でウィルソン病患者を治療する場合には、急性銅中毒の管理の専門家である肝臓専門医及び腎臓専門医に相談する。

総血清中銅濃度、血清中非セルロプラスミン結合銅濃度、24 時間尿中銅濃度、及び一連の神経心理学的検査をモニタリングする。ウィルソン病の患者に VYXEOS を使用するのは、利益がリスクを上回る場合に限る。急性銅中毒の徴候又は症状のある患者では VYXEOS の投与を中止する。

5.6　組織壊死

ダウノルビシンは、血管外漏出部位における重度の局所組織壊死と関連している。VYXEOS は静脈内投与のみで投与すること。静脈の開存性を確認してから投与すること。筋肉内又は皮下に投与しないこと。

5.7　胚・胎児毒性

作用機序及びダウノルビシンとシタラビンを用いた動物試験の知見に基づくと、VYXEOS を妊婦に投与した場合、胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある。妊婦を対象とした VYXEOS、ダウノルビシン、又はシタラビンに関する適切に管理された研究は存在しない。ダウノルビシンとシタラビンは、複数の動物種（マウス、ラット、イヌ）において生殖発生毒性を示す物質であり、体表面積換算でヒト推奨用量の約 0.02 倍の用量における曝露量から毒性がみとめられた。VYXEOS を服用中は妊娠しないよう指導すること。妊婦又は服用中に妊娠した場合には、胎児に有害な影響を及ぼすおそれがあることを告知すること。治療中及び VYXEOS の最終投与後 6 ヵ月間は、生殖可能な女性及び男性に有効な避妊法を使用するよう勧告すること［特定の集団における使用(8.1)(8.3)を参照］。

6　副作用

以下の副作用については、添付文書の他のセクションでより詳細に考察する：

出血　［警告及び使用上の注意(5.2)を参照］

心毒性　［警告及び使用上の注意(5.3)参照］

過敏症反応　［警告及び使用上の注意(5.4)参照］

銅の過負荷　［警告及び使用上の注意(5.5)参照］

組織壊死　［警告と使用上の注意(5.6)参照］

6.1　臨床試験の使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で観察された副作用発現率は、他の医薬品の臨床試験で観察された発現率と直接比較することはできず、実際に観察された発現率を反映していない可能性もある。

VYXEOS の安全性は、新規に t-AML 又は AML-MRC と診断された成人患者を対象としたランダム化試験で判定された［臨床試験(14)を参照］。この試験には、VYXEOS で治療した患者 153 例及びシタラビンとダウノルビシンの標準併用（7+3）で治療した患者 151 例が含まれていた。試験登録時に LVEF が 50%以上で、前治療の生涯累積アントラサイクリン曝露量が 368 mg/m^2 未満の患者（又は同等の患者）を対象とした。試験での投与サイクル数の中央値は、VYXEOS 群で 2 サイクル（範囲：1～4 サイクル）、対照群で 1 サイクル（範囲：1～4 サイクル）であった。ダウノルビシンの累積投与量の中央値は、VYXEOS 群では 189 mg/m^2（範囲：44～337 mg/m^2）、対照群では 186 mg/m^2（範囲：44～532 mg/m^2）であった。

VYXEOS 群の患者 9 例(6%)及び対照群の患者 9 例(6%)は、治療中又は治療後 30 日以内に致死的な副作用を示したが、病勢進行は認められなかった。VYXEOS 群の致死的な副作用は、感染症、中枢神経系出血、及び呼吸不全であった。全般的に、原因を問わない 30 日以内の死亡率は VYXEOS 群で 6%、対照群で 11%であった。試験の最初の 60 日間に、VYXEOS 群では患者の 14%(21/153)が死亡したのに対し、7+3 治療群では 21%(32/151)が死亡した。

VYXEOS 投与群で最も多かった重篤な副作用（発現率 5%以上）は、呼吸困難、心筋毒性、敗血症、肺炎、発熱性好中球減少症、菌血症及び出血であった。副作用により、VYXEOS 群の 18%(28/153)、対照群の 13%(20/151)の患者が投与を中止した。VYXEOS 群で中止に至った副作用は、血球減少症の遷延、感染症、心毒性、呼吸不全、出血（消化管及び中枢神経系）、腎機能不全、大腸炎、及び全身性の医学的悪化であった。

VYXEOS 投与群で最も多かった副作用（発現率 25%以上）は、出血性イベント、発熱性好中球減少症、発疹、浮腫、悪心、粘膜炎、下痢、便秘、筋骨格痛、疲労、腹痛、呼吸困難、頭痛、咳嗽、食欲減退、不整脈、肺炎、菌血症、悪寒、睡眠障害、嘔吐であった。試験 1 の寛解導入療法期における主な副作用発現頻度を表 3 に示す。

表 3　寛解導入療法期における頻度の高い副作用（VYXEOS 群で 10%以上の発現率）

副作用 [a]	全グレード [b]		グレード 3～5[b]	
	VYXEOS N=153 n (%)	7+3 N=151 n (%)	VYXEOS N=153 n (%)	7+3 N=151 n (%)
出血 [a]	107 (70)	74 (49)	15 (10)	9 (6)
発熱性好中球減少症	104 (68)	103 (68)	101 (66)	102 (68)
発疹 [a]	82 (54)	55 (36)	8 (5)	2 (1)
浮腫 [a]	78 (51)	90 (60)	2 (2)	5 (3)
悪心	72 (47)	79 (52)	1 (1)	1 (1)
下痢/大腸炎 [a]	69 (45)	100 (66)	4 (3)	10 (7)
粘膜炎 [a]	67 (44)	69 (46)	2 (1)	7 (5)
便秘	61 (40)	57 (38)	0	0
筋骨格痛 [a]	58 (38)	52 (34)	5 (3)	4 (3)
腹痛 [a]	51 (33)	45 (30)	3 (2)	3 (2)
咳嗽 [a]	51 (33)	34 (23)	0	1 (1)
頭痛 [a]	51 (33)	36 (24)	2 (1)	1 (1)
呼吸困難	49 (32)	51 (34)	17 (11)	15 (10)
疲労 [a]	49 (32)	58 (38)	8 (5)	8 (5)
不整脈 [a]	46 (30)	41 (27)	10 (7)	7 (5)
食欲減退	44 (29)	57 (38)	2 (1)	5 (3)
肺炎（真菌性を除く）[a]	39 (26)	35 (23)	30 (20)	26 (17)

睡眠障害 [a]	38 (25)	42 (28)	2 (1)	1 (1)
菌血症（敗血症を除く） [a]	37 (24)	37 (25)	35 (23)	31 (21)
嘔吐 [a]	37 (24)	33 (22)	0	0
悪寒	35 (23)	38 (25)	0	0
低血圧 [a]	30 (20)	32 (21)	7 (5)	1 (1)
非伝導性心毒性 [a]	31 (20)	27 (18)	13 (9)	15 (10)
めまい [a]	27 (18)	26 (17)	1 (1)	0
真菌感染 [a]	27 (18)	19 (13)	11 (7)	9 (6)
高血圧 [a]	28 (18)	22 (15)	15 (10)	8 (5)
低酸素症 [a]	28 (18)	31 (21)	19 (12)	23 (15)
上気道感染（真菌性を除く） [a]	28 (18)	19 (13)	4 (3)	1 (1)
胸痛 [a]	26 (17)	22 (15)	5 (3)	0
発熱	26 (17)	23 (15)	1 (1)	2 (1)
カテーテル/器具/注射部位反応 [a]	24 (16)	15 (10)	0	0
譫妄 [a]	24 (16)	33 (22)	4 (3)	9 (6)
胸水	24 (16)	25 (17)	3 (2)	2 (1)
不安	21 (14)	16 (11)	0	0
そう痒症 [a]	23 (15)	14 (9)	0	0
敗血症（真菌性を除く） [a]	17 (11)	20 (13)	n/a	
痔核	16 (11)	12 (8)	0	0
点状出血	17 (11)	17 (11)	0	0
腎機能不全 [a]	17 (11)	17 (11)	7 (5)	7 (5)
輸血反応 [a]	17 (11)	16 (11)	3 (2)	1 (1)
視覚障害（出血を除く） [a]	16 (11)	8 (5)	0	0

a：グループ用語：出血：肛門出血、血性水疱、尿中血陽性、乳房血腫、カテーテル留置部位出血、カテーテル留置部位内出血、中枢神経系出血、脳血腫、脳出血、凝固異常、結膜出血、挫傷、斑状出血、出血性腸炎、鼻出血、胃出血、胃腸出血、歯肉出血、吐血、血便、血腫、血尿、喀血、出血、頭蓋内出血、皮下出血、尿路出血、痔出血、口唇血腫、口唇出血、下部消化管出血、メレナ、口腔内出血、粘膜出血、眼窩周囲血腫、眼窩周囲出血、咽頭血腫、咽頭出血、処置後挫傷、処置後血腫、処置後出血、肺胞出血、肺出血、紫斑、直腸出血、網膜出血、強膜出血、陰嚢血腫、出血性皮膚潰瘍、小腸出血、出血性口内炎、硬膜下血種、硬膜下出血、帽状腱膜下血腫、舌出血、外傷性血腫、上部消化管出血、尿道出血、膣出血、血管穿刺部位出血、硝子体出血

発疹：皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、結節性紅斑、剥脱性発疹、乾癬、発疹、紅斑性発疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚剥脱

浮腫：顔面浮腫、水分過負荷、体液貯留、全身性浮腫、限局性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、陰茎浮腫、陰嚢浮腫、腫脹、顔面腫脹

下痢/大腸炎：盲腸炎、大腸炎、下痢、腸炎、回腸炎、好中球減少性大腸炎、小腸炎

粘膜炎：肛門びらん、肛門直腸不快感、十二指腸炎、胃潰瘍、胃腸の炎症、歯肉痛、歯肉腫脹、歯肉炎、舌痛、喉頭の炎症、口唇潰瘍、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症、粘膜潰瘍、嚥下痛、口腔浮腫、食道潰瘍、食道炎、口腔粘膜びらん、口腔粘膜水疱形成、口腔粘膜紅斑、咽頭潰瘍、肛門周囲痛、直腸炎、直腸潰瘍、口内炎、舌潰瘍、口腔咽頭痛、口腔内痛、口腔咽頭不快感、咽頭紅斑

筋骨格痛：関節痛、背部痛、骨痛、尾骨痛、四肢不快感、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋肉痛、頚部痛、四肢痛、顎痛

腹痛：腹痛、腹部膨満、上腹部痛、腹部不快感、下腹部痛、腹部圧痛

咳嗽：咳嗽、湿性咳嗽

頭痛：頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛

呼吸困難：急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、気管支痙攣、呼吸困難、労作性呼吸困難、呼吸窮迫、呼吸不全、喘鳴

疲労：疲労、無力症

不整脈：不整脈、上室性不整脈、心房細動、心房粗動、心房頻脈、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、徐脈、右脚ブロック、期外収縮、心拍数増加、結節性不整脈、結節性調律、洞停止、洞性不整脈、洞性徐脈、洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈、心室性期外収縮、心室性頻脈

肺炎（真菌性を除く）：肺硬化、肺感染、肺浸潤、肺炎、誤嚥性肺炎、細菌性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、緑膿菌性肺炎、ウイルス性肺炎

睡眠障害：異常な夢、不眠症、悪夢、睡眠時無呼吸症候群、睡眠障害

菌血症（敗血症を除く）：バシラス検査陽性、菌血症、バクテロイデス性菌血症、コリネバクテリウム検査陽性、腸球菌性菌血症、エンテロコッカス検査陽性、大腸菌性菌血症、クレブシエラ性菌血症、シュードモナス性菌血症、シュードモナス検査陽性、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌検査陽性、ストマトコッカス検査陽性、レンサ球菌性菌血症、レンサ球菌検査陽性、大腸菌検査陽性、クレブシエラ検査陽性

嘔吐：レッチング、嘔吐

低血圧：低血圧、起立性低血圧

非伝導性心毒性：急性冠動脈症候群、急性心内膜炎、急性心筋梗塞、狭心症、大動脈弁閉鎖不全症、心停止、心不全、うっ血性心不全、心雑音、心原性ショック、心拡大、心筋症、心毒性、細胞毒性心筋症、拡張機能障害、心房拡張、心室拡張、駆出率減少、心内膜炎、左室機能不全、僧帽弁閉鎖不全症、心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎、拘束性心筋症、右室肥大

浮動性めまい：浮動性めまい、体位性めまい、労作性めまい

真菌感染症：アスペルギルス症、気管支肺アスペルギルス症、カンジダ検査陽性、カンジダ症、真菌血症、真菌感染、皮膚真菌感染、カンジダ性間擦疹、真菌性下気道感染、口腔カンジダ症、真菌性肺炎、肺真菌症、真菌性副鼻腔炎、皮膚カンジダ、股部白癬、白癬感染、外陰膣真菌感染、真菌性創感染、接合真菌症、真菌性動脈瘤

高血圧：血圧上昇、高血圧

低酸素症：低酸素症、酸素飽和度低下

上気道感染症（真菌性を除く）：急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、上気道分泌増加、鼻閉、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、細菌性副鼻腔炎、上気道うっ血、上気道感染、上気道咳症候群、ウイルス性上気道感染

胸痛：胸部不快感、胸痛、非心臓性胸痛、胸膜痛

カテーテル/器具/注射部位反応：カテーテル留置部位分泌物、カテーテル留置部位びらん、カテーテル留置部位紅斑、カテーテル留置部位炎症、カテーテル留置部位浮腫、カテーテル留置部位疼痛、カテーテル留置部位そう痒感、カテーテル留置部位発疹、注入部位浮腫、注入部位疼痛、注入部位小水疱、カテーテル留置部位関連反応

譫妄：認知障害、錯乱状態、譫妄

そう痒症：肛門そう痒症、耳そう痒症、そう痒症、全身性そう痒症

敗血症（真菌性を除く）：エンテロバクター性敗血症、大腸菌性敗血症、クレブシエラ性敗血症、好中球減少性敗血症、敗血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症、レンサ球菌性敗血症、尿路性敗血症、ウイルス性敗血症

腎機能不全：急性腎前性腎不全、高窒素血症、乏尿、腎不全、急性腎不全、慢性腎不全

輸血反応：アレルギー性輸血反応、発熱性非溶血性輸血反応、輸血反応

視覚障害（出血を除く）：羞明、光視症、光線過敏性反応、網膜裂孔、閃輝暗点、ブドウ膜炎、霧視、視力低下、視力障害、硝子体剥離、硝子体浮遊物

b 副作用は NCI CTCAE version 3.0 を用いて grading した。

地固め療法期間中（両方の地固め療法サイクルを併合）、VYXEOS 群で最も多くみられた 2 つの副作用は、寛解導入療法期間中に起こった副作用と同じであり、出血性イベント及び発熱性好中球減少症であった。これらの発現率は、寛解導入療法期と比較して併合した地固め療法期では低かった（それぞれ 43%及び 29%）。

併合した地固め療法期の VYXEOS 群で 10%以上に認められた副作用は、寛解導入療法期でも認められた。悪寒、浮動性めまい、発熱の発現率は寛解導入療法期と地固め療法期で比較的類似していたが、その他の副作用の発現率は地固め療法期では、寛解導入療法期と比べ低かった。

寛解導入療法又は地固め療法中に VYXEOS で治療された患者の 10%未満に発現したその他の注目すべき副作用には、以下のものが含まれる：

耳および迷路障害：難聴、片耳難聴

眼障害：結膜炎、眼乾燥、眼球浮腫、眼部腫脹、眼刺激、眼痛、眼部不快感、眼充血、眼窩周囲浮腫、強膜充血

胃腸障害：消化不良

精神障害：幻覚

呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎

臨床検査値異常

全患者が重度の好中球減少症、血小板減少症及び貧血を発症した。活動性白血病が認められない状態で遷延したグレード 3 の血小板減少症及びグレード 4 の好中球減少症の発現率については表 4 を参照のこと。

表 4： 試験 1 における患者の長期血球減少症

	寛解導入療法 1		地固め療法 1[b]	
	VYXEOS N=58 n (%)	7+3 N=34 n (%)	VYXEOS N=48 n (%)	5+2 N=32 n (%)
遷延した血小板減少症[a]	16 (28)	4 (12)	12 (25)	5 (16)
遷延した好中球減少症[a]	10 (17)	1 (3)	5 (10)	1 (3)

a 活動性白血病が認められない状態で、血小板数が 50,000/μL 未満、又は好中球数が 500/μL 未満がサイクル 42 日目を過ぎても持続する。

b 地固め療法を 1 回以上受けた患者。

試験 1 で VYXEOS を投与した患者の 5%以上に発生したグレード 3～4 の生化学検査値異常を表 5 に示す。

表 5： Grade 3-4 [a] 生化学検査値異常 VYXEOS 群で 5%以上発現(試験 1)

	寛解導入療法		地固め療法	
	VYXEOS N=153 n (%)	7+3 N=151 n (%)	VYXEOS N=49 n (%)	5+2 N=32 n (%)
生化学検査値異常				
低ナトリウム血症	21 (14)	20 (13)	3 (6)	0
低カリウム血症	14 (9)	19 (13)	3 (6)	2 (6)
低アルブミン血症	11 (7)	19 (13)	1 (2)	4 (13)
高ビリルビン血症	9 (6)	6 (4)	1 (2)	1 (3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	7 (5)	8 (5)	0	1 (3)

a：NCI CTCAEversion 3.0 を用いて grading した。

6.2　市販後の使用経験

次の副作用がビキセオスの市販後に認められた。

これらの副作用は自発的に報告されており、母集団のサイズは不明であり、頻度や薬物曝露との因果関係は不明である。

インフュージョンリアクション

7　薬物相互作用

7.1　心毒性を有する薬剤

心毒性を有する薬剤との併用は、心毒性のリスクを増大させる可能性がある。VYXEOS を心毒性を有する薬剤と併用する場合は、心機能をより頻繁に評価すること［警告及び使用上の注意(5.3)を参照］。

7.2　肝毒性を有する薬剤

肝毒性を有する薬剤との併用により、肝機能が低下し、VYXEOS の毒性が増強するおそれがある。VYXEOS を肝毒性を有する薬剤と併用する場合は、肝機能モニタリングをより頻繁に行うこと。

8　特定の集団における使用

8.1　妊娠

リスクの概要

妊婦にシタラビンが投与された事例、及び動物におけるダウノルビシンとシタラビンの研究結果に基づくと、VYXEOS を妊婦に投与した場合、胚-胎児毒性を引き起こす可能性がある。妊婦を対象とした VYXEOS、ダウノルビシン、又はシタラビンに関する適切に管理された研究は存在しない。ダウノルビシンとシタラビンは、複数の動物種（マウス、ラット、イヌ）において生殖・発生毒性を示す物質であり、ヒトに対する推奨用量の約 0.02 倍の用量で得られる曝露量（体表面積換算）から毒性がみとめられた［動物のデータ参照］。VYXEOS 投与中は妊娠しないよう指導すること。妊婦又は服用中に妊娠した場合には、胎児に有害な影響を及ぼすおそれがあることを告知すること。

投与対象集団における先天性異常及び流産のバックグラウンドリスクは不明である。妊娠中の有害転帰は、母親の健康状態や薬物の使用に関係なく生じる。米国の一般集団では、臨床的に確認されている妊娠における重大な先天異常及び流産のバックグラウンドリスクの推定値は、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

データ

ヒトのデータ

妊婦にシタラビンを投与すると、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊娠初期に単剤又は他の薬剤との併用でシタラビンを静脈内投与した母親を持つ乳児において、四肢の奇形 4 例が報告されている。

動物のデータ

妊娠 6～15 日目にダウノルビシンのリポソーム製剤を 0.3、1.0、2.0 mg/kg/日（体表面積換算でヒト推奨用量の約 0.04、0.14、0.27 倍に相当）を投与したラットでは、2.0 mg/kg/日で重度の母体毒性と胚致死が生じ、0.3 mg/kg/日で胚毒性と胎児奇形（無眼球、小眼球、骨化不全）が生じた。胚毒性として、胚・胎児死亡の増加、同腹仔数及びそのサイズ減少が観察された。

器官形成期にシタラビンを腹腔内投与したマウスでは、2 mg/kg/日（体表面積換算でヒト推奨用量の約 0.06 倍に相当）以上で催奇形性（口蓋裂、アザラシ状奇形、付属器の異形、骨格異常）が観察された。妊娠 12 日目にシタラビン 20 mg/kg（体表面積換算でヒト推奨用量の約 1.2 倍相当）を単回腹腔内投与したラットにおいても催奇形性（肢の異形）が観察された。妊娠 14 日目にシタラビン 50 mg/kg（体表面積換算でヒトの推奨用量の約 3 倍に相当）を単回腹腔内投与したラットにおいて、出生前及び出生後の脳重量が減少し、学習能力が永続的に低下した。

器官形成期にシタラビンを投与したマウスでは、胚毒性が認められた。胚毒性として、0.5 mg/kg/日（体表面積換算でヒト推奨用量の約 0.02 倍）で胎仔の体重減少、8 mg/kg/日（体表面積換算でヒト推奨用量の約 0.24 倍）で早期及び後期胚吸収数の増加と生存同腹仔数の減少が観察された。

8.2 授乳

リスクの概要

ダウノルビシン、シタラビン、又はこれらの代謝物のヒト母乳への移行、母乳栄養児への影響、又は母乳産生への影響に関するデータはない。授乳中の乳児には重篤な有害反応が起こる可能性があるため、授乳中の女性に対しては、VYXEOS の投与期間中及び最終投与から少なくとも 2 週間は授乳を行わないように助言すること。

8.3 生殖可能な女性、男性

VYXEO を妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を及ぼすことがある［特定の集団における使用(8.1)を参照］。

妊娠検査

VYXEOS を開始する前に、生殖可能な女性の妊娠状態を確認する。

避妊

女性

VYXEOS の投与期間中及び最終投与から少なくとも 6 ヵ月間は、生殖可能な女性に有効な避妊法を使用するよう勧告する。

男性

生殖可能な女性パートナーをもつ男性に、VYXEOS による治療中及び最終投与から少なくとも 6 ヵ月間は、有効な避妊法を使用するよう助言する［非臨床毒性(13.1)参照］。

不妊症

動物におけるダウノルビシン及びシタラビンの所見に基づくと、男性の生殖能は VYXEOS 投与により損なわれる可能性がある［非臨床毒性(13.1)参照］。

8.4 小児等への投与

新規に t-AML 又は AML-MRC と診断された 1 歳以上の小児患者において、VYXEOS の安全性及び有効性が確立されている。この適応症に対する VYXEOS の使用は、1 歳以上 2 歳未満の患者 7

例、2 歳以上 12 歳未満の患者 33 例、12 歳以上 17 歳未満の患者 13 例を対象とした 2 つの単群試験からの安全性に関するデータ、及び成人患者を対象とした適切な比較対照試験から得られた有効性のエビデンスによって支持されている［臨床薬理(12.3)参照］。これら 2 件の単群試験では、小児患者に新たな安全性情報は認められなかった。年齢による安全性の差は認められなかった。新規に t-AML 又は AML-MRC と診断された 1 歳未満の小児患者における VYXEOS の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

臨床試験で VYXEOS（ダウノルビシン 44mg/m^2 及びシタラビン 100mg/m^2）を投与された患者 375 人のうち、57%が 65 歳以上であった。出血性イベントは 65 歳以上の患者の方が若年の患者より多かったが（77% vs 59%）、この出血性イベントを除き、これらの患者と若年の患者との間で全体的な安全性に差は認められなかった。

8.6　腎機能障害

軽度（クレアチニンクリアランス［CL_{CR}］60 mL/min～89 mL/min、Cockcroft Gault の式［C-G］）、中等度（CL_{CR} 30 mL/min～59 mL/min）又は重度（CL_{CR} 15 mL/min～29 mL/min）の腎機能障害患者では、用量調節は必要ない。透析中の末期腎疾患患者を対象とした VYXEOS の試験は実施されていない［臨床薬理学(12.3)を参照］。

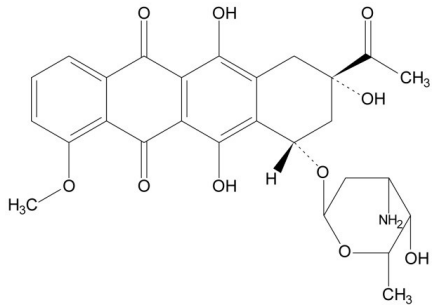
8.7　肝機能障害

ビリルビン値が 3 mg/dL 以下の患者には、用量調節の必要はない。ビリルビン値が 3 mg/dL を超える患者を対象とした VYXEOS の試験は実施されていない［臨床薬理(12.3)参照］。

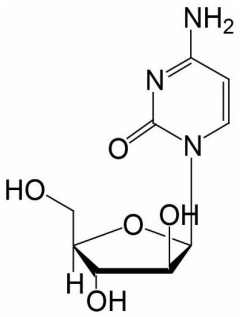
11　性状

注射用 VYXEOS（ダウノルビシン及びシタラビン）リポソームは、静脈内投与用リポソームに 1：5 のモル比でダウノルビシン及びシタラビンが封入されている。リポソーム膜は、モル比 7：2：1 のジステアリルホスファチジルコリン(DSPC)、ジステアリルホスファチジルグリセロール(DSPG)、及びコレステロールから構成される。

ダウノルビシンはアントラサイクリン系のトポイソメラーゼ阻害薬である。ダウノルビシンの化学名は、(1S,3S)-3-acetyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-1-naphthacenyl-3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranoside であり、その分子量は 527.52 である。ダウノルビシンの構造式は以下のとおりである：



シタラビンはヌクレオシド代謝阻害薬である。シタラビンの化学名は、4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone であり、その分子量は 243.22 である。シタラビンの構造式は以下のとおりである：



注射用 VYXEOS リポソームは、無菌の、防腐剤を含まない紫色の凍結乾燥ケーキとして、単回投与バイアルに入れて供給される。各バイアルにはダウノルビシン 44 mg とシタラビン 100 mg が含まれており、添加物は DSPC 454 mg、DSPG 132 mg、コレステロール HP 32 mg、グルコン酸銅 100 mg、トリエタノールアミン 4 mg、スクロース 2054 mg である。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

注射用 VYXEOS（ダウノルビシン及びシタラビン）リポソームは、一定の 1：5 のモル比でダウノルビシン及びシタラビンが含有されたリポソーム製剤である。モル比 1：5 のダウノルビシン：シタラビンは、*in vitro* 及びマウスモデルにおいて、白血病細胞に対する相乗的な殺細胞作用を示す。ダウノルビシンは有糸分裂阻害作用及び殺細胞作用を有しており、これらは DNA との複合体形成によるトポイソメラーゼ II 活性及び DNA ポリメラーゼ活性の阻害、遺伝子発現調節への影響、DNA 傷害性フリーラジカルの産生を介する。シタラビンは細胞周期依存的な抗腫瘍薬であり、細胞分裂の S 期にのみ作用する。シタラビンは主として DNA ポリメラーゼの阻害を介して作用する。

動物データによれば、骨髄に移行したリポソームは、骨髄細胞に取り込まれる。白血病マウスでは、多くのリポソームが正常骨髄細胞よりも白血病細胞に取り込まれる。細胞内に取り込まれた後、リポソームは分解をうけ、細胞内にシタラビンとダウノルビシンを放出する。

12.2　薬力学

心臓電気生理学

推奨投与法による曝露下では、QTc 間隔の平均値に大きな変化（>20 msec）は観察されなかった。Exposure-QTc 分析は、濃度依存性 QTc 間隔延長を示唆しなかった。

12.3　薬物動態

VYXEOS として投与されたダウノルビシン及びシタラビンの薬物動態は、1、3、5 日目にダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2 を 90 分かけて静脈内投与した成人患者において検討された。各薬物の薬物動態は、総血漿中濃度（すなわち、リポソーム内の薬剤と遊離薬剤の総量）に基づいた。

5 日目の投与後、ダウノルビシン及びシタラビンの最高血漿中濃度（C_{max}）の平均（%変動係数）は 26.0 (32.7%) µg/mL 及び 62.2 (33.7%) µg/mL であった。AUC_{tau} の平均値（%CV）は、ダウノルビシン 637 (38.4%) µg･h/mL、シタラビン 1900 (44.3%) µg･h/mL であった。

蓄積率はダウノルビシンで 1.3、シタラビンで 1.4 であった。反復投与による血漿中濃度の明らかな変動は認められず、1.3 mg/3 mg/m^2～59 mg/134 mg/m^2、（承認された推奨投与量の 0.03～1.3 倍）の投与量範囲において曝露の線形性も認められた。

分布

ダウノルビシンの分布容積（%CV）は 6.6 L (36.8%)、シタラビンは 7.1 L (49.2%)であった。血漿蛋白結合は評価しなかった。

消失

VYXEOS は、ダウノルビシンで 31.5 時間 (28.5%)、シタラビンで 40.4 時間 (24.2%)の長い半減期（%CV）を示し、血漿中においては 99%を超えるダウノルビシン及びシタラビンがリポソーム内に封入された状態で存在した。クリアランス（%CV）はダウノルビシンで 0.16 L/h (53.3%)、シタラビンで 0.13 L/h (60.2%)であった。

代謝

VYXEOS リポソームから放出された後、ダウノルビシンはアルドケトレダクターゼ及びカルボニルレダクターゼ酵素によって活性代謝物のダウノルビシノールとなる。シタラビンはシチジンデアミナーゼによって不活性代謝物 1-β-D-アラビノフラノシルウラシル（AraU）に代謝される。

排泄

ダウノルビシン及びダウノルビシノールの尿中排泄はダウノルビシン投与量の 9%を占め、シタラビン及び AraU の尿中排泄はシタラビン投与量の 71%を占めた。

特定の集団

ダウノルビシン及びシタラビンの薬物動態に対する臨床的に意義のある影響は、体表面積で用量補正した年齢（1～81 歳）、性別、人種、体重（9～156 kg）、肥満度指数（14～48 kg/m^2）、白血球数（0.2～111 ×10^3/μL）において認められなかった。

小児患者

小児患者で観察された総ダウノルビシン及び総シタラビンの曝露量は、体表面積に基づいて同じ用量を投与された成人で観察された値の範囲内であった。

高齢者

65 歳以上の患者で観察された総ダウノルビシン及び総シタラビンの曝露量は、体表面積に基づいて同じ用量を投与された 18～64 歳の患者で観察された値の範囲内であった。

腎機能障害のある患者

正常な腎機能を有する患者（n=7、CLcr≧90 mL/min）、中等度の腎機能障害を有する患者（n=8、CLcr：30～59 mL/min）においては、総ダウノルビシン及び総シタラビンの AUC_{tau} の平均値は、それぞれ 8%及び 6%低下した。重度の腎機能障害（n=6、CLcr：15～29 mL/min）においては、それぞれ 0.4%増加及び 3%減少した。透析で管理された末期腎疾患を有する患者におけるデータはない。

肝機能障害患者

総シタラビン及び総ダウノルビシンの薬物動態は、ビリルビンが 3 mg/dL 以下の患者では変化しなかった。ビリルビンが 3 mg/dL を超える患者における薬物動態は不明である。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

注射用（ダウノルビシン及びシタラビン）リポソームを用いた発がん性、変異原性及び受胎能障害に関する研究は実施されていない。

ダウノルビシンを用いた発がん性及び変異原性試験が実施されている。公表文献において、ヒト推奨用量の 0.68 倍（体表面積換算）のダウノルビシン(5 mg/kg)を投与したラットで腫瘍形成が示されている。ダウノルビシン 12.5 mg/kg (体表面積換算でヒト推奨用量の約 1.7 倍)を単回静脈内投与したラットで、約 120 日後に高頻度で乳がんの発生が認められた。IARC Working Group による発がん性評価では、ダウノルビシンは、動物における十分な根拠とヒトにおける不十分なデータに基づいて、ヒトに対する発がん性の可能性がある物質に分類された。ダウノルビシンは *in vitro* 試験（Ames 試験、V79 ハムスター細胞を用いた試験)及び *in vitro* 試験（CCRF-CEM ヒトリンパ芽球細胞を用いた試験）並びに *in vivo* 試験（マウス骨髄を用いた SCE 試験）で変異原性を示した。

ダウノルビシン 0.25 mg/kg/日（体表面積換算でヒト推奨用量の約 0.12 倍）を静脈内投与した雄性イヌにおいて、精巣萎縮と精細管の精母細胞の全無形成が生じた。

シタラビンは *in vitro* 試験で変異原性を示し、*in vitro*（ヒト白血球細胞を用いた染色体異常試験及び SCE 試験）及び *in vivo*（げっ歯類骨髄を用いた染色体異常試験及び SCE 試験、マウス小核試験）で染色体異常を誘発した。シタラビンは *in vitro* でハムスター胚細胞及びラット H43 細胞の形質転換を引き起こした。

生殖能に対するシタラビンの影響を評価した研究に関する公表文献はない。シタラビンは減数分裂細胞に対して染色体異常誘発性を示し、シタラビンを腹腔内投与したマウスで用量依存的な精子頭部異常及び染色体異常の増加が認められた。

14　臨床試験

<u>試験 1</u>

試験 1（NCT01696084）は、新規に t-AML 又は AML-MRC と診断された 60～75 歳の患者を対象に、VYXEOS を標準的なシタラビン+ダウノルビシン併用（7+3）と比較した多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験であった。患者を無作為化（1：1）し、年齢及び AML サブタイプにより VYXEOS 又は 7+3 を寛解導入療法及び地固め療法として投与するように層別化した。初回寛解導入療法では 1、3、5 日目に、必要に応じて 2 回目の寛解導入療法では 1、3 日目に VYXEOS（ダウノルビシン 44 mg/m^2 及びシタラビン 100 mg/m^2）を静脈内投与した。地固め療法では、1、3 日目に VYXEOS（ダウノルビシン 29 mg/m^2 及びシタラビン 65 mg/m^2）を投与した。7+3 群では、初回寛解導入療法として 1～7 日目にシタラビン 100 mg/m^2/日を持続注入し、1、2、3 日目にダウノルビシン 60 mg/m^2/日を投与した。2 回目の寛解導入療法及び地固め療法では、シタラビン 100 mg/m^2/日を 1～5 日目に投与し、ダウノルビシン 60 mg/m^2/日を 1 日目及び 2 日目に投与した。患者は、各群とも 2 サイクルまでの寛解導入療法及び 2 サイクルまでの地固め療法を受けることができた。2 回目の寛解導入療法は、治療反応が得られた患者には推奨され、骨髄芽球比率が 50%以上低下した患者には必須であった。寛解後療法として、地固め療法の代わり又は地固め療法後に造血幹細胞移植（HSCT）の実施も許可された。

VYXEOS 群に無作為に割り付けられた患者は 153 例、7+3 群に無作為に割り付けられた患者は 156 例であった。無作為化された患者の年齢中央値は 68 歳（60～75 歳）であり、61%が男性、88%が ECOG のパフォーマンスステータスが 0～1 であった。20%が t-AML、54%が先行する血液疾患を伴う AML、25%が骨髄異形成関連の細胞遺伝学的異常を伴う *de novo* AML であった。34%は、以前に MDS に対するメチル化阻害薬による治療を受けていた。細胞遺伝学的データのある患者の 54%は、予後不良の染色体異常を有していた。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、試験群間で概ね均衡していた。FLT3 変異は検査された患者の 15%(43/279)で同定され、NPM1 変異は検査された患者の 9% (25/283)で同定された。

VYXEOS 群の全患者及び 7+3 群の患者の 97%は寛解導入療法を 1 サイクル以上受け、VYXEOS 群の 32%及び対照群の 21%は地固め療法を 1 サイクル以上受けた。初回 CR 後に HSCT を実施した割合は、VYXEOS 群で 20%、7+3 群で 12%であった。全体の HSCT 実施率（寛解導入療法後非寛解例、初回治療後 CR 例又は再発後の救助療法としての実施例）は、VYXEOS 群で 34% (52/153)、対照群で 25% (39/156)であった。

有効性は、無作為割付け日から死因を問わない死亡までの全生存期間に基づいて確立した。VYXEOS は、7+3 群と比較して全生存期間を有意に延長した（図 1）。有効性の結果を表 6 に示す。

図 1： ITT 集団の全生存率に対する Kaplan-Meier 曲線

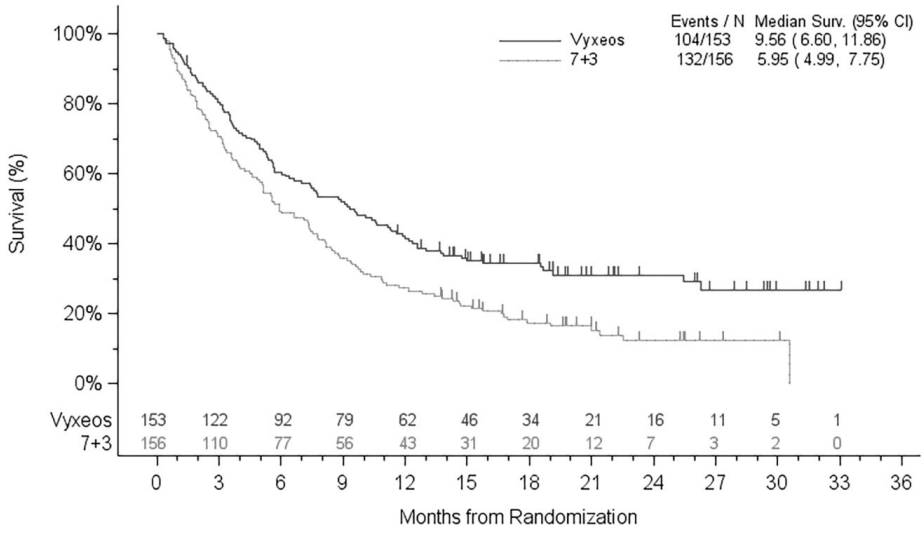


表 6： 試験 1 の有効性の結果

	VYXEOS N=153	7+3 N=156
全生存期間		
生存期間中央値、月(95% CI)	9.6 (6.6, 11.9)	5.9 (5.0, 7.8)
ハザード比(95%信頼区間)	0.69 (0.52, 0.90)	
p 値(両側)[a]	0.005	
完全寛解率		
CR、n (%)	58 (38)	41 (26)
p 値(両側)[b]	0.036	

CI =信頼区間、CR =完全寛解

a：年齢及び AML サブタイプによって層別化した層別ログランク検定による p 値

b：年齢及び AML サブタイプによって層別化した Mantel-Haenszel 検定の p 値

15　参考文献

OSHA Hazardous Drugs. OSHA.［Accessed on 15 June 2017, from http: //www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html.］

16　包装／貯法及び取扱い

包装

注射用 VYXEOS（ダウノルビシン及びシタラビン）リポソームは、無菌の、防腐剤を含まない紫色の凍結乾燥ケーキとして、単回投与バイアルに入れて供給される。各 VYXEOS バイアル（NDC 68727-745-01）にはダウノルビシン 44 mg とシタラビン 100 mg が含まれている。

NDC 68727-745-02：1 カートンには 2 バイアルの VYXEOS を含む

貯法

未溶解の VYXEOS バイアルは、2～8℃(36～46°F)の冷蔵庫内で直立した状態で保管すること。バイアルは、光を遮断するため、元のカートンに入れて保管する。

取扱い及び廃棄

VYXEOS は細胞毒性薬である。適切な取扱い及び廃棄手順に従うこと。

17　患者カウンセリング情報

出血

致命的な出血のリスクを患者に伝えること。血球数の定期的モニタリングの必要性、及び予定された血液検査と必要な輸血の予約を守ることの重要性について患者に助言すること。患者に、発熱の新規発症や感染症症状、あるいは挫傷や出血の徴候が認められた場合、医療提供者に連絡するように助言すること［警告と使用上の注意(5.2)及び副作用(6.1)を参照］。

心毒性

心不全の症状が発現した場合は、医療提供者に連絡するよう患者に助言すること。［警告及び使用上の注意(5.3)参照］。

過敏症反応

アナフィラキシーを含む過敏症反応のリスクがあることを患者に伝える。過敏症反応(アナフィラキシーを含む)の症状を説明し、症状が発現した場合には速やかに医師の診察を受けるよう患者に指示すること［警告及び使用上の注意(5.4)を参照］。

胚・胎児毒性

妊娠中に投与した場合、胎児に有害な影響を及ぼすおそれがある。妊娠可能な女性に対して、治療中及び最終投与後 6 ヵ月間は有効な避妊法を使用すること、並びに、治療前及び治療中に妊娠が判明している又は妊娠している可能性について医療従事者に伝えることを助言すること［警告及び使用上の注意(5.7)並びに特定の集団への使用(8.1)及び(8.3)を参照のこと］。

授乳

VYXEOS による治療中及び最終投与から少なくとも 2 週間は授乳をしないよう患者に助言すること［特定の集団での使用(8.2)を参照］。

不妊症

VYXEOS が一時的又は永続的な不妊症を引き起こす可能性があることを、生殖可能な男性に助言すること ［特定の集団での使用(8.3)を参照］。

併用薬

現在服用している他の薬物について医師と話すよう患者に助言すること［薬物相互作用(7)を参照］。

本製品のラベルが更新されている可能性があります。詳細な処方情報については、labels.fda.gov を参照のこと。

配布者： Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Palo Alto, CA 94304

米国特許第 7,238,367 号、第 7,744,921 号、第 7,850,990 号、第 8,022,279 号、第 8,092,828 号、第 8,431,806 号、第 8,518,437 号、第 9,271,931 号、第 10,028,912、10,166,184 号、第 10,835,492 号

VYXEOS®は、Jazz Pharmaceuticals plc 又はその子会社の商標です。

2021 Jazz Pharmaceuticals www.vyxeos.com

Company Core Data Sheet

Company Core Safety Information

Vyxeos®

Version [redacted]
[redacted] 20[redacted]

CCDS　Page 2～26は非公表のため省略

1.7 同種同効品一覧表

現在、国内で急性骨髄性白血病（AML）の効能・効果を有する代表的な薬剤を表 1.7-1 に示す。

対照薬である「キロサイド注 20 mg、同注 40 mg、同注 60 mg、同注 100 mg、同注 200 mg」及び「ダウノマイシン静注用 20 mg」、並びに、その他の薬剤「ビダーザ注射用 100 mg」、「ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg」、「ヴァンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg」、「ゾスパタ錠 40 mg」及び「マイロターグ点滴静注用 5 mg」を AML に対する承認時期が新しい順に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ビキセオス配合静注用	キロサイド注 20 mg、 同注 40 mg、 同注 60 mg、 同注 100 mg、 同注 200 mg	ダウノマイシン静注用 20 mg	ビダーザ注射用 100 mg
一般名	ダウノルビシン塩酸塩・シタラビン	シタラビン	ダウノルビシン塩酸塩	アザシチジン
会社名	日本新薬株式会社	日本新薬株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社	日本新薬株式会社
効能又は効果	高リスク急性骨髄性白血病	・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）。 ・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。 ・膀胱腫瘍	急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）	・骨髄異形成症候群 ・急性骨髄性白血病
添付文書作成日		2023 年 5 月改訂（第 4 版、用法変更、用量変更）	2021 年 2 月改訂（第 1 版、用法変更、用量変更）	2021 年 3 月改訂（第 2 版、効能変更）
備考		対照薬	対照薬	

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

販売名	ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg	ヴァンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg	ゾスパタ錠 40 mg	マイロターグ点滴静注用 5 mg
一般名	ベネトクラクス	キザルチニブ塩酸塩	ギルテリチニブフマル酸塩	ゲムツズマブオゾガマイシン
会社名	アッヴィ合同会社	第一三共株式会社	アステラス製薬株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	・再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ・急性骨髄性白血病	FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病	再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病	再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病
添付文書作成日	2023 年 9 月改訂（第 6 版）	2023 年 5 月改訂（第 4 版、効能変更、用法変更）	2023 年 5 月改訂（第 2 版）	2022 年 3 月改訂（第 2 版）
備考				

最新の添付文書を参照すること

＊＊2023年5月改訂（第4版、用法変更、用量変更）
＊2023年3月改訂（第3版、用法変更）
貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874224

承認番号	キロサイド注 20mg：21800AMX10195000 キロサイド注 40mg：21800AMX10196000 キロサイド注 60mg：21800AMX10197000 キロサイド注100mg：21800AMX10198000 キロサイド注200mg：21800AMX10199000
販売開始	キロサイド注20mg：1971年4月 キロサイド注40mg、60mg：1971年11月 キロサイド注100mg、200mg：1987年10月

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
劇薬、処方箋医薬品注)
シタラビン注射液

キロサイド®注20mg
キロサイド®注40mg
キロサイド®注60mg
キロサイド®注100mg
キロサイド®注200mg

Cylocide® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z14

1．警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
キロサイド注20mg	1管（1mL）中シタラビン20mg	塩化ナトリウム9mg
キロサイド注40mg	1管（2mL）中シタラビン40mg	塩化ナトリウム18mg
キロサイド注60mg	1管（3mL）中シタラビン60mg	塩化ナトリウム27mg
キロサイド注100mg	1管（5mL）中シタラビン100mg	塩化ナトリウム45mg
キロサイド注200mg	1管（10mL）中シタラビン200mg	塩化ナトリウム90mg

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比
キロサイド注20mg	無色澄明の水性注射液	8.0～9.3	1.1～1.5
キロサイド注40mg			
キロサイド注60mg			
キロサイド注100mg			
キロサイド注200mg			

4．効能又は効果

○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）。
○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。
○膀胱腫瘍

6．用法及び用量

〈急性白血病〉

(1) 寛解導入

急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常1日小児0.6～2.3mg/kg、成人0.8～1.6mg/kgを250～500mLの5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は20mLの20%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常2～3週間連続投与を行う。

(2) 維持療法

寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を1週1回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。

(3) シタラビン少量療法

通常、成人にはシタラビンとして以下の用量を10～14日間皮下又は静脈内投与する。
・1回10～20mgを1日2回
・1回20mg/m^{2}を1日1回

＊＊(4) シタラビン標準量療法

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人及び小児には、シタラビンとして1日100～200mg/m^{2}を5～7日間点滴で静脈内投与する。

(5) 髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして1回25～40mgを1週間に1～2回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。
なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

1歳	2歳	3歳以上
15～20mg	20～30mg	25～40mg

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

〈消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等〉

(1) 静脈内注射

消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤（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等）と併用するときは、シタラビンとして通常1回0.2～0.8mg/kgを1週間に1～2回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。

＊(2) 局所動脈内注射

局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常1日0.2～0.4mg/kgを他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、シクロホ

スファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用して持続注入ポンプで投与する。

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

＊〈膀胱腫瘍〉
膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して1日1回又は週2～3回膀胱内に注入する。

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

＊＊7. 用法及び用量に関連する注意
〈急性白血病〉
シタラビン標準量療法又は髄腔内化学療法に対して本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

8. 重要な基本的注意
8.1 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]
8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.2参照]
8.3 本剤に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]
9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により、感染を増悪させるおそれがある。[8.2参照]
9.2 腎機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]
9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]
9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。[9.4.1参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]
9.7 小児等
副作用の発現に特に注意すること。髄腔内化学療法の場合、低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）に対する臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
用量及び投与間隔に留意するなど患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の相加・相乗作用による。
他剤併用療法 フルオロウラシル マイトマイシンC 副腎皮質ホルモン等	副作用の項に記載したもの以外に、静脈炎、脱毛があらわれることがある。	
フルシトシン	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo*試験及び*in vitro*試験において、シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 骨髄機能抑制に伴う血液障害
汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（12.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.8%）、網赤血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]
11.1.2 ショック（頻度不明）
呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがある。異常が認められた場合は投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
11.1.3 消化管障害（頻度不明）
消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害があらわれたとの報告がある。
11.1.4 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（いずれも頻度不明）
11.1.5 急性心膜炎、心のう液貯留（いずれも頻度不明）
11.1.6 中枢神経系障害（頻度不明）
脳症（白質脳症を含む）、麻痺、痙攣、小脳失調、意識障害（意識消失を含む）等の中枢神経系障害があらわれることがある。
11.1.7 シタラビン症候群（頻度不明）
シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがある。この症候群は通常薬剤投与後6～12時間で発現する。なお、このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚			発疹	脱毛（症）、有痛性紅斑
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛・下痢	口内炎	
精神神経系			倦怠感、頭痛	
肝臓			肝障害	
腎臓				腎機能異常
泌尿器		膀胱内注入療法の場合、頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状		
その他			発熱	結膜炎、血栓性静脈炎

注）発現頻度は使用成績調査を含む。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.2 皮下・筋肉内投与時の注意

14.2.1 本剤の皮下・筋肉内投与後、神経麻痺又は硬結等を来すことがあるので、下記のことに注意すること。なお、乳児、小児、高齢者、衰弱者においては特に注意すること。

・注射部位については、神経走行部位（特に橈骨神経、尺骨神経、坐骨神経等）を避けて慎重に投与すること。
・繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児・小児においては連用しないことが望ましい。
・注射針刺入時、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

14.3 膀胱内注入時の注意

14.3.1 カテーテルで十分に導尿し、膀胱内を空にすること。

14.3.2 単独注入の場合はシタラビンとして200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤との併用注入の場合は100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水で5～20mg/mLになるよう混合すること。

14.3.3 この液を前記のカテーテルより膀胱内に注入し、1～2時間排尿を我慢させること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と他の抗腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている[1),2)]。また、細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている。［9.4.2、9.6参照］

16．薬物動態

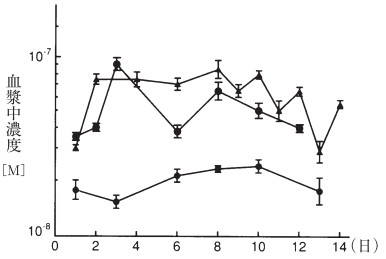
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

^{3}H-シタラビン67～3000mg/m^{2} 注) を癌患者に単回静脈内注射した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相10～20分、第二相2～3時間の半減期で消失した[3)]（外国人データ）。

16.1.2 持続投与

シタラビン20mg/m^{2}/日を非定型性白血病患者3例に14日間持続点滴静脈内注射した場合の血漿中濃度推移を示す[4)]（外国人データ）。



16.2 吸収

ウサギ膀胱内注入時シタラビンは安定であり、膀胱粘膜からの吸収率は0.2%であった[5)]。

16.4 代謝

シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内注射あるいは持続点滴静脈内注射すると90%以上が肝臓、血液中等でuracil arabinoside（Ara-U）に代謝される[3)]（外国人データ）。

16.5 排泄

大部分が24時間以内に尿中に排泄される[3)]（外国人データ）。

シタラビンの尿中排泄率

投与経路	投与量（mg/m^{2}）	患者数	24時間累積尿中排泄（%、平均値）		
			合　計	Ara-C	Ara-U
静脈内注射	47～3000注)	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内注射	100～400注)	4	83.8	7.8	76.0

注）本剤の承認された1回用量は5.9～200mg/m^{2}である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈急性白血病〉

17.1.1 国内臨床試験

22施設において小児急性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、単球性白血病、赤白血病及び慢性骨髄性白血病の急性転化例を対象に臨床試験を実施した[6)-11)]。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率（「部分寛解」以上）
30.1%（43/143）	31.5%（45/143）	61.5%（88/143）

〈消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等〉

17.1.2 国内臨床試験

9施設において各種固形癌を対象に、本剤を組み入れたMFC、FCMT、FAMC、METVFC等の多剤併用療法を実施した[12)-15)]。

疾患名	有効率（有効以上例数/評価対象例数）
消化器癌	41.0%（68/166）
肺癌	26.6%（17/64）
乳癌	33.3%（4/12）
女性性器癌	65.6%（21/32）
全体	38.7%（128/331）

〈膀胱腫瘍〉

＊17.1.3 国内臨床試験

膀胱腫瘍患者36例中11例（30.6%）に腫瘍の消失又は縮小効果がみられた[16)-20)]。また、術後の再発防止の検討では、113例の4年間の観察において再発防止効果（再発率:54.3%）が認められた[21)]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

シタラビンの代謝拮抗性作用機序は、DNA合成過程におけるCDP reductaseレベルとDNA polymeraseレベルでの阻害によると考えられている[22)]。また、シタラビンがDNA合成能の低下したstationary phaseの白血病細胞に対しても、濃度依存的な殺細胞作用を示すことや[23)]、殺細胞作用以下の作用濃度で白血病細胞の分化を誘導することも報告されている[24)]。

18.2 抗腫瘍作用

シタラビンはL1210白血病[25)]をはじめとする各種マウス腫瘍に抑制効果を示す[26)]。更に腹水肝癌AH66を移植したラットの生存日数を延長するのみならず[27)]、ヒト膀胱腫瘍株KU-1の増殖をも抑制する[28)]（*in vitro*）。

＊18.3 併用効果

シタラビンはマイトマイシンC、フルオロウラシル、メルカプトプリン水和物、ダウノルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩と相乗的、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、シクロホスファミド水和物と相加的抗腫瘍効果を示す[25),29)]。更にマイトマイシンC、フルオロウラシルとの3剤併用MFC[29),30)]及びダウノルビシン塩酸塩、メルカプトプリン水和物との3剤併用DPC[30),31)]は相乗効果を示す（L1210マウス白血病）。またシタラビンはドキソルビシン塩酸塩と併用することにより、ラット膀胱腫瘍株BC-50に対して抗腫瘍効果を増強する[32)]。株化ヒト結腸癌細胞を用いた実験で、シスプラチンと相乗効果のあることも認められている[33)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シタラビン（Cytarabine）（JAN）

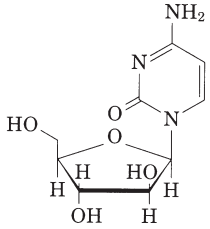
慣用名：シトシンアラビノシド（Cytosine arabinoside）

化学名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine

分子式：$C_9H_{13}N_3O_5$

分子量：243.22

化学構造式：



融点：約214℃（分解）

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

22．包装

〈キロサイド注20mg〉

10管、50管

〈キロサイド注40mg〉

10管

〈キロサイド注60mg〉

10管

〈キロサイド注100mg〉

10管

〈キロサイド注200mg〉

10管

23．主要文献

1）Benedict WF，*et al*.：Science．1971;171（3972）:680-2

2）Kouri RE，*et al*.：Cancer Res．1975;35（9）:2413-9

3）Ho DHW，*et al*.：Clin Pharmacol Ther．1971;12（6）:944-54

4）Spriggs D，*et al*.：Blood．1985;65（5）:1087-9

5）小野泰道ほか：基礎と臨床．1976;10（12）:3268-72

6）天木一太ほか：最新医学．1970;25（9）:1928-37

7）喜多島康一ほか：新薬と臨床．1969;18（12）:1646-52

8）壇　和夫ほか：臨床血液．1884;25（10）:1600-5

9）田嶌政郎ほか：日本臨床．1986;44（2）:388-94

10）椿　和央ほか：癌と化学療法．1986;13（4）:996-1003

11）社内資料：急性白血病に対する臨床成績（承認年月日：1971年3月2日、申請資料概要）

12）中尾　功ほか：癌の臨床．1972;18（2）:138-43

13）太田和雄ほか：日本癌治療学会誌．1971;6（2）:267-76

14）須賀昭二ほか：癌の臨床．1972;18（3）:209-13

15）社内資料：固形癌に対する臨床成績（承認年月日：1973年4月24日、一変申請資料概要）

16）吉田英機ほか：泌尿紀要．1977;23（1）:51-7

17）今村一男ほか：癌と化学療法．1980;7（7）:1244-9

18）加藤廣海ほか：泌尿紀要．1978;24（7）:595-608

19）佐藤　仁ほか：癌と化学療法．1980;7（7）:1250-5

20）社内資料：膀胱腫瘍に対する臨床試験（承認年月日：1984年2月15日、一変申請資料概要）

21）徳永　毅ほか：泌尿紀要．1980;26（2）:229-38

22）Kimball AP，*et al*.：Proc Soc Exp Biol Med．1968;127（2）:429-32

23）Smets LA，*et al*.：Cancer Res．1985;45（7）:3113-7

24）Chomienne C，*et al*.：Semin．Oncol．1985;12（2 Suppl 3）:60-4

25）太田和雄ほか：薬物療法．1969;2（9）:1437-43

26）Evans JS，*et al*.：Proc Soc Exp Biol Med．1961;106:350-3

27）社内資料：ラット腹水肝癌に及ぼす影響（承認年月日：1971年3月2日、申請資料概要）

28）田崎　寛ほか：Chemotherapy．1976;24（8）:1597-601

29）星野　章ほか：日化学療会誌．1970;18（4）:384-5

30）星野　章：最新医学．1973;28（5）:844-9

31）星野　章ほか：日血会誌．1970;33（6/7）:781-2

32）宇山　健ほか：西日泌尿．1977;39（6）:916-24

33）Bergerat JP，*et al*.：Cancer Res．1981;41（1）:25-30

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当

〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル　0120-321-372

TEL　075-321-9064

FAX　075-321-9061

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

最新の添付文書を参照すること

＊2021年2月改訂（第1版、用法変更、用量変更）

日本標準商品分類番号
874235

承認番号	販売開始
21900AMX00756000	1970年8月

貯　　法：室温保存
有効期間：2年

劇薬、処方箋医薬品注)

抗白血病・抗悪性腫瘍抗生物質製剤
注射用ダウノルビシン塩酸塩

ダウノマイシン®静注用20mg

DAUNOMYCIN® FOR INJECTION

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

＊ **1. 警告**

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分（1バイアル中）	添加剤（1バイアル中）
ダウノマイシン静注用20mg	日局ダウノルビシン塩酸塩 20mg（力価）	D-マンニトール 100mg

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比（日局生理食塩液対比）
ダウノマイシン静注用20mg	赤色の塊又は粉末（凍結乾燥品）	5.0～6.5［5mg（力価）/mL溶液］	約1［20mg（力価）/10mL日局生理食塩液］

4. 効能・効果

急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）

＊6. 用法・用量

通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり0.4～1.0mg（力価）を、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり1.0mg（力価）を連日あるいは隔日に3～5回静脈内又は点滴静注し、約1週間の観察期間をおき、投与を反復する。
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人はダウノルビシン塩酸塩として1日25～60mg（力価）/m^2（体表面積）を2～5回、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日25～45mg（力価）/m^2（体表面積）を2～4回、連日あるいは1～6日間をあけて静脈内投与し、骨髄機能が回復するまで休薬する。この方法を1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＊7. 用法・用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。［9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4参照］
8.2 本剤の総投与量が25mg/kgを超えると、重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので十分に注意すること。［9.1.4、11.1.1参照］
8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。［8.1、11.1.2参照］
9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。［8.1、11.1.2参照］
9.1.3 水痘患者
致命的な全身障害があらわれるおそれがある。
9.1.4 他のアントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤投与後の患者
［8.1、8.2、11.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］
9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［15.2.2参照］
9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（マウス）で催奇形性が報告されている。［9.4.1参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［15.2.2参照］

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意すること。

9.8 高齢者

用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心筋障害（0.1～5%未満）、心不全（0.1%未満）
［8.1、8.2、9.1.4参照］

11.1.2 骨髄抑制(5%以上)
貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2参照]
11.1.3 ショック(0.1%未満)
11.1.4 ネフローゼ症候群(0.1%未満)
[8.1参照]
11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
心　臓	心電図異常、頻脈等	—
過敏症	発熱、発疹等	—
肝　臓	AST、ALT、Al-P上昇、黄疸等	—
腎　臓	—	BUN上昇、蛋白尿等
消化器	潰瘍性口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐等	—
皮　膚	脱毛等	—
精神神経系	倦怠感、頭痛、眩暈等	—
その他	悪寒、呼吸困難	—

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 使用に際しては、1バイアル20mg(力価)に10mLの日局生理食塩液を加え軽く振盪して完全に溶かしてから静脈内注射する。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
14.2.2 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結、壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
15.1.2 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍、腎腫瘍が、マウスに皮下投与した実験で局所の腫瘍が発生したとの報告がある。
15.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた*in vitro*小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている[1～3]。[9.4.2、9.6参照]

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
白血病成人患者10例に本剤40mgを生理食塩液40mLに溶解し3分間で静注したときの血中濃度は、図1、2、表1のとおりであった[4]。

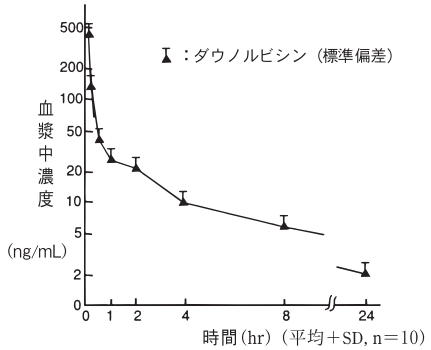


図1　血漿中濃度

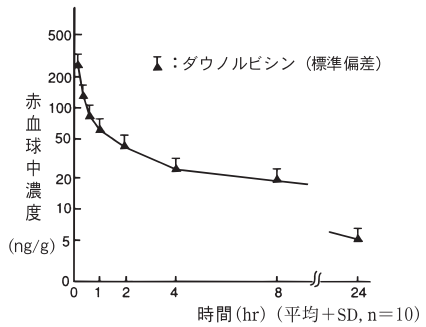


図2　赤血球中濃度

表1　未変化体の薬物動態パラメータ

	血　漿　中	赤血球中
投与5分後の血中濃度(ng/mL)	228.00±204.00	237.00±111.00
$T_{1/2}\alpha$ (hr)	0.0351±0.0157	0.0738±0.0714
$T_{1/2}\beta$ (hr)	1.82　±2.01	2.86　±2.86
$T_{1/2}\gamma$ (hr)	15.8　±8.4	97.3　±210.8

(平均±SD，n＝10)

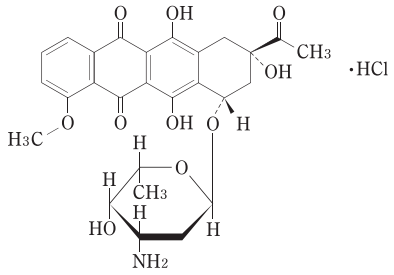
16.4 代謝
ヒトでの主要代謝物はダウノルビシノールである[4]。
16.5 排泄
白血病成人患者10例に本剤40mgを投与したとき、24時間までの尿中総排泄率は、11.8±5.1%で、そのうちダウノルビシンは6.33±2.93%、ダウノルビシノールは5.30±2.48%であった[4]。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内臨床試験
急性白血病患者における寛解率は46.6%(41/88例)であった。
投与群別では、本剤単独群37.0%(10/27例)、副腎皮質ホルモン併用群37.8%(14/37例)、他抗白血病・悪性腫瘍剤併用群70.8%(17/24例)であった。
17.2 製造販売後調査等
副作用調査された総症例302例で報告された副作用の種類は33種類、症状累計521件であった。その主なものは、消化管障害97件32.12%、一般的全身症状(発熱、悪寒、倦怠感、胸内苦悶等)79件26.16%、皮膚障害(脱毛、発疹等)60件19.87%、心臓障害(心不全、頻脈)11件3.64%、血管障害(血管炎、血管痛等)13件4.30%、血液障害(白血球減少、赤血球減少、血小板減少等)212件70.20%、骨髄組織障害21件6.95%、肝障害16件5.30%、腎障害7件2.32%、その他5件1.66%であった。(副作用頻度調査終了時)

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
細胞の核酸合成過程に作用し直接DNAと結合しその結合部位はpurine及びpyrimidine環上にあると考えられ、このためDNA合成とDNA依存RNA合成反応を阻害する[5～7]。
18.2 *in vivo* 抗腫瘍作用
18.2.1 L1210白血病の担癌マウスに対し延命効果を示し、また、Methotrexate、6-Mercaptopurine及び5-Fluorouracil耐性株にも効果を示した[8]。
18.2.2 吉田肉腫の担癌ラットに対し延命効果を示し、また、Cyclophosphamide、Nitromine、Thiotepa、6-Mercaptopurine、5-Fluorouracil、Mitomycin C及びChromomycin A3耐性株にも効果を示した[8,9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：ダウノルビシン塩酸塩(Daunorubicin Hydrochloride)
化学名：(2*S*,4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride
分子式：$C_{27}H_{29}NO_{10}$・HCl
分子量：563.98
性　状：ダウノルビシン塩酸塩は、赤色の粉末である。
本品は水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

化学構造式：



分配係数：（$\log_{10}$　1-オクタノール層/水層、20±5℃）

pH2.0	pH4.0	pH6.0	pH8.0
−2.3	−1.8	−1.3	0.23

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）McCann, J., et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975；72(12)：5135-5139
2）Watanabe, K., et al.：Mutat. Res. 1998；412(1)：17-31
3）Le Fevre, AC., et al.：Mutat. Res. 2007；619(1-2)：16-29
4）小川浩司ほか：Chemotherapy. 1987；35(5)：398-410
5）Rusconi, A., et al.：Biochim. Biophys. Acta. 1966；123：627-630
6）Di Marco, A., et al.：J. Cell Biol. 1965；27(3)：545-550
7）Calendi, E., et al.：Biochim. Biophys. Acta. 1965；103：25-49
8）太田和雄ほか：薬物療法. 1969；2(9)：1323-1332
9）Di Marco, A., et al.：Tumori. 1963；49：203-217

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seikaファルマ株式会社　くすり相談室
〒104-8002　東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル (0120)093-396　電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

26. 製造販売業者等

26.1製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

最新の添付文書を参照すること

＊2021年3月改訂（第2版、効能変更）
2020年8月改訂
貯法：室温保存
有効期間：3年

骨髄異形成症候群
急性骨髄性白血病治療剤
劇薬、処方箋医薬品注）
注射用アザシチジン

ビダーザ®注射用100mg

Vidaza® for Injection

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22300AMX00418000
販売開始	2011年3月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z11

1. 警告

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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビダーザ注射用100mg
有効成分	1バイアル中 アザシチジン100mg
添加剤	D-マンニトール100mg

3.2 製剤の性状

販売名	ビダーザ注射用100mg	
剤形	凍結乾燥注射剤	
性状	白色のケーキ状の塊又は粉末	
	懸濁液注1)	溶解液注2)
pH	5.5～8.0	5.5～8.0
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約0.7	約0.3

注1）本剤1バイアルを注射用水4mLで均一に懸濁させた液
注2）本剤1バイアルを注射用水10mLで溶解させた液

＊4. 効能又は効果

○骨髄異形成症候群
○急性骨髄性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

「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。［17.1.1-17.1.5参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはアザシチジンとして75mg/m^2（体表面積）を1日1回7日間皮下投与又は10分かけて点滴静注し、3週間休薬する。これを1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 原則として皮下投与を行うこと。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、点滴静注を行うこと。

7.2 本剤の投与については、以下の基準を目安に、適切に減量、治療開始の延期（休薬）及び投与中止の判断を行うこと。

7.2.1 グレード3以上の非血液毒性が発現した場合、治療開始前の状態に回復するまで休薬する。次サイクル開始予定日から21日以内に回復しない場合、又は当該毒性が重篤化した場合は投与を中止する（グレードはCTCAEに準じる）。

7.2.2 血液学的検査値による投与量調節［8.1参照］

（1）治療開始前値が白血球数≧3,000/mm^3、好中球数≧1,500/mm^{3}かつ血小板数≧75,000/mm^{3}の全てを満たす患者

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
好中球数＜1,000/mm^3 又は 血小板数＜50,000/mm^3	①治療開始前値からの減少量の50%が回復注）した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復注）しない場合、次サイクル投与量を50%量に減量する

（2）治療開始前値が白血球数＜3,000/mm^3、好中球数＜1,500/mm^{3}又は血小板数＜75,000/mm^{3}のいずれかに該当する患者

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
白血球数、好中球数又は血小板数のいずれかが治療開始前値の50%以下に減少（ただし、同時にいずれかに輸血等の処置なしで当該サイクル開始時よりも増加が認められる場合は該当しない）	①治療開始前値からの減少量の50%が回復注）した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復注）しない場合、下表に従う

骨髄細胞密度	次サイクル投与量
＞50%	100%量で継続する
15～50%	21日以内に回復注）しない場合、50%量に減量する
＜15%	21日以内に回復注）しない場合、33%量に減量する

注）回復：血球数≧最低値＋［0.5×（治療開始前値－最低値）］

7.2.3 腎機能及び血清電解質による投与量調節［8.2参照］

当該サイクル	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
血清重炭酸塩＜20mEq/L（静脈血）	次サイクル投与量を50%量に減量する
BUN又は血清クレアチニンが施設基準値上限を超え、治療開始前値の2倍以上に上昇	施設基準値又は治療開始前値に回復した後、次サイクル投与量を50%量に減量する

〈骨髄異形成症候群〉

7.3 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。

〈急性骨髄性白血病〉

＊7.4 ベネトクラクス以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少、好中球減少及び貧血があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は血液検査（血球数算定、白血球分画測定等）を定期的に行い、患者の状態を十分観察すること。[7.2.2、11.1.1参照]

8.2 腎障害があらわれることがあるので、定期的に血清重炭酸塩（静脈血）や腎機能の推移を確認すること。[7.2.3、11.1.8参照]

8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.4参照]

＊8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪することがある。[11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

転移性癌による広範な腫瘍病変を有する患者（特に血清アルブミン値＜3.0g/dLの患者）に対し本剤を投与中、進行性肝性昏睡により死亡に至った例が報告されている。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、本剤を投与した雄で精巣毒性が認められ、交配した雌の妊娠率の低下、異常胚の増加及び胚死亡の増加が認められている。

＊9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。[2.2、9.4.1参照]

＊9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 骨髄抑制

好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）（49.5%）、血小板減少症（32.6%）、白血球減少症（20.0%）、貧血（13.7%）、赤血球減少症（4.8%）、リンパ球減少症（5.2%）、単球減少症（1.1%）、汎血球減少症（0.7%）、無顆粒球症（頻度不明）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

＊11.1.2 感染症

肺炎（11.7%）、敗血症（4.2%）等の感染症があらわれることがある。

＊11.1.3 出血

脳出血（頻度不明）、頭蓋内出血（頻度不明）、消化管出血（0.3%）、眼出血（頻度不明）、血尿（0.7%）、処置後出血（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺疾患（頻度不明）

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.3参照]

＊11.1.5 心障害

心房細動（1.3%）、心不全（0.9%）等の心障害があらわれることがある。観察を十分に行い、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

バイタルサインのモニタリングや自他覚症状など、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊11.1.7 肝機能障害、黄疸

ALT増加（5.2%）、AST増加（4.8%）、ALP増加（3.5%）、血中ビリルビン増加（4.2%）、γ-GTP増加（0.3%）等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

＊11.1.8 腎不全（0.7%）、腎尿細管性アシドーシス（頻度不明）

腎不全、腎尿細管性アシドーシス等の腎障害があらわれることがある。[8.2参照]

＊11.1.9 低血圧

低血圧（1.5%）、起立性低血圧（頻度不明）があらわれることがある。

＊11.1.10 腫瘍崩壊症候群（0.3%）

異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.4参照]

＊11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
＊感染症		咽頭炎（上咽頭炎含む）、菌血症、口腔カンジダ症、尿路感染、肺感染、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、口腔ヘルペス	敗血症性ショック、副鼻腔炎（急性副鼻腔炎含む）、感染、皮膚感染、腸球菌感染、帯状疱疹、歯周炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、膀胱炎、消化管感染、歯肉炎、肛門膿瘍、白癬感染、気道感染、医療機器関連感染、肛門直腸蜂巣炎、気管支肺アスペルギルス症、憩室炎、せつ、喉頭炎、肝膿瘍、下気道感染、リンパ管炎、偽膜性大腸炎、中咽頭カンジダ症、大腸菌性尿路感染、好中球減少性感染、クレブシエラ感染、カンジダ感染	単純ヘルペス、鼻炎、ブラストミセス症、トキソプラズマ症、四肢膿瘍、直腸周囲膿瘍

		10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
*	血液		ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少	血小板増加症、骨髄機能不全、好塩基球増加症、顆粒球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、好酸球増加症、白血球増加症、アンチトロンビンⅢ減少、血球減少症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、芽球細胞数増加	
*	代謝異常	食欲減退	低カリウム血症、LDH増加、低リン酸血症、低アルブミン血症、血中ブドウ糖増加、総蛋白減少、高尿酸血症、低ナトリウム血症	高リン酸塩血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中重炭酸塩減少・増加、血中尿酸減少、水分過負荷、血中クロール増加、糖尿病、痛風、高カルシウム血症	血中クロール減少
*	精神神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常	不眠症、錯乱状態、回転性めまい、睡眠障害、譫妄、うつ病、睡眠の質低下	不安、嗜眠、意識障害
*	眼		結膜出血	眼乾燥、視力障害、眼瞼炎、眼充血、結膜充血	
*	循環器			高血圧、動悸、心膜炎、頻脈（洞性頻脈含む）、心房粗動、心室性期外収縮	
*	呼吸器		鼻出血、呼吸困難、口腔咽頭痛、咳嗽	胸水、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、急性呼吸不全、労作性呼吸困難、喀血、呼吸不全、低酸素症、肺障害、鼻閉、肺臓炎、湿性咳嗽、鼻漏	肺浸潤
*	消化器	悪心、便秘、嘔吐、下痢	口内炎、腹痛、腹部膨満、上腹部痛、痔核、消化不良、口唇炎（口角口唇炎含む）	腹部不快感、口腔内出血、口腔内潰瘍形成、胃炎（慢性胃炎含む）、口唇乾燥、歯周病、肛門周囲痛、下腹部痛、胃食道逆流性疾患、歯肉出血、裂肛、嚥下障害、歯肉痛、歯肉腫脹、舌炎、口腔内痛、歯痛、軟便、アフタ性潰瘍、齲歯、口内乾燥、腸炎、胃潰瘍、メレナ、舌苔、痔出血、肛門びらん	
*	皮膚		発疹、そう痒症（全身性そう痒症含む）、紅斑、点状出血、アレルギー性皮膚炎	紫斑、脱毛症、皮膚乾燥、斑状出血、斑状丘疹状皮疹、水疱（血性水疱含む）、紅斑性皮疹、接触皮膚炎、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、皮膚反応、皮膚潰瘍、皮膚腫瘤、皮膚炎、皮下出血、寝汗、全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、蕁麻疹	皮膚小結節、皮膚硬結、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群）
*	腎臓及び尿路系		血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、尿中血陽性	急性腎障害、腎機能障害、尿閉、頻尿、慢性腎臓病、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加	排尿困難
*	その他	注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）、発熱	疲労、倦怠感、体重減少、脱力感、浮腫（末梢性浮腫含む）、挫傷、四肢痛、粘膜の炎症、血腫、背部痛、CRP増加	疼痛、悪寒、脱水、関節痛、筋痙縮、筋力低下、胸痛、末梢腫脹、転倒、筋肉痛、末梢性ニューロパチー、異常感、全身健康状態低下、胆石症、骨痛、錯感覚、失神、胸部不快感、炎症、非心臓性胸痛、胆嚢炎、関節炎、腱鞘炎、失神寸前の状態、痙攣発作、振戦、蒼白、静脈炎、表在性静脈炎、血管炎、ほてり	カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、感染等）、脾腫、筋骨格痛、頚部痛、筋骨格系胸痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。

14.1.2 注射液の調製法

(1) 皮下投与の場合、1バイアルにつき注射用水4mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて均一に懸濁させる。

(2) 点滴静注の場合、1バイアルにつき注射用水10mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて完全に溶解する。溶解液の必要量を生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）又は乳酸リンゲル液50mLに混合すること。

14.1.3 5%ブドウ糖注射液、ヘタスターチ及び重炭酸塩を含む溶液とは配合禁忌である（本剤の分解を促進する可能性がある）。

14.1.4 本剤のバイアルは1回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

14.1.5 本剤は用時調製し、調製から1時間以内に投与を終了すること。[安定性が低下するため]

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下投与では、投与直前に注射用シリンジ内の懸濁液を、両掌に挟んで激しく転がすなどの方法で再度均一に懸濁させること。なお、皮下投与では、懸濁液を冷蔵条件下（2～8℃）で8時間まで保存することができる。冷蔵条件から取り出した懸濁液は、30分以内に投与することとし、室温に戻した後、投与直前に上記の方法で再度懸濁させて投与すること。

14.2.2 皮下投与の場合、投与量に応じて、複数箇所に分けて投与すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（マウス及びラット）で、造血器系、リンパ系器官、肺、乳腺、精巣、皮膚（投与部位周囲）等に腫瘍発生が報告されている。

＊15.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験、並びにヒトリンパ芽球及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で変異原性、マウスリンパ腫及びハムスター胚由来線維芽細胞を用いた小核試験で小核誘発性、マウス白血病細胞を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性が報告されている。［9.4.3参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人MDS患者（n=9）に本剤75mg/m^{2}を1日1回7日間（28日毎）皮下投与又は10分かけて点滴静注し、1サイクルと2サイクルの投与経路をクロスオーバーして、各サイクル1日目の血漿中濃度を測定した。皮下投与後を点滴静注後と比較するとC_{max}は約1/3に、$t_{1/2,\beta}$は約2倍となった。AUCの比較により算出した皮下投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は91.1%であった[1)]。薬物動態パラメータは下表の通り。

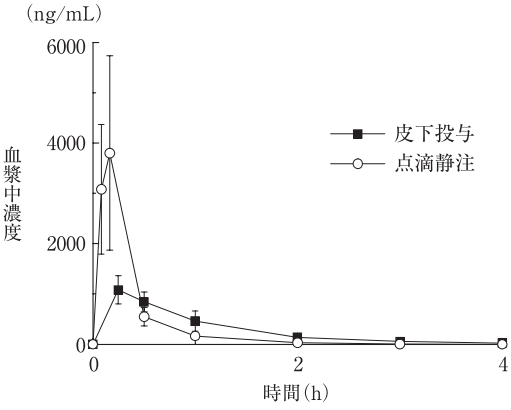
薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/m^2)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	BA (%)
皮下投与	75	1120 ±210	0.361 ±0.253	1180 ±250	1.05 ±0.61	91.1[注1)] (80.7～103)
点滴静注	75	4170 ±1850	0.158 ±0.028	1440 ±520	0.441 ±0.041	—

平均値±標準偏差（n=9）

注1）幾何平均　括弧内は90%信頼区間（n=8）

点滴静注後の平均分布容積は76±26Lで、全身クリアランスは147±47L/hであった。皮下投与後の見かけ上の平均クリアランスは167±49L/hであった[2)]（外国人データ）。



MDS患者に本剤を75mg/m^{2}皮下投与又は点滴静注した後の血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差、n=9）

16.3 分布

^{14}C-アザシチジン（0.1、1又は10μg/mL）のヒト血清タンパク結合率は7.42～8.79%であり濃度依存性は認められなかった。また、血球移行率は30.4～33.2%であった[3),4)]。

16.4 代謝

本剤は、自然加水分解によって代謝されると考えられており、ヒト肝S9画分においては、加水分解物である*N*-ホルミルグアニルリボシルウレア及びグアニルリボシルウレア、並びにその脱アミノ体であるホルミルリボフラノシルビウレット及びリボフラノシルビウレットの生成が確認された。また、本剤は、シチジンデアミナーゼによる脱アミノ化によってアザウリジンに代謝されると考えられている。初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、アザシチジンは100μmol/L（臨床における皮下投与及び点滴静注後のC_{max}のそれぞれ22倍及び6倍）で、CYP1A2及びCYP2E1をそれぞれ19.4%及び27.1%阻害したが、アザシチジンが臨床においてP450に基づく薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられた[5),6)]。

16.5 排泄

本剤及びその代謝物は主に尿中に排泄されると考えられている。癌患者に^{14}C-アザシチジンを皮下投与及び静脈内投与した場合、投与後48時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ50%及び85%であり、糞中排泄率は1%未満であったと報告されている[7),8)]（外国人データ）。雄性ラットに^{14}C-アザシチジンを皮下又は静脈内投与した場合、投与後168時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ89.5%及び96.4%であり、糞中排泄率は6.1%及び3.3%であった[9)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30mL/分未満）に本剤75mg/m^{2}を1日1回5日間[注2)]皮下投与したときの1日目と5日目のC_{max}及びAUCは、腎機能正常患者（クレアチニンクリアランスが80mL/分以上）と比べて1日目はそれぞれ1.4倍及び1.7倍、5日目は1.1倍及び1.4倍であった[10)]（外国人データ）。［9.2参照］

注2）承認用量は、75mg/m^{2}を1日1回7日間投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈骨髄異形成症候群〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

本剤75mg/m^{2}を1日1回7日間（28日毎）皮下投与又は10分かけて点滴静注した。4サイクル及び最終サイクル終了時に有効性（主要評価項目：血液学的改善）を評価し、4サイクル終了時に血液学的改善以上の有効性が認められた患者については、最大18サイクルまで投与継続可能と規定した。

投与例53例の成績（最良総合効果）を下表に示す[11)]。

試験対象患者[注1)]：

- FAB分類によるMDS（RA、RARS、RAEB、RAEB-T）
- RA及びRARSの場合、ヘモグロビン＜10g/dLかつ3ヵ月以内の赤血球輸血歴、血小板数＜50,000/mm^{3}もしくは出血症状、又は好中球数＜1,000/mm^{3}かつ易感染状態のうち、一つ以上該当
- RAEB-Tの場合、二次性（治療関連）MDSは対象外

血液学的寛解及び血液学的改善率	全例 (n=53)	IPSS分類[注2)]			
		Low (n=0)	Int-1[注3)] (n=23)	Int-2[注4)] (n=15)	High (n=15)
寛解（CR＋PR＋marrowCR）	28.3% (15/53)	—	21.7 (5/23)	33.3 (5/15)	33.3 (5/15)
完全寛解（CR）	15.1% (8/53)	—	17.4 (4/23)	13.3 (2/15)	13.3 (2/15)
部分寛解（PR）	0% (0/53)	—	0 (0/23)	0 (0/15)	0 (0/15)
骨髄寛解（marrowCR）	13.2% (7/53)	—	4.3 (1/23)	20.0 (3/15)	20.0 (3/15)
血液学的改善	54.9% (28/51)	—	60.9 (14/23)	46.2 (6/13)	53.3 (8/15)
赤血球系改善	45.7% (21/46)	—	47.6 (10/21)	41.7 (5/12)	46.2 (6/13)
血小板系改善	66.7% (22/33)	—	62.5 (10/16)	71.4 (5/7)	70.0 (7/10)
好中球系改善	48.3% (14/29)	—	30.0 (3/10)	55.6 (5/9)	60.0 (6/10)

IWG2006（国際ワーキンググループ2006）判定基準による判定

副作用は、53例中53例（100.0%）に認められた。主な副作用は、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）47例（88.7%）、血小板減少症46例（86.8%）、白血球減少症45例（84.9%）、ヘモグロビン減少39例（73.6%）、便秘37例（69.8%）、赤血球減少症、注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）各36例（67.9%）、ヘマトクリット減少32例（60.4%）、リンパ球減少症28例（52.8%）、倦怠感27例（50.9%）、発熱22例（41.5%）、ALT増加、食欲不振 各20例（37.7%）、発疹、ALP増加 各19例（35.8%）、AST増加、血中アルブミン減少 各18例（34.0%）であった。［5.参照］

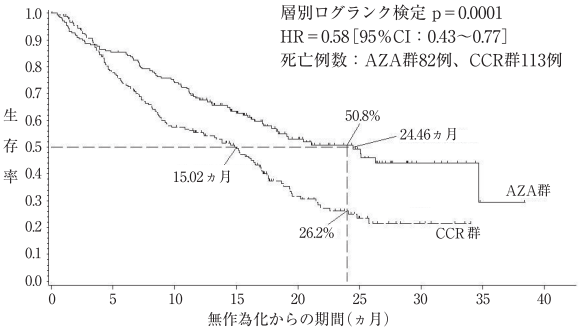
17.1.2 外国第Ⅲ相比較試験（AZA-001試験）

本剤は単独で75mg/m^{2}を1日1回7日間（28日毎）皮下投与された。投与期間は最低6サイクル、疾患の増悪や治療継続困難な有害事象の発現が認められない限り投与継続可能と規定した。

358例がAZA（本剤）群179例、CCR[注5)]（通常治療）群179例に割り付けられた。

試験対象患者[注1)]：
・IPSSでInt-2又はHighかつFAB分類でRAEB又はRAEB-T
・IPSSでInt-2又はHighかつ以下の基準に該当するmodified CMML
末梢血単球数＞1×10^9/L、白血球数＜13×10^9/L、骨髄所見で一系統以上の異形成、骨髄芽球10～29%
・造血幹細胞移植を行う見込みのない患者
・二次性（治療関連）MDSは対象外

主要評価項目である生存期間（中央値）は、CCR群15.02ヵ月に対し、AZA群24.46ヵ月であり9.44ヵ月の差が認められた（層別ログランク検定、p=0.0001）[12)]。



イベント発生の可能性がある症例数

AZA：179	152	130	85	52	30	10	1	0	
CCR：179	132	95	69	32	14	5	0	0	

略語：AZA＝アザシチジン、CCR＝通常治療、CI＝信頼区間、HR＝ハザード比

AZA-001試験の生存期間のカプランマイヤー曲線

	治療群	全例	IPSS分類[注2)]	
			Int-2[注4)]	High
生存期間［ヵ月］（例数）	AZA	24.46（179）	34.7（76）	19.2（82）
	CCR	15.02（179）	16.9（70）	14.5（85）

副作用は、175例中169例（96.6%）に認められた。主な副作用は、血小板減少症90例（51.4%）、好中球減少症83例（47.4%）、注射部位紅斑73例（41.7%）、悪心71例（40.6%）、貧血55例（31.4%）であった。［5.参照］

〈急性骨髄性白血病〉

＊17.1.3 国内第Ⅱ相比較試験（NS17A-P2試験）

65歳以上で造血幹細胞移植の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病（AML）に対し、本剤75mg/m^2を1日1回7日間（28日毎）皮下投与又は点滴静注した。

主解析対象を予後不良集団（FASU）[注6)]とし、該当する28例がAZA（本剤）群14例、CCR[注7)]（通常治療）群14例に割り付けられた。また、予後不良集団以外の未治療AMLにおいては、全例（16例）に本剤を投与した。

主要評価項目である全生存期間（中央値）は、主解析対象とされた予後不良集団（FASU）（本剤群14例、CCR群14例）において、CCR群8.8ヵ月（95%信頼区間：1.2ヵ月～NA）に対し、AZA群9.6ヵ月（95%信頼区間：4.9～18.7ヵ月）であり、事前に設定した達成基準[注8)]を満たさなかった（ハザード比：1.04、95%信頼区間：0.43～2.56、ログランク検定、p=0.9250）[13),注9)]。

なお、FASUから中央診断で予後不良と判断されなかった症例（2例）を除いた集団（mFAS）及びmFASのうち、強力な寛解導入療法の適応とならない患者集団における結果は下表のとおりであった。

	全体		IC不適応[注10)]	
治療群	AZA	CCR	AZA	CCR
例数	14	12	11	9
中央値（月）	9.6	5.3	12.3	5.6
ハザード比［95%信頼区間］	0.82［0.33,2.03］		0.71［0.25,2.05］	
p値[注11)]	0.664		0.529	

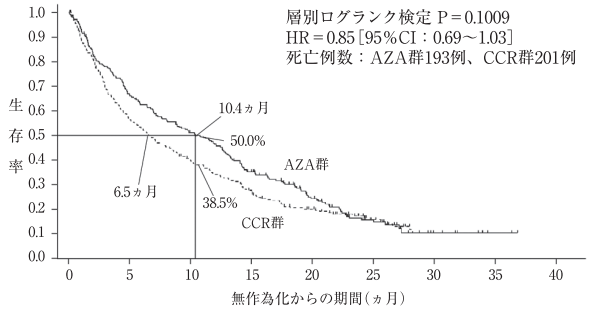
副作用は、30例中27例（90.0%）に認められた。主な副作用は、発熱性好中球減少症12例（40.0%）、血小板減少症11例（36.7%）、好中球減少症8例（26.7%）、貧血8例（26.7%）、便秘6例（20.0%）、注射部位反応6例（20.0%）及び食欲減退6例（20.0%）であった。［5.参照］

＊17.1.4 外国第Ⅲ相比較試験（AZA-AML-001試験）

65歳以上で造血幹細胞移植の適応とならない未治療のAMLに対し、本剤75mg/m^2を1日1回7日間（28日毎）皮下投与した。488例がAZA（本剤）群241例、CCR[注12)]（通常治療）群247例に割り付けられた。

主要評価項目である全生存期間（中央値）は、CCR群6.5ヵ月（95%信頼区間：5.0～8.6ヵ月）に対し、AZA群10.4ヵ月（95%信頼区間：8.0～12.7ヵ月）であり（ハザード比：0.85、95%信頼区間：0.69～1.03、層別ログランク検定、p=0.1009）、AZA群はCCR群に対して統計学的に有意な延長を示さなかった[14),15),注13)]。

なお、強力な寛解導入療法の適応とならない患者集団（本剤群198例、CCR群203例）における全生存期間（中央値）は、CCR群5.7ヵ月（95%信頼区間：4.3～7.1ヵ月）に対し、AZA群9.9ヵ月（95%信頼区間：7.0～12.6ヵ月）であった（ハザード比：0.84、95%信頼区間：0.68～1.05、ログランク検定、p=0.1220）。



イベント発生の可能性がある症例数

AZA 241	157	120	80	44	18	4	2	0	
CCR 247	134	93	62	40	19	5	1	0	

AZA-AML-001試験の全生存期間のカプランマイヤー曲線

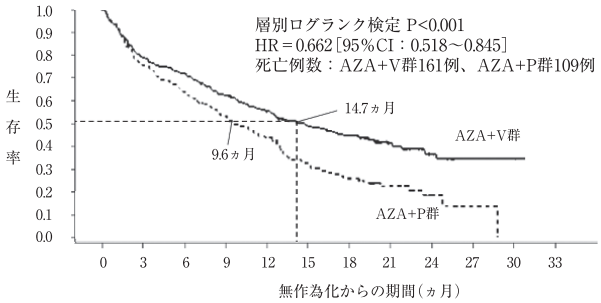
副作用は、236例中188例（79.7%）に認められた。主な副作用は、悪心64例（27.1%）、好中球減少症47例（19.9%）及び血小板減少症41例（17.4%）であった。［5.参照］

＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相比較試験（Viale-A［M15-656］試験）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者に対し、ベネトクラクスとの併用（AZA+V群）又はプラセボとの併用（AZA+P群）で、本剤75mg/m^2を1日1回7日間（28日毎）皮下投与又は静脈内投与した。ベネトクラクス及びプラセボは、第1、2及び3日目にそれぞれベネトクラクス100、200及び400mg又はプラセボを1日1回食後に経口投与した後、ベネトクラクス400mg又はプラセボを1日1回継続投与した。

433例（日本人患者37例を含む）がAZA+V群287例、AZA+P群146例に割り付けられた。

主要評価項目である全生存期間（中央値）は、AZA+P群9.6ヵ月（95%信頼区間：7.4～12.7ヵ月）に対し、AZA+V群14.7ヵ月（95%信頼区間：11.9～18.7ヵ月）であり（ハザード比：0.662、層別ログランク検定、p＜0.001）、AZA+V群はAZA+P群に対して統計学的に有意な延長を認めた[16),注14)]。もう1つの主要評価項目である治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解［CR］＋血球数回復が不完全な完全寛解［CRi］）率は、AZA+P群25.3%（20/79例、95%信頼区間：16.2～36.4%）に対し、AZA+V群で65.3%（96/147例、95%信頼区間：57.0～73.0%）であり（Cochran-Mantel-Haenszel検定、p＜0.001）、AZA+V群はAZA+P群に対して統計学的に有意に高値であった[注15)]。



イベント発生の可能性がある症例数

AZA+V：286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	0	
AZA+P：145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	0	0	

Viale-A試験の全生存期間のカプランマイヤー曲線

副作用は、本剤が投与された427例中354例（82.9%）に認められた。主な副作用は、血小板減少症134例（31.4%）、好中球減少症128例（30.0%）及び悪心123例（28.8%）であった[注14]。［5.参照］

注1）RA：不応性貧血、RARS：鉄芽球性不応性貧血、RAEB：芽球増加を伴う不応性貧血、RAEB-T：移行期の芽球増加を伴う不応性貧血、CMML：慢性骨髄単球性白血病
注2）国際予後スコアリングシステム
注3）Intermediate-1
注4）Intermediate-2
注5）CCR（conventional care regimen）：支持療法単独105例/少量シタラビン49例/シタラビン＋アントラサイクリン25例
注6）予後不良集団：以下のいずれかに該当するAML
・WHO分類による骨髄異形成関連変化を伴うAML
・NCCNガイドラインによる予後不良の細胞遺伝学的異常を有するAML
注7）CCR（conventional care regimen）：支持療法単独1例/少量シタラビン10例/シタラビン＋アントラサイクリン3例
注8）達成基準は、本薬群のCCR群に対するハザード比が1未満であることとされた。
注9）データカットオフ日：2020年4月24日
注10）強力な寛解導入療法の適応とならない患者
注11）ログランク検定
注12）CCR（conventional care regimen）：支持療法単独45例/少量シタラビン158例/シタラビン＋アントラサイクリン44例
注13）データカットオフ日：2014年1月22日
注14）データカットオフ日：2020年1月4日
注15）データカットオフ日：2018年10月1日

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はDNA及びRNAに取り込まれることで、主にタンパク質合成を阻害し、殺細胞作用を示す[17]。なお、MDSでは、がん抑制遺伝子プロモーター領域のDNAの高メチル化、及び当該がん抑制遺伝子の発現抑制が報告されており[18]、DNAに取り込まれたアザシチジンは、DNAのメチル化を阻害することにより、細胞増殖抑制作用を示す可能性も報告されている[19]。

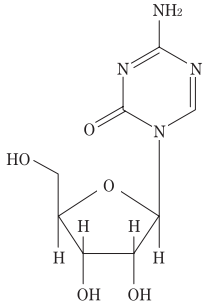
18.2 細胞増殖抑制作用

18.2.1 アザシチジンは、*in vitro*試験においてMDSから急性骨髄性白血病に移行した患者由来のSKM-1細胞株に対して増殖抑制作用を示した[20]。

18.2.2 アザシチジンは、SKM-1細胞株を皮下移植したNOD/SCIDマウスに対し、腫瘍増殖抑制作用を示した[20]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アザシチジン（Azacitidine）（JAN）
化学名：4-Amino-1-β-D-ribofuranosyl-1，3，5-triazin-2（1*H*）-one
分子式：$C_8H_{12}N_4O_5$
分子量：244.20
化学構造式：



性状：白色～微灰色の固体。
本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又は*N*-メチルピロリドンにやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。
融点：約227℃（分解）

22．包装

1バイアル

＊23．主要文献

1）国内のMDS患者にアザシチジンを皮下または静脈内投与した場合の薬物動態（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.7.1.2.2）
2）海外のMDS患者にアザシチジンを皮下または静脈内投与した場合の薬物動態（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.7.1.2.1）
3）*in vitro*ヒト血清タンパク結合率（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.6.4.4.2）
4）*in vitro*ヒト血球移行率（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.6.4.4.5）
5）Daher GC，*et al*.：Pharmacol Ther．1990;48:189-222
6）*in vitro*代謝試験（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.6.4.5.2）
7）Troetel WM，*et al*.：Cancer Chemother Rep．1972;56:405-11
8）Israili ZH，*et al*.：Cancer Res．1976;36:1453-61
9）雄性ラットに静脈内投与又は皮下投与した後の尿及び糞中排泄率（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.6.4.6.3）
10）Laille E，*et al*.：Pharmacotherapy．2014;34:440-51
11）Uchida T，*et al*.：Cancer Sci．2011;102:1680-6
12）骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの外国第Ⅲ相比較試験（AZA-001試験）（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.7.3.3.2.1）
13）急性骨髄性白血病患者に対するアザシチジンの国内第Ⅱ相比較試験（NS17A-P2試験）（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.2）
14）急性骨髄性白血病患者に対するアザシチジンの外国第Ⅲ相比較試験（AZA-AML-001試験）（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.1）
15）Dombret H，*et al*.：Blood．2015;126:291-9
16）DiNardo CD，*et al*.：N Engl J Med．2020;383:617-29
17）Hollenbach PW，*et al*.：PLoS ONE．2010;5:e9001
18）Hofmann WK，*et al*.：Leuk Res．2006;30:1347-53
19）Khan R，*et al*.：Exp Hematol．2006;34:35-43
20）Kimura S，*et al*.：Anticancer Res．2012;32:795-8

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル　0120-321-372
TEL　075-321-9064
FAX　075-321-9061

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

最新の添付文書を参照すること

7787501/R6

＊＊2023年９月改訂（第６版）
＊2021年３月改訂（第５版、効能又は効果、用法及び用量変更）

貯法：室温保存
有効期間：2年（錠10mg、錠50mg）
3年（錠100mg）

劇薬
処方箋医薬品注）

抗悪性腫瘍剤/BCL-2阻害剤

ベネトクラクス錠
ベネクレクスタ®錠10mg
ベネクレクスタ®錠50mg
ベネクレクスタ®錠100mg
VENCLEXTA® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	
錠10mg	30100AMX00237000
錠50mg	30100AMX00238000
錠100mg	30100AMX00295000
販売開始	
錠10mg	2019年11月
錠50mg	2019年11月
錠100mg	2019年11月

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、特に本剤投与開始及び増量後1～2日に多く認められている。本剤の投与開始前及び休薬後の再開前に腫瘍量に基づく腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、リスクに応じた予防措置を適切に行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は、血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.3、8.2、8.3、11.1.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＊ 2.2 用量漸増期における強いCYP3A阻害剤（リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、コビシスタット含有製剤）を投与中の患者［7.4、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］

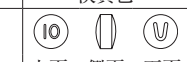
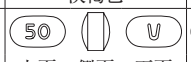
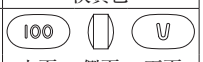
3．組成・性状

＊＊3.1 組成

販売名	ベネクレクスタ錠10mg	ベネクレクスタ錠50mg	ベネクレクスタ錠100mg
有効成分	1錠中 ベネトクラクス 10mg	1錠中 ベネトクラクス 50mg	1錠中 ベネトクラクス 100mg
添加剤	コポビドン、ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸、無水リン酸水素カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄※、黒酸化鉄※		

※錠50mgのみ含有

3.2 製剤の性状

販売名	ベネクレクスタ錠10mg	ベネクレクスタ錠50mg	ベネクレクスタ錠100mg
剤形	フィルムコーティング錠		
色	淡黄色	淡褐色	淡黄色
外形・大きさ	 上面 側面 下面	 上面 側面 下面	 上面 側面 下面
	直径：約6.0mm 厚さ：約3.8mm 重量：約0.1ｇ	長径：約14.0mm 短径：約8.0mm 厚さ：約5.5mm 重量：約0.6g	長径：約17.2mm 短径：約9.5mm 厚さ：約7.5mm 重量：約1.1g
識別コード	V 10	V 50	V 100

＊4．効能又は効果

○再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

○急性骨髄性白血病

＊5．効能又は効果に関連する注意

〈急性骨髄性白血病〉

5.1 強力な寛解導入療法の適応となる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。

5.2「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。［17.1.3、17.1.4参照］

＊6．用法及び用量

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈急性骨髄性白血病〉

アザシチジン併用の場合：

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

シタラビン少量療法併用の場合：

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mg、4日目に600mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、600mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

7.1 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与が困難な場合を除き、維持投与期の開始からリツキシマブ（遺伝子組換え）と併用投与すること。

7.2 リツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤の投与量を決定すること。［1.2、8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照］

副作用発現時の休薬等の目安

副作用*	処置
Grade 4の血液毒性（好中球減少、血小板減少及びリンパ球減少を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の好中球減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の血小板減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群が消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は1段階低い用量レベルで投与を再開する。 2週間以上の休薬を要した場合、休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の非血液毒性（腫瘍崩壊症候群を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。

＊：NCI-CTCAE v4.0に基づく

用量レベル

用量レベル	本剤の1日用量
用量レベル 5	400 mg
用量レベル 4	300 mg
用量レベル 3	200 mg
用量レベル 2	100 mg
用量レベル 1	50 mg
用量レベル 0	20 mg
用量レベル −1	10 mg

7.4 中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。［2.2、10.1、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	用量漸増期	維持投与期
中程度のCYP3A阻害剤	本剤を半量以下に減量すること	
強いCYP3A阻害剤	本剤を併用しないこと	本剤を100mg以下に減量すること

〈急性骨髄性白血病〉

＊7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.3、17.1.4参照］

＊7.6 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、中止すること。［8.1、11.1.2参照］

副作用発現時の休薬等の目安

副作用*	処置
Grade 4の好中球減少	寛解達成後初回発現時：Grade 3以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開する。 寛解達成後2回目以降の発現時：Grade 3以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開するが、21日間投与した後、7日間休薬すること。
Grade 4の血小板減少	寛解達成後初回発現時：Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開する。 寛解達成後2回目以降の発現時：Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開するが、21日間投与した後、7日間休薬すること。

＊：NCI-CTCAE v4.0に基づく

＊7.7 中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。［10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	用量漸増期	維持投与期
中程度のCYP3A阻害剤	本剤を半量以下に減量すること	
強いCYP3A阻害剤	本剤を1日目は10mg、2日目は20mg、3日目以降は50mgに減量すること	本剤を50mgに減量すること

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。［7.3、7.6、11.1.2参照］

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。［1.2、7.3、11.1.1参照］

・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。

・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。

・本剤投与開始前に、X線（CT検査）等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて、以下の表1及び表2を参考に対応すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表1：低腫瘍量（全てのリンパ節が5cm未満かつリンパ球絶対数［ALC］25×10^3/μL未満）又は中腫瘍量（いずれかのリンパ節が 5～10cm未満又はALC25×10^3/μL以上）の場合

水分補給[注1)]	本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5～2L/日を摂取する。	
血液検査頻度	20 mg及び50 mgの各初回投与時[注2)]	投与前、投与6～8時間後、投与24時間後
	その後の各漸増用量の初回投与時	投与前

表2：高腫瘍量（いずれかのリンパ節が10cm以上、又はいずれかのリンパ節が5cm以上かつALC25×10^3/μL以上）の場合

水分補給[注1)]	本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5～2L/日摂取に加え、補液投与（可能であれば150～200mL/時）を行う。	
血液検査頻度	20 mg及び50 mgの各初回投与時[注2)]	投与前及び投与4、8、12、24時間後
	その後の各漸増用量の初回投与時	投与前、投与6～8時間後、投与24時間後

注1）：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。

注2）：クレアチニンクリアランスが80mL/min未満の中腫瘍量の患者では、20mg及び50mgの各初回投与時には高腫瘍量の場合の表を参照すること。

・本剤投与開始後、2週間以上休薬した後に再開する場合には、本剤投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行うこと。

・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。

〈急性骨髄性白血病〉

＊8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。［1.2、11.1.1参照］

・白血球数が25×10^3/μL未満となるよう、本剤開始前に調整を行うこと。

・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。

・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。

・本剤投与開始前及び用量漸増期には、以下の表3を参考に対応すること。また、本剤投与開始前に、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、腫瘍崩壊症候群の危険因子を有する患者の場合、頻回な検査の実施や本剤を減量して開始するなど、追加の予防

策を考慮すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表3：腫瘍崩壊症候群の予防措置

水分補給[注1)]	本剤による治療開始前から用量漸増期を通じて1.5～2L/日を摂取する。	
血液検査頻度	用量漸増期	投与前、投与6～8時間後
	用量漸増期最終日 （アザシチジン併用の場合400mg到達時。シタラビン少量療法併用の場合600mg到達時）	上記に加え、投与24時間後

注1）：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。

・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）の患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1参照］

9.4 生殖能を有する者

＊＊**9.4.1** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後30日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.4.2 生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（イヌ）において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約0.5倍の曝露に相当する用量で精原細胞を標的とした精巣毒性が認められており、回復性は確認されていない[1)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児発生試験（マウス）において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約1.2倍の曝露に相当する用量で着床後胚損失率上昇及び胎児体重減少が報告されている[2)]。［9.4.1参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている[3)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はP-糖タンパク（P-gp）の基質であり、P-gpを阻害する。［16.4参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊**〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉** 強いCYP3A阻害剤 リトナビル ［ノービア］ クラリスロマイシン ［クラリス］ イトラコナゾール ［イトリゾール］ ボリコナゾール ［ブイフェンド］ ポサコナゾール ［ノクサフィル］ コビシスタット含有製剤 ［スタリビルド］ ［2.2、7.4、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］	腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊**〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病〉** 強いCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール ボリコナゾール ポサコナゾール 等 ［7.4、7.7、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム フルコナゾール 等 ［7.4、7.7、16.7.8参照］		
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン リファンピシン エファビレンツ 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［16.7.3、16.7.8参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
ワルファリン ［16.7.5参照］	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意すること。	機序は不明であるが、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp阻害剤 シクロスポリン タクロリムス リファンピシン 等 ［16.7.3参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン エベロリムス シロリムス 等 ［16.7.6参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
アジスロマイシン ［16.7.4参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	機序は不明であるが、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊**11.1.1 腫瘍崩壊症候群**（2.7%）

異常が認められた場合は、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［1.2、7.3、8.2、8.3参照］

＊**11.1.2 骨髄抑制**

好中球減少（44.2%）、貧血（15.7%）、血小板減少（27.7%）、発熱性好中球減少症（17.6%）等があらわれることがある。［7.3、7.6、8.1参照］

＊**11.1.3 感染症**（29.3%）

肺炎（11.0%）、敗血症（4.5%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
＊ 消化器	悪心（24.0%） 下痢（20.8%） 嘔吐（11.2%）	便秘 口内炎 腹痛
＊ 一般・全身障害及び投与部位の状態	－	疲労 無力症
＊ 肝胆道系障害	－	血中ビリルビン増加 胆嚢炎/胆石症
＊ 代謝及び栄養障害	食欲減退（10.1%）	体重減少 低カリウム血症
＊ 筋骨格系及び結合組織障害	－	関節痛
＊ 神経系障害	－	浮動性めまい/失神 頭痛
腎及び尿路障害	－	血中クレアチニン増加
＊ 呼吸器、胸郭及び縦隔障害	－	呼吸困難
＊ 血管障害	－	出血 低血圧

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある[4]。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤20～200mgを食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す[5]（外国人データ）。

表1：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量（mg）	n	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{∞}（μg・h/mL）	$t_{1/2}$[b]（h）
20[注)]	3	6.0（6.0-6.0）	0.07±0.02	1.9，2.1[c]	16.1，17.7[c]
50[注)]	50	6.0（2.0-18.2）	0.26±0.12	5.2±3.0[d]	19.0±6.4[d]
100[注)]	1	8.0	1.19	35.8	22.5
200[注)]	2	6.0，8.0	0.73，1.57	23.1，76.0	30.9，50.9

（平均値±標準偏差）
a：中央値（範囲）
b：調和平均値±疑似標準偏差
c：n=2
d：n=47

16.1.2 反復投与

日本人の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与し、その後の維持投与期に400mgを1日1回、食後に経口投与したときのベネトクラクスの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[6]。

表2：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

時間	用量（mg）	n	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（μg・h/mL）
第7週1日目	400	6	7.0（6.0-8.0）	2.67±1.20	39.0±17.4
第10週1日目[b]	400	6	5.0（4.0-8.0）	1.49±0.32	23.0±8.53

（平均値±標準偏差）
a：中央値（範囲）
b：リツキシマブ（遺伝子組換え）併用

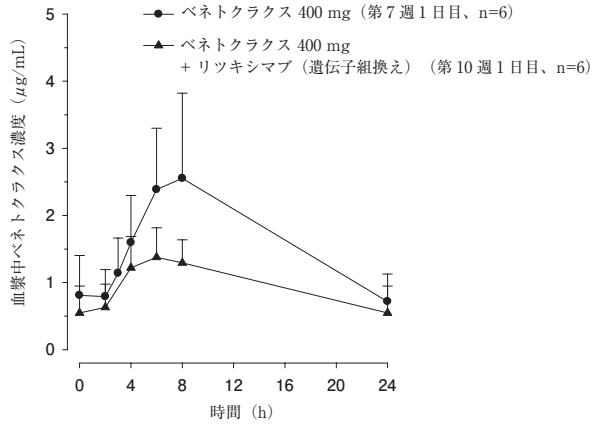


図1：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

〈急性骨髄性白血病〉

＊16.1.3 反復投与

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者に、シタラビン少量療法を1～10日目に投与するとともに本剤を、用量漸増期は2日目に50mg、3日目に100mg、4日目に200mg、5日目に400mg、6日目に600mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与し、その後の維持投与期に600mgを1日1回、食後に経口投与したときのベネトクラクスの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[7]（外国人データ）。

表3：急性骨髄性白血病患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

時間	用量（mg）	n	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（μg・h/mL）
10日目[b]	600	7	4.0（4.0-6.0）	2.04±1.45	33.3±27.5
18日目	600	7	7.0（3.5-8.0）	2.92±2.15	51.8±36.9[c]

（平均値±標準偏差）
a：中央値（範囲）
b：シタラビン少量療法併用
c：n=6

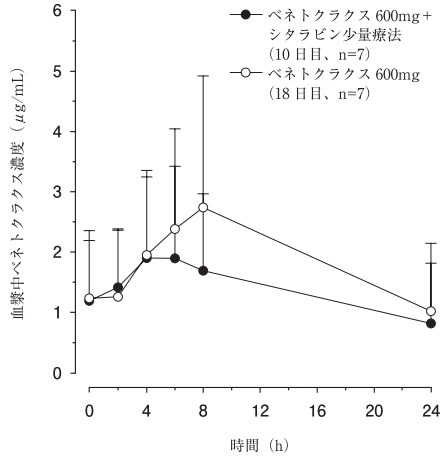


図2：急性骨髄性白血病患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者24例に本剤100mg[注)]を低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してベネトクラクスのC_{max}及びAUC_{∞}はいずれも3.4倍に増加した。また、高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してベネトクラクスのC_{max}は5.3倍、AUC_{∞}は5.1倍に増加した[8]（外国人データ）。

16.3 分布

ベネトクラクスのヒト血漿タンパク非結合型分率は0.01未満であり、ヒト血液/血漿中濃度比は0.57であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ベネトクラクスは主にCYP3Aにより代謝される（*in vitro*）。健康被験者4例に^{14}C-ベネトクラクス200mg[注)]を食後に単回経口投与したとき、投与48時間後までの血漿中には主に未変化体及

びM27（酸化体）が検出された[9]（血漿中総放射能の72.6及び12.0%）（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康被験者4例に^{14}C-ベネトクラクス200mg[注)]を食後に単回経口投与したとき、投与後9日までに投与量の99.9%超が糞中に回収され、尿中排泄は0.1%未満であった。糞中において未変化のベネトクラクスが占める割合は20.8%であった[10]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤50mg[注)]を食後に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（6例）と比較して、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A、6例）及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B、6例）ではベネトクラクスのAUC∞はそれぞれ1.3及び1.4倍に増加し、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C、5例）ではベネトクラクスのAUC∞は2.7倍に増加した[11]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

非ホジキンリンパ腫患者11例にケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤、経口剤：国内未承認）400mgを1日1回7日間投与時に本剤50mg[注)]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は2.3倍、AUC∞は6.4倍に増加した[12]（外国人データ）。

16.7.2 リトナビル

健康被験者6例にリトナビル（P-gp及び強いCYP3A阻害薬）100mgを単回投与時に本剤10mg[注)]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は2.3倍、AUC∞は8.1倍に増加した[13]（外国人データ）。［2.2、7.4、7.7、10.1、10.2参照］

16.7.3 リファンピシン

単回投与

健康被験者11例にリファンピシン（P-gp阻害剤）600mgを単回投与時に本剤200mg[注)]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は2.1倍、AUC∞は1.8倍に増加した[14]（外国人データ）。

反復投与

健康被験者10例にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回13日間投与時に本剤200mg[注)]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は42%、AUC∞は71%減少した[14]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 アジスロマイシン

健康被験者12例に初日にアジスロマイシン500mg、その後アジスロマイシン250mgを4日間投与時に本剤100mg[注)]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は25%、AUC∞は35%減少した[15]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 ワルファリン

健康被験者3例に本剤400mg[注)]とワルファリン5mgを食後に単回併用投与したとき、ワルファリン単独投与時（8例）と比較してR-ワルファリンのC_{max}及びAUC∞はいずれも1.2倍に増加し、S-ワルファリンのC_{max}は1.2倍、AUC∞は1.3倍に増加した[16]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 ジゴキシン

健康被験者10例に本剤100mg[注)]とジゴキシン0.5mgを食後に単回併用投与したとき、ジゴキシンのC_{max}は1.4倍、AUC∞は1.1倍に増加した[17]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.7 ポサコナゾール

急性骨髄性白血病患者に本剤50mg及び100mgとポサコナゾール300mgを併用したとき、本剤400mg単独投与時と比較してベネトクラクスのC_{max}はそれぞれ61%及び86%増加し、AUC_{24}は90%及び144%増加した[18]（外国人データ）。［2.2、7.4、7.7、10.1、10.2参照］

16.7.8 イトラコナゾール、エリスロマイシン、フルコナゾール、エファビレンツ（生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション）

イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）、エリスロマイシン及びフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）と本剤400mg[注)]を併用投与したとき、ベネトクラクスのAUC∞はそれぞれ5.8、4.9及び2.7倍増加すると推定された。

エファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）と本剤400mg[注)]を併用投与したとき、ベネトクラクスのAUC∞は61%減少すると推定された[19]。［2.2、7.4、7.7、10.1、10.2参照］

16.7.9 その他

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、フルボキサミン（弱いCYP3A阻害剤）及びプレドニゾン（弱いCYP3A誘導剤、国内未承認）と本剤400mg[注)]を併用投与したとき、ベネトクラクスのAUC∞に明確な影響を及ぼさないことが推定された[19]。

ベネトクラクスは乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であり、BCRP及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1を阻害した[20]（*in vitro*）。

注）本剤の承認用法・用量は、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）に対し「用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回7日間投与、その後の維持投与期は、400mgを1日1回投与する。」又は急性骨髄性白血病に対しアザシチジンとの併用の場合は「用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mgをそれぞれ1日1回投与、その後の維持投与期は、400mgを1日1回投与する。」又はシタラビン少量療法併用の場合は「用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mg、4日目に600㎎をそれぞれ1日1回投与、その後の維持投与期は、600mgを1日1回投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者389例を対象とし、本剤及びリツキシマブの併用療法（V+R）をベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法（BR）と比較するランダム化非盲検第Ⅲ相試験である。V+R群では本剤の用量漸増期[注1)]完了後、本剤を1日1回400mgで病態の悪化等が認められるまで最大2年間継続投与した。リツキシマブ[注2)]は28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとして投与した。BR群ではベンダムスチンを1回量70mg/m^{2}で2日間投与した。28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとした。主要評価項目である治験責任医師判定の無増悪生存期間において、V+R群はBR群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2017年5月8日）。

注1）本剤の漸増方法（用量漸増期）：第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与する。

注2）リツキシマブは初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を28日ごとに投与した。V+R群では本剤の用量漸増期完了後にリツキシマブの投与を開始し、BR群ではベンダムスチンの投与開始時にリツキシマブの投与を開始した。

表1：海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）における成績

	V+R群	BR群
症例数	194	195
イベント発現例数	32	114
無増悪生存期間中央値（月） （95%信頼区間）	未到達	17.0 （15.5-21.6）
ハザード比[a] （95%信頼区間）	0.17（0.11-0.25）	
p値[b]	p＜0.0001	

a：層別Cox比例ハザードモデルにより算出

b：層別log-rank検定（有意水準：両側0.0047）

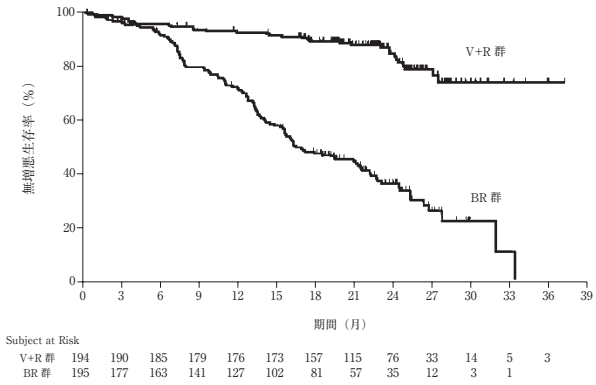


図1：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

V+R群194例のうち、160例（82.5%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症104例（53.6%）、下痢43例（22.2%）、悪心29例（14.9%）等であった[4)、21)]。

17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834試験 Arm D）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者6例を対象として本剤とリツキシマブを併用投与した単群非盲検第Ⅱ相試験である。本剤は20 mgより投与を開始し400mg1日1回まで漸増を行った後、400mg1日1回投与を病態の悪化等が認められるまで継続した。リツキシマブは本剤の漸増期間完了後に投与を開始し、初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を28日ごとに投与した。28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとした。主要評価項目である奏効率は66.7%（4/6例）（95% CI：22.3-95.7%）であった。

本剤を投与された6例のうち、6例（100%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例（66.7%）、悪心4例（66.7%）、白血球減少症3例（50.0%）、リンパ球減少症3例（50.0%）等であった[6)]。

〈急性骨髄性白血病〉

＊17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（Viale-A［M15-656］試験）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者433例（無作為割付例；日本人患者37例を含む）を対象とし、本剤及びアザシチジンの併用療法（V+AZA）をプラセボ及びアザシチジンの併用療法（P+AZA）と比較するランダム化二重盲検第Ⅲ相試験である。第1、2及び3日目にそれぞれ本剤100、200及び400mg又はプラセボを1日1回食後に経口投与した後、本剤400mg又はプラセボを1日1回継続投与した。アザシチジンは28日を1サイクルとし、各サイクルの1～7日目に75mg/m^{2}を1日1回静脈内又は皮下投与した。主要評価項目の1つである全生存期間（OS）において、V+AZA群はP+AZA群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2020年1月4日）。もう1つの主要評価項目である治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解［CR］+血球数回復が不完全な完全寛解［CRi］）率において、V+AZA群はP+AZA群に対して統計学的に有意に高値であった（データカットオフ日：2018年10月1日）。

表2：国際共同第Ⅲ相試験（Viale-A試験）における成績

	V+AZA群	P+AZA群
全生存期間		
症例数[a]	286	145
イベント発現例数	161	109
中央値（月） （95%信頼区間）	14.7 （11.9-18.7）	9.6 （7.4-12.7）
ハザード比[b] （95%信頼区間）	0.662 （0.518-0.845）	
p値[c]	p<0.001	
複合的完全寛解率		
症例数[d]	147	79
CR+CRi 例数（%） （95%信頼区間[e]）	96（65.3） ［57.0，73.0］	20（25.3） ［16.2，36.4］
p値[f]	p<0.001	

a：無作為化された433例（V+AZA群287例、P+AZA群146例）のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた2例を除く431例が有効性の解析対象とされた
b：層別Cox比例ハザードモデルにより算出
c：層別log-rank検定（有意水準：両側0.02）
d：無作為化された228例（V+AZA群148例、P+AZA群80例）のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた2例を除く226例が有効性の解析対象とされた
e：二項分布に基づく正確な信頼区間
f：Cochran-Mantel-Haenszel検定（有意水準：両側0.01）

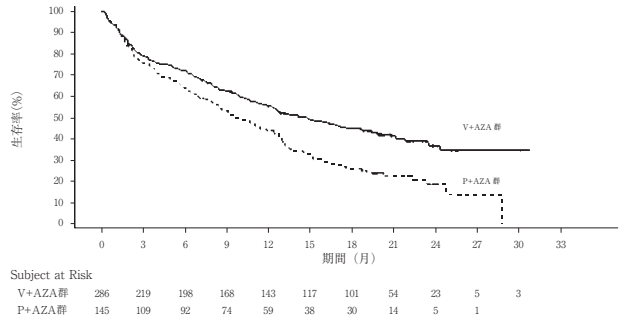


図2：全生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤を投与されたV+AZA群283例のうち、241例（85.2%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症101例（35.7%）、血小板減少症96例（33.9%）、発熱性好中球減少症79例（27.9%）等であった[22)、23)]（データカットオフ日：2020年1月4日）。［5.2、7.5参照］

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（Viale-C［M16-043］試験）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者211例（日本人患者27例を含む）を対象とし、本剤及び低用量シタラビンの併用療法（V+LDAC）をプラセボ及び低用量シタラビンの併用療法（P+LDAC）と比較するランダム化二重盲検第Ⅲ相試験である。第1、2、3及び4日目にそれぞれ本剤100、200、400及び600mg又はプラセボを1日1回経口投与した後、本剤600mg又はプラセボを1日1回継続投与した。低用量シタラビンは28日を1サイクルとし、各サイクルの1～10日目に20mg/m^{2}を1日1回皮下投与した。主要評価項目である全生存期間（OS）において、V+LDAC群はP+LDAC群に対して統計学的に有意な延長を示さなかった（データカットオフ日：2019年2月15日）。なお、治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解［CR］+血球数回復が不完全な完全寛解［CRi］）率は、V+LDAC群では47.6%（68/143例）（95%信頼区間：39.1-56.1%）、P+LDAC群では13.2%（9/68例）（95%信頼区間：6.2-23.6%）であった。

表3：国際共同第Ⅲ相試験（Viale-C試験）における成績

	V+LDAC群	P+LDAC群
症例数	143	68
イベント発現例数	86	47
全生存期間中央値（月） （95%信頼区間）	7.2 （5.6-10.1）	4.1 （3.1-8.8）
ハザード比[a] （95%信頼区間）	0.749（0.524-1.071）	
p値[b]	p=0.114	

a：層別Cox比例ハザードモデルにより算出
b：層別log-rank検定（有意水準：両側0.044）

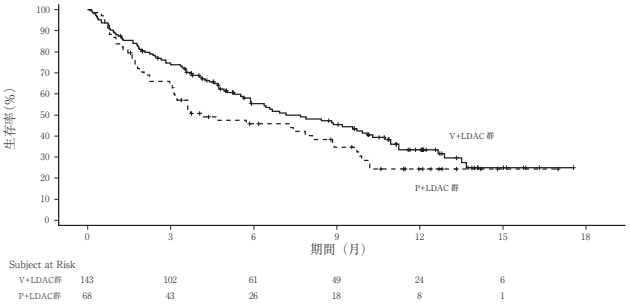


図3：全生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤を投与されたV+LDAC群142例のうち、106例（74.6%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症49例（34.5%）、血小板減少症45例（31.7%）、悪心39例（27.5%）等であった[24)、25)]（データカットオフ日：2019年8月15日）。［5.2、7.5参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ベネトクラクスは抗アポトーシス作用を有するBcl-2に結合し、抗アポトーシス作用を阻害することによりアポトーシスを誘導すると考えられる[26]。

18.2 抗腫瘍作用

ベネトクラクスは慢性リンパ性白血病（CLL）患者由来CLL細胞に対して増殖抑制作用を示した[27]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベネトクラクス（Venetoclax）［JAN］

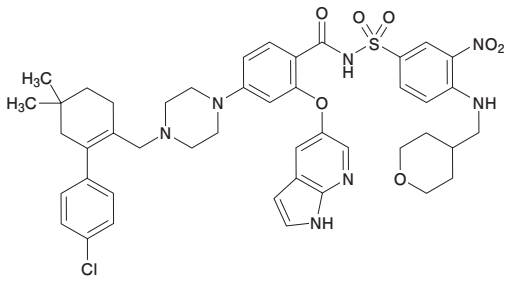
化学名：4-（4-｛[2-（4-クロロフェニル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル］メチル｝ピペラジン-1-イル）-*N*-［(3-ニトロ-4-｛[(オキサン-4-イル）メチル］アミノ｝フェニル）スルホニル］-2-［(1*H*-ピロロ［2,3-*b*］ピリジン-5-イル）オキシ］ベンズアミド

分子式：$C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$

分子量：868.44

性　状：淡黄色～黄色又は暗黄色の粉末である。

構造式：



21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、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、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。

22．包装

〈ベネクレクスタ錠10mg〉

7錠［1錠（PTP）×7］

〈ベネクレクスタ錠50mg〉

7錠［1錠（PTP）×7］

〈ベネクレクスタ錠100mg〉

7錠［7錠（PTP）×1］

23．主要文献

1)社内資料：反復投与毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.3）

2)社内資料：生殖発生毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.6）

3)社内資料：分布・排泄に関する検討（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.4）

4)Seymour JF，et al.: N Engl J Med．2018；378：1107-1120

5)社内資料：海外第Ⅰ相試験（M12-175試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

6)社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2、2.7.3.1）

7)社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（M14-387試験）（2021年3月23日承認，CTD 2.7.2.2）

8)社内資料：食事の影響に関する試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.3）

9)社内資料：代謝に関する検討（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.5）

10)社内資料：マスバランス試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

11)社内資料：肝機能障害患者における試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

12)社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

13)社内資料：リトナビルとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

14)社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

15)社内資料：アジスロマイシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

16)社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

17)社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

18)社内資料：海外第Ⅰb相（M14-358）試験（2021年3月23日承認，CTD 2.7.2.2）

19)社内資料：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.3）

20)社内資料：トランスポーターを介した薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.7）

21)社内資料：海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.3.1）

22)DiNardo CD，et al.: N Engl J Med．2020；383：617-629

23)社内資料：海外第Ⅲ相試験（VIALE-A［M15-656］試験）（2021年3月23日承認，CTD 2.7.3）

24)Wei AH，et al.: Blood．2020；135：2137-2145

25)社内資料：海外第Ⅲ相試験（VIALE-C［M16-043］試験）（2021年3月23日承認，CTD 2.7.3）

26)社内資料：*in vitro*薬理試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.2.2）

27)社内資料：*ex vivo*薬理試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.2.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室

〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21

フリーダイヤル　0120-587-874

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社

東京都港区芝浦3-1-21

最新の添付文書を参照すること

**2023年 5 月改訂（第 4 版、効能変更、用法変更）
*2020年 7 月改訂（第 3 版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

05

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/FLT3阻害剤
劇薬、処方箋医薬品注）
キザルチニブ塩酸塩錠

	承認番号	販売開始
錠17.7mg	30100AMX00017	2019年10月
錠26.5mg	30100AMX00018	2019年10月

ヴァンフリタ®錠17.7mg
ヴァンフリタ®錠26.5mg

VANFLYTA® TABLETS

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与は、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患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ヴァンフリタ錠17.7mg	1錠中 キザルチニブ塩酸塩20mg （キザルチニブとして17.7mg）	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、トリアセチン、酸化チタン
ヴァンフリタ錠26.5mg	1錠中 キザルチニブ塩酸塩30mg （キザルチニブとして26.5mg）	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、トリアセチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）	
ヴァンフリタ錠17.7mg	フィルムコーティング錠	白色				DSC511
			9.0	約3.9	約247	
ヴァンフリタ錠26.5mg	フィルムコーティング錠	黄色				DSC512
			10.2	約4.6	約370	

**4. 効能又は効果

FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病

**5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FLT3-ITD変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

5.2 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のFLT3-ITD変異陽性の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。

FLT3-ITD変異：FMS様チロシンキナーゼ3-内部縦列重複変異

**6. 用法及び用量

〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

通常、成人には寛解導入療法としてシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用において、地固め療法としてシタラビンとの併用において、キザルチニブとして1日1回35.4mgを2週間経口投与し、寛解導入療法及び地固め療法の投与サイクル数に応じて投与を繰り返す。その後、維持療法として、キザルチニブとして1日1回26.5mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

通常、成人にはキザルチニブとして1日1回26.5mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF値が450msecを超えている場合には、本剤の投与を開始しないこと。[8.1 参照]

〈未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

**7.2 本剤及び併用するシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「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投与すること。また、シタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与完了後に本剤を投与すること。[17.1.1 参照]

**7.3 維持療法として、本剤を3年を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

**7.4 維持療法期に本剤の投与開始から2週間後において、QTcF値が450msecを超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。[8.1 参照]

**7.5 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、次の減量基準を参考に、本剤を減量すること。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻すこと。[7.6、10.2 参照]

強いCYP3A阻害剤との併用時の本剤の減量基準

併用しない時の用量	53mg	35.4mg 26.5mg
併用時の用量	26.5mgに減量	17.7mgに減量

®登録商標

＊7.6 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。また、輸血なしで血小板数50,000/mm³超100,000/mm³未満又は好中球数500/mm³超1,000/mm³未満で維持療法期に移行した患者では、維持療法を8週間実施した段階で本剤を1用量レベル下げることを検討すること。[7.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

本剤の減量段階

段階	強いCYP3A阻害剤を併用しない時	強いCYP3A阻害剤併用時
用量レベル1	53mg	26.5mg
用量レベル2	35.4mg	17.7mg
用量レベル3	26.5mg	休薬
用量レベル4	休薬	

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	1用量レベル下げる。QTcF値が450msec未満に回復後は次のサイクルで副作用発現時の用量で再開できる。
	500msecを超える延長	・休薬する。QTcF値が450msec未満に回復後は、1用量レベル下げて投与を再開できる。 ・寛解導入療法期又は地固め療法期にQTcF値が500msecを超えた場合は、維持療法期に増量しないこと。
	QTcF値が再び500msecを超えた場合	投与を中止する。
	心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	投与を中止する。
非血液系の副作用(QT間隔延長を除く)	グレード3以上	・休薬する。 ・4週間以内にグレード1以下に回復した場合は、副作用発現時の用量で投与を再開できる。 ・4週間以内にグレード2に回復した場合は、1用量レベル下げて投与を再開できる。 ・グレード3以上の副作用が4週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。
骨髄抑制(維持療法期)	維持療法期移行時に血小板数100,000/mm³以上又は好中球数1,000/mm³以上の患者が、血小板数100,000/mm³未満又は好中球数1,000/mm³未満となった場合	1用量レベル下げる。

グレードはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

〈再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉

7.7 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。

7.8 本剤の投与開始から2週間後までにおいて、QTcF値が450msecを超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。[8.1 参照]

7.9 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、減量基準を参考に、本剤を1用量レベル下げること。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻すこと。[7.10、10.2 参照]

＊7.10 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。[7.9、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

本剤の減量段階

段階	用量
用量レベル1	53mg
用量レベル2	26.5mg
用量レベル3	17.7mg
用量レベル4	休薬

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	・53mg又は26.5mgを投与していた場合は、1用量レベル下げる。QTcF値が450msec以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 ・17.7mgを投与していた場合は、休薬する。2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	500msecを超える延長	・休薬する。QTcF値が450msec以下に回復後は、1用量レベル下げて投与を再開できる。なお、17.7mgを投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。 ・2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。
	心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	投与を中止する。
非血液系の副作用(QT間隔延長を除く)	グレード3以上	・休薬する。グレード1以下に回復後は、1用量レベル下げて投与を再開できる。 ・グレード2以上の副作用が2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。
骨髄抑制	血小板数：100,000/mm³未満かつ好中球数：1,000/mm³未満	・1用量レベル下げる又は休薬する。回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。 ・2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。

グレードはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

＊＊8.1 QT間隔延長があらわれることがあるので、次の基準を参考に心電図検査を行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は定期的に電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行い、必要に応じて電解質補正(カリウム、マグネシウム等)を行うこと。[7.1、7.4、7.6、7.8、7.10、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]

心電図検査の実施時期基準

未治療	再発又は難治性
本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。 寛解導入療法期及び地固め療法期は、薬剤投与中は定期的に(週1回を目安に)及び必要に応じて心電図検査を行うこと。 維持療法期は、投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、最初の2週間は週に1回を目安に、その後は必要に応じて心電図検査を行うこと。	本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。 投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後は、定期的に(最初の2週間は週に1回、その後は月に1回を目安に)及び必要に応じて心電図検査を行うこと。

8.2 骨髄抑制及び出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.6、7.10、11.1.3、11.1.4 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

先天性QT延長症候群等のQT間隔延長のおそれのある患者又はQT間隔延長の既往歴のある患者でQT間隔延長があらわれるおそれがある。[7.6、7.10、8.1 参照]

9.1.2 不整脈につながる心疾患又はその既往歴のある患者

QT間隔延長があらわれるおそれがある。[7.6、7.10、8.1 参照]

9.1.3 電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)のある患者

QT間隔延長があらわれるおそれがある。[7.6、7.10、8.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

**9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

本剤は重度の肝機能障害を合併する患者(Child-Pugh分類C又は総ビリルビン値が正常値上限の3倍超)を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。[16.4、16.5 参照]

**9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

本剤投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験(ラット)において、臨床曝露量の約3倍の曝露に相当する用量で胎児毒性及び催奇形性が報告されている[1]。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 [7.5、7.9、16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
**	強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort:セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [16.7.2 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
	QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤はI_{Ks}阻害作用を有しており、本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により副作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

**11.1 重大な副作用

11.1.1 QT間隔延長(19.3%)、心停止(0.2%)、心室性不整脈(心室細動(0.2%)、Torsade de pointes(頻度不明))[8.1 参照]

11.1.2 感染症

敗血症及び敗血症ショック(3.1%)、肺炎(2.8%)、上気道感染(1.3%)、菌血症(1.1%)、尿路感染(1.1%)、蜂巣炎(0.9%)等があらわれることがある。

11.1.3 出血

頭蓋内出血(0.4%)等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 骨髄抑制

好中球減少症(25.0%)、血小板減少症(22.7%)、貧血(16.0%)、発熱性好中球減少症(12.3%)、白血球減少症(11.6%)、リンパ球減少症(2.2%)、汎血球減少症(2.0%)等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.5 心筋梗塞(0.2%)

11.1.6 急性腎障害(0.9%)

11.1.7 間質性肺疾患

肺臓炎(0.4%)等があらわれることがある。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

		10%以上	5~10%未満	5%未満
	皮膚		発疹	急性熱性好中球性皮膚症、点状出血
**	精神神経系			味覚異常、頭痛
**	消化器	悪心(20.6%)、嘔吐	腹痛、口内炎、下痢	消化不良
**	肝臓		ALT増加、AST増加	血中ALP増加、血中ビリルビン増加
**	その他	無力症	食欲減退、低カリウム血症、発熱	低マグネシウム血症、体重減少、鼻出血、浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

*15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本剤投与後に白血病細胞の分化が認められたとの報告がある[2]。

**15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示したが、トランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異試験では、臨床曝露量の4.4倍(Cmax)及び3.9倍(AUC)に相当する用量まで陰性であった[3、4]。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

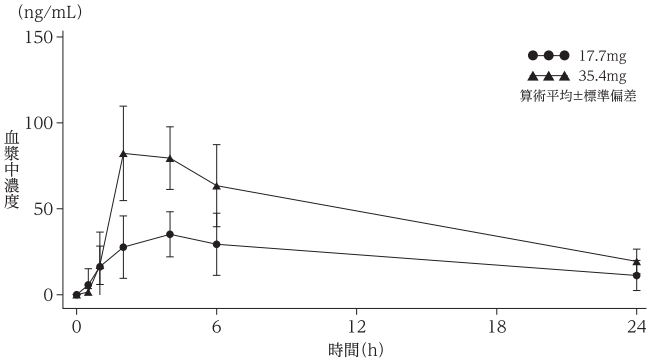
**16.1.1 単回及び反復投与

(1) 未治療の急性骨髄性白血病

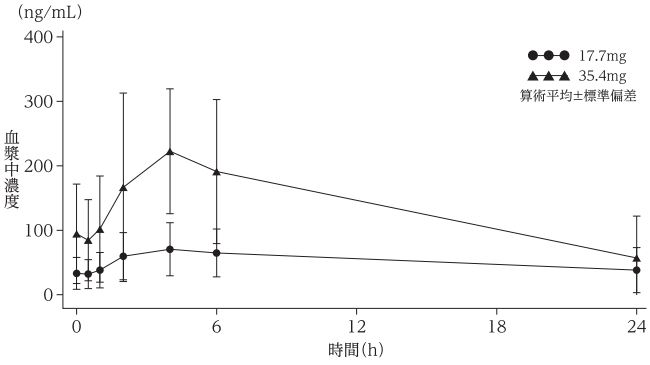
日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者7例に本剤17.7mg又は35.4mgを1日1回反復経口投与したとき、寛解導入療法期の投与1日目及び14日目のキザルチニブの血漿中濃度推移、キザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータは次に示すとおりであった[5]。

また、本剤53mgを1日1回反復経口投与したとき、母集団薬物動態解析より推定されたAUC$_{0\text{-}24h}$の累積係数から算出された半減期はキザルチニブで81時間、AC886で136時間であった[6]。

日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(寛解導入療法期、1日目)



日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(寛解導入療法期、14日目)



日本人の未治療の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータ(寛解導入療法期)

	投与量(例数)	キザルチニブ			AC886		
		Cmax (ng/mL)	Tmax[注1] (h)	AUC$_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax[注1] (h)	AUC$_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)
1日目	17.7mg (n=4)	42.4 (25.7)	3.03 (1.05~6.03)	418 (50.4)	36.5 (25.4)	5.01 (2.05~6.03)	555 (28.8)
	35.4mg (n=3)	91.3 (28.5)	2.17 (2.07~4.17)	921 (31.3)	103 (37.0)	6.08 (4.03~6.17)	1,640 (24.4)
14日目	17.7mg (n=4)	64.2 (64.0)	4.03 (2.03~4.13)	991 (87.7)	96.7 (23.7)	5.02 (2.08~5.98)	1,940 (25.4)
	35.4mg (n=2)	212 (47.4)	4.08 (4.05~4.12)	2,940 (76.6)	256 (45.0)	6.09 (6.05~6.13)	5,310 (40.6)

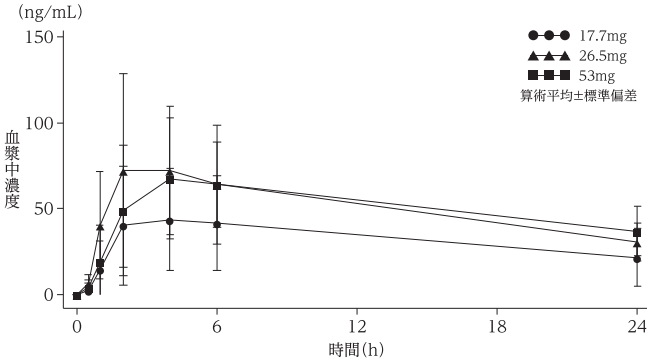
幾何平均値(幾何CV%)
注1)Tmaxは中央値(最小値~最大値)

(2) 再発又は難治性の急性骨髄性白血病

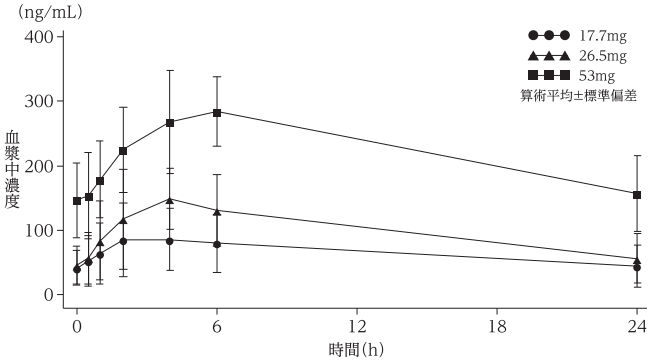
日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者16例に本剤17.7mg、26.5mg又は53mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び15日目のキザルチニブの血漿中濃度推移、キザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータは次に示すとおりであった[7]。キザルチニブの血漿中濃度は、反復投与15日目までに定常状態に達した。

また、再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤53mgを1日1回反復経口投与したとき、母集団薬物動態解析より推定されたAUC$_{0\text{-}24h}$の累積係数から算出された半減期はキザルチニブで73時間、AC886で119時間であった[8](外国人データ)。

日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(1日目)



日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(15日目)



日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータ

	投与量(例数)	キザルチニブ			AC886		
		Cmax (ng/mL)	Tmax[注2] (h)	AUC$_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax[注2] (h)	AUC$_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)
1日目	17.7mg (n=9)	42.8 (70.9)	2.15 (1.95~6.05)	550 (99.3)	24.6 (58.5)	18.1 (3.95~23.9)	451 (55.3)
	26.5mg (n=3)	73.4 (65.5)	2.00 (2.00~6.02)	1,070 (54.9)	28.9 (95.8)	5.97 (5.97~6.02)	547 (92.8)
	53mg (n=4)	62.6 (49.6)	4.04 (4.00~6.03)	1,060 (49.2)	30.1 (116.4)	14.9 (5.92~23.8)	534 (119.0)
15日目	17.7mg (n=8)	81.5 (65.3)	4.03 (2.08~6.12)	1,280 (63.1)	132 (41.4)	6.05 (0.57~6.12)	2,650 (41.3)
	26.5mg (n=3)	148 (37.7)	4.00 (2.07~4.03)	2,010 (66.2)	160 (67.3)	6.03 (4.00~6.15)	3,160 (62.6)
	53mg (n=3)	283 (20.4)	6.08 (3.97~6.12)	5,080 (29.3)	231 (23.4)	6.12 (6.03~23.7)	4,930 (19.9)

幾何平均値(幾何CV%)
注2)Tmaxは中央値(最小値~最大値)

16.2 吸収

**16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康被験者8例に本剤53mgを単回投与したとき、キザルチニブの絶対経口バイオアベイラビリティは約71%であった[9](外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康被験者29例に本剤26.5mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時(34例)に比べてキザルチニブのCmaxが8%低下し、AUCinfが8%上昇した[10](外国人データ)。

16.3 分布

**16.3.1 分布容積

健康被験者8例に^{14}Cで標識したキザルチニブ50μgを単回静脈内投与したとき[注3]、キザルチニブの分布容積の幾何平均(%CV)は275(17)Lであった[9](外国人データ)。

16.3.2 蛋白結合率

キザルチニブ及びAC886のヒト血漿蛋白結合率はいずれも99%以上であり、キザルチニブは主にヒト血清アルブミンに結合した[11](*in vitro*)。

16.3.3 血球移行

キザルチニブ及びAC886の血液/血漿中濃度比はそれぞれ1.3~1.5及び2.8~3.4であった[12](*in vitro*)。

16.4 代謝

健康被験者6例に^{14}Cで標識したキザルチニブ53mgを単回経口投与したとき、血漿中の主な代謝物はAC886(キザルチニブの水酸化体)であった[13](外国人データ)。キザルチニブは主にCYP3Aで代謝されること、AC886はキザルチニブからCYP3Aにより生成し、さらに主にCYP3Aで代謝されることが示された[14](*in vitro*)。なお、AC886はキザルチニブと同様の薬理活性を有する。[9.3.1、10. 参照]

**16.5 排泄

健康被験者8例に^{14}Cで標識したキザルチニブ50μgを単回静脈内投与したとき注3)、キザルチニブの全身クリアランスの幾何平均(%CV)は2.23(29)L/hであった[9](外国人データ)。

健康被験者6例に^{14}Cで標識したキザルチニブ53mgを単回経口投与したとき、投与336時間後までに投与放射能の76%が糞中に、2%が尿中に排出された[13](外国人データ)。[9.3.1 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

**16.6.1 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤26.5mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者8例と比べて、軽度の肝機能障害被験者8例(Child-Pugh分類A)では、キザルチニブ及びAC886のAUCinfはそれぞれ30%及び20%増加した。中等度の肝機能障害被験者8例(Child-Pugh分類B)では、キザルチニブのAUCinfは15%増加し、AC886のAUCinfは35%低下した。キザルチニブ及びAC886の血漿蛋白結合率は肝機能障害の影響を受けなかった[15](外国人データ)。

本剤26.5mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者6例と比べて、中等度の肝機能障害被験者6例(総ビリルビン値が正常値上限の1.5～3倍)では、キザルチニブのAUCinfは9%増加し、AC886のAUCinfは30%低下した。肝機能正常被験者と中等度の肝機能障害被験者のキザルチニブの血漿中非結合型分率はそれぞれ0.900%(0.318%～1.80%)及び0.452%(0.112%～1.08%)であった[16](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康被験者29例に、本剤26.5mgの単回投与をケトコナゾール(経口剤：国内未承認、200mg、1日2回28日間投与)と併用投与したとき、本剤単独投与群(29例)に比べてキザルチニブのCmax及びAUCinfはそれぞれ17%及び94%上昇し、AC886のCmax及びAUCinfはそれぞれ60%及び15%低下した[17](外国人データ)。[10.2 参照]

**16.7.2 エファビレンツ

健康被験者15例に、本剤53mgの単回投与をエファビ　ンツ(600mg、1日1回35日間投与)と併用投与したとき、本剤単独投与群(16例)に比べて、キザルチニブのCmax及びAUCinfはそれぞれ45%及び90%低下し、AC886のCmax及びAUCinfはそれぞれ68%及び96%低下した[18](外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 その他の薬剤

(1) フルコナゾール

健康被験者28例に、本剤26.5mgの単回投与をフルコナゾール(200mg、1日2回28日間投与)と併用投与したとき、本剤単独投与群(29例)に比べてキザルチニブ及びAC886のAUCinfはそれぞれ20%及び14%上昇した[17](外国人データ)。

(2) ランソプラゾール

健康被験者32例に、ランソプラゾール60mg(国内未承認用量)を1日1回投与し、5日目に本剤26.5mgを併用投与したとき、本剤単独投与群(30例)に比べてキザルチニブのCmax及びAUCinfはそれぞれ14%及び5%低下した[19](外国人データ)。

** (3) ダビガトランエテキシラート

健康被験者20例に、本剤53mgの単回投与をダビガトランエテキシラート150mgと併用投与したとき、総ダビガトラン及び非結合型ダビガトランのCmaxは、ダビガトランエテキシラート単独投与(20例)と比較し、それぞれ約12%及び約13%上昇し、AUCinfはそれぞれ約13%及び約11%上昇した[20](外国人データ)。

(4) トランスポーター

キザルチニブはP-糖蛋白(P-gp)の基質、及びAC886は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であり、キザルチニブはP-gpを阻害した[21)、22](*in vitro*)。

注3)本剤の承認された用法及び用量は26.5mg、35.4mg又は53mgを1日1回経口投与である

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

**17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

未治療のFLT3-ITD変異陽性注1)の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化二重盲検群間比較試験を実施した[23]。被験者539例(日本人28例を含む)を1：1の割合で本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付けた(本剤群268例、プラセボ群271例)。寛解導入療法期(最大2サイクル注2))及び地固め療法期注3)(最大4サイクル注2))では化学療法注4)が完了後(寛解導入療法期では8又は6日目、地固め療法期では6日目)、本剤35.4mg又はプラセボを1日1回、14日間経口投与した注5)。維持療法期注6)には、本剤26.5mg又はプラセボを1日1回2週間経口投与し、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、それ以降は本剤53mg又はプラセボを1日1回、最大36サイクル注2)経口投与した注7)。

主要評価項目である全生存期間のプラセボ群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は、0.78[0.62, 0.98]、中央値[95%信頼区間]は、本剤群で31.9[21.0, NE]ヵ月、プラセボ群で15.1[13.2, 26.2]ヵ月であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。また、本剤群における主な副作用は、好中球減少症17.4%(46/265例)、心電図QT延長11.7%(31/265例)、悪心9.1%(24/265例)、発熱性好中球減少症8.7%(23/265例)であった。[7.2 参照]

NE：not estimable

注1)中央測定機関のPCR法で測定

注2)1サイクルは28日間(ただし、寛解導入療法期及び地固め療法期については、血球数の回復までの期間等を考慮し、最大56日間)

注3)地固め療法期は、①化学療法のみ、②同種造血幹細胞移植(HSCT)のみ、③化学療法後にHSCTのいずれかを実施した

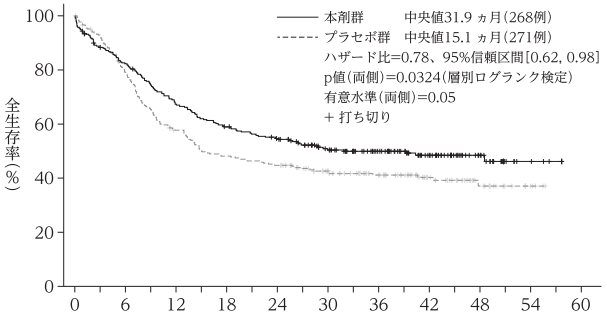
注4)寛解導入療法期のサイクル1ではシタラビン100mg/m^2/day(施設又は国・地域の基準によっては200mg/m^2/day)を持続点滴静注(1日目から7日間)並びにダウノルビシン60mg/m^2/day又はイダルビシン12mg/m^2/dayを点滴静注(1～3日目)投与した。サイクル2ではサイクル1と同一ジメン、あるいはシタラビン100mg/m^2/day(施設又は地域の基準によっては200mg/m^2/day)を持続点滴静注(1日目から5日間)並びにダウノルビシン又はイダルビシン(サイクル1と同一の薬剤を使用)を点滴静注(1及び2日目)投与した。地固め療法期では各サイクルでシタラビン3.0g/m^2(60歳以上で1.5g/m^2)を12時間ごとに計6回点滴静注(1、3及び5日目)投与した

注5)強いCYP3A阻害剤を併用する際にはキザルチニブとして17.7mgを投与

注6)地固め療法期にHSCTを施行した場合、HSCT後30～180日以内に維持療法の実施を可能とした

注7)強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	268	216	176	153	139	110	83	53	24	4	0
プラセボ群	271	211	151	126	117	91	70	39	17	5	0

**17.1.2 国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性注8)の急性骨髄性白血病患者を対象に非盲検非対照試験を実施した[24]。被験者37例に、本剤を1日1回経口投与した。開始用量をキザルチニブとして26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した注9)。主要評価項目である治験責任医師判定による複合完全寛解率注10)は53.8%(14/26例)であった。主な副作用は、血小板数減少37.8%(14/37例)、心電図QT延長35.1%(13/37例)、発熱性好中球減少症32.4%(12/37例)、貧血27.0%(10/37例)であった。

注8)中央測定機関のPCR法で測定

注9)強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

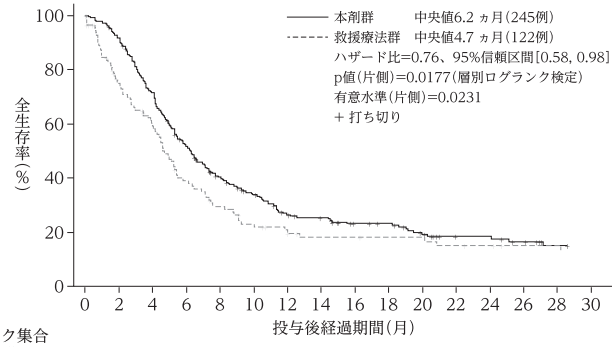
注10)複合完全寛解率は以下に示すCR、CRp又はCRiのいずれかを達成した患者の割合
CR：骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が1.0×10⁹/L以上、かつ血小板数が100×10⁹/L以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態
CRp：血小板数が100×10⁹/L未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態
CRi：好中球絶対数が1.0×10⁹/L未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態(ただし、血小板数の回復、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない)、並びに赤血球又は血小板輸血を行っているが、その他すべてのCR又はCRpの条件を満たす状態

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性注11)の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化非盲検群間比較試験を実施した[25]。被験者367例を2：1の割合で本剤群又は救援療法群注12)に無作為に割り付け(本剤群245例、救援療法群122例)、本剤群には本剤を1日1回経口投与した。開始用量を26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した注13)。主要評価項目である全生存期間の救援療法群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は、0.76[0.58, 0.98]、中央値[95%信頼区間]は、本剤群で6.2[5.3, 7.2]ヵ月、救援療法群で4.7[4.0, 5.5]ヵ月であり、救援療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。また、本剤群における主な副作用は、悪心33.2%(80/241例)、心電図QT延長24.9%(60/241例)、貧血24.9%(60/241例)、血小板減少症21.2%(51/241例)であった[26]。

注11)中央測定機関のPCR法で測定
注12)ミトキサントロン+エトポシド+シタラビン(MEC)、フルダラビン+シタラビン+G-CSF+イダルビシン(FLAG-IDA)、又は低用量シタラビン(LoDAC)のうちいずれか1種類を投与
注13)強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合																
本剤群	245	224	173	122	89	71	53	48	38	36	27	20	20	16	11	10
救援療法群	122	77	59	38	28	21	15	13	13	12	12	10	9	7	7	6

17.3 その他

**17.3.1 薬物濃度とQT間隔の関連性

国内第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験の併合解析により、本剤を1日1回反復投与した263例の再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。血漿中キザルチニブ及びAC886濃度とQTcF間隔との関係をシグモイドEmaxモデルで解析したところ、本剤投与28日目に53mgを投与された131例の患者でQTcFのベースライン値からの延長(ΔQTcF)は中央値が19.9msec、90%信頼区間の上限が22.0msecと推定された[27]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

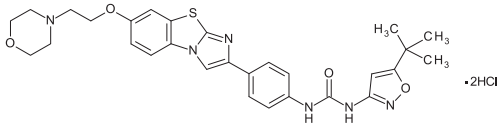
キザルチニブは、受容体型チロシンキナーゼであるFLT3に対する阻害作用を有する低分子化合物である。キザルチニブは、ITD変異を有するFLT3に結合し、FLT3を介したシグナル伝達を阻害することにより、FLT3-ITD変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[28]。

**18.2 抗腫瘍効果

キザルチニブは、FLT3-ITD変異を有するヒト急性骨髄性白血病由来MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[29]。また、MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、キザルチニブ、シタラビン及びダウノルビシンの併用により、キザルチニブ単独又はシタラビン及びダウノルビシンの併用と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた[30]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：キザルチニブ塩酸塩(Quizartinib Hydrochloride)
化学名：1-(5-*tert*-Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea dihydrochloride
分子式：$C_{29}H_{32}N_6O_4S \cdot 2HCl$
分子量：633.59
性　状：白色～薄い灰色又は黄みの薄い灰色の固体
構造式：



融　点：約228℃(分解)
分配係数：2.32(pKa及びLog Pより算出、pH7.4)

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性を有するので、PTPシートからの取り出し後は速やかに服用すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病〉
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、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、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。

22. 包装

〈ヴァンフリタ錠17.7mg〉
(PTP)10錠(10錠×1)
〈ヴァンフリタ錠26.5mg〉
(PTP)10錠(10錠×1)

23. 主要文献

1) 社内資料：ラット胚・胎児発生毒性試験(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
*2) Nybakken GE, et al.：Leukemia. 2016；30(6)：1422-1425
3) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.4)
**4) 社内資料：トランスジェニックげっ歯類を用いた遺伝子突然変異試験
**5) 社内資料：初発の急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験
**6) 社内資料：母集団薬物動態解析
7) 社内資料：再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.5)
8) 社内資料：母集団薬物動態解析(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
**9) 社内資料：外国人における絶対バイオアベイラビリティ試験
10) 社内資料：食事の影響試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
11) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率試験(2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4)
12) 社内資料：ヒト血液/血漿中濃度比試験(2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4)
13) 社内資料：外国人におけるマスバランス試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.4)
14) 社内資料：CYP分子種同定試験(2019年6月18日承認、CTD2.6.4.5)
15) 社内資料：軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.7)
**16) 社内資料：中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験
17) 社内資料：CYP3A阻害剤との薬物相互作用試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.8)
**18) 社内資料：エファビレンツとの薬物相互作用試験
19) 社内資料：ランソプラゾールとの薬物相互作用試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.9)
**20) 社内資料：ダビガトランエテキシラートとの薬物相互作用試験

21）社内資料：トランスポーターを介した輸送評価試験（2019年6
18日承認、CTD2.6.4.3）
22）社内資料：BCRPを介した輸送評価試験
**23）社内資料：FLT3-ITD変異陽性の初発急性骨髄性白血病患者を
対象とした国際共同第Ⅲ相試験
24）社内資料：FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血
病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2019年6月18日承認、
CTD2.7.6.13）
25）Cortes JE, et al.：Lancet Oncol. 2019；20(7)：984-997
26）社内資料：FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血
病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（2019年6月18日承認、
CTD2.7.6.12）
27）社内資料：血漿中濃度とQT間隔との関連性（2019年6月18日承
認、CTD2.7.2.2）
28）Zarrinkar PP, et al.：Blood. 2009；114(14)：2984-2992
29）社内資料：FLT3-ITD変異を有するAML細胞株に対する抗腫瘍
作用（2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2）
**30）社内資料：FLT3-ITD変異を有するAML細胞株に対する化学療
法剤との併用による抗腫瘍作用

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

＊＊2023年５月改訂（第２版）
＊2020年11月改訂

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	23000AMX00824
販売開始	2018年12月

抗悪性腫瘍剤（FLT3阻害剤）
ギルテリチニブフマル酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

ゾスパタ®錠40mg
XOSPATA® Tablets 40mg

貯法：室温保存
＊有効期間：４年

1.警告
本剤の投与は、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実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.組成・性状
3.1 組成

有効成分（１錠中）	添加剤
ギルテリチニブフマル酸塩44.2mg（ギルテリチニブとして40mg）	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルムコーティング錠	淡黄色				235
		直径	厚さ	重量	
		約7.1mm	約3.5mm	約144mg	

4.効能又は効果
再発又は難治性の*FLT3*遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

5.効能又は効果に関連する注意
5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*FLT3*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「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。

FLT3：FMS様チロシンキナーゼ3

6.用法及び用量
通常、成人にはギルテリチニブとして120mgを１日１回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、１日１回200mgを超えないこと。

7.用法及び用量に関連する注意
7.1 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。

7.2 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	120mg
１段階減量	80mg
２段階減量	40mg

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	重症度	処置
QT間隔延長［8.1、9.1.1、11.1.4参照］	500msecを超える延長	480msec以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、１段階減量して投与を再開できる。
その他の非血液毒性	グレード３	グレード１以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、１段階減量して投与を再開できる。
	グレード４	投与を中止する。

グレードはNCI-CTCAEに準じる。

7.3 ４週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、１日１回200mgに増量することができる。なお、200mgから減量する場合は１日１回120mg以下の用量とすること。

8.重要な基本的注意
8.1 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。［7.2、9.1.1、11.1.4参照］

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1参照］

8.3 出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3参照］

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］

8.5 腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.7参照］

8.6 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。［11.1.9 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。［7.2、8.1、11.1.4 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている[1)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児発育抑制、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている[2)]。［9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[3)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

ギルテリチニブは主としてCYP3A4により代謝される[4)]。また、P-糖蛋白質（P-gp）の基質である[5)]。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort） 等 ［16.7.1 参照］	CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等 ［16.7.2 参照］	併用を避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン 等	併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少（27.2%）、貧血（23.2%）、好中球減少（18.7%）、発熱性好中球減少症（15.9%）、白血球減少（12.6%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.2 感染症

肺炎（3.3%）、肺感染（0.8%）、敗血症（1.2%）等の重度の感染症があらわれることがある。

11.1.3 出血

脳出血（0.4%）、硬膜下血腫（0.4%）等の出血があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.4 QT間隔延長（5.7%）

［7.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.5 心膜炎（1.2%）、心不全（0.8%）、心嚢液貯留（1.2%）

11.1.6 肝機能障害

ALT上昇（29.7%）、AST上昇（28.0%）、ビリルビン上昇（3.7%）、γ-GTP上昇（0.8%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.7 腎障害

急性腎障害（1.2%）等の腎障害があらわれることがある。［8.5 参照］

11.1.8 消化管穿孔（0.8%）

11.1.9 間質性肺疾患（0.4%）

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.6 参照］

11.1.10 過敏症

アナフィラキシー（0.4%）等の重度の過敏症があらわれることがある。

11.1.11 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

可逆性後白質脳症症候群が疑われる症状（痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			汎血球減少症、内出血発生の増加傾向	
心臓障害			心筋炎、洞性頻脈	
血管障害			低血圧、高血圧、起立性低血圧、塞栓症	
眼障害			霧視、結膜出血、網膜出血、眼乾燥、眼窩周囲浮腫、羞明、視力低下	
胃腸障害	悪心、下痢	便秘、嘔吐	腹痛、口内炎、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、口腔内出血、消化不良、大腸炎、口腔粘膜水疱形成	上腹部痛、下部消化管出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、粘膜の炎症、顔面浮腫、疼痛、末梢腫脹	
肝胆道系障害			肝機能異常、高ビリルビン血症	
感染症及び寄生虫症			上気道感染、医療機器関連感染、口腔カンジダ症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻出血、労作性呼吸困難、しゃっくり、胸水	低酸素症、急性前骨髄球性白血病分化症候群
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、急性熱性好中球性皮膚症、薬疹、皮膚疼痛、点状出血、皮膚色素過剰、蕁麻疹、皮膚炎、丘疹性皮疹、紫斑、斑状皮疹	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛	関節痛、四肢痛、筋力低下、筋痙縮	
代謝及び栄養障害		食欲減退	低リン酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、高血糖、脱水、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、高リン酸塩血症	
神経系障害		頭痛、味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、末梢性ニューロパチー、異常感覚、末梢性感覚ニューロパチー、知覚過敏、感覚鈍麻、神経痛、痙攣発作、傾眠	
精神障害			不眠症	
生殖系及び乳房障害			腟出血	
臨床検査	ALP増加、CK増加		LDH増加、血中クレアチニン増加、トランスアミナーゼ上昇、アルドラーゼ増加、体重減少、アミラーゼ増加、リンパ球数減少、体重増加、血中リン減少、駆出率減少	国際標準比増加、肝機能検査値上昇

13. 過量投与

13.1 症状

臨床試験において、1日1回200mgを超える用量で本剤を反復投与した際に、肝機能検査値異常（AST増加、ALT増加）、CK増加及びQT間隔延長等の副作用の発現頻度が高くなることが報告されている。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤投与後に白血病細胞の分化を伴い、発熱、低血圧等が認められた症例が報告されている[6)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

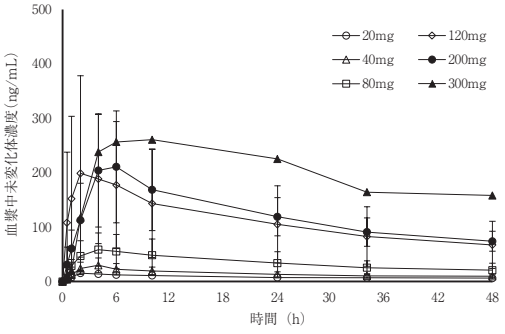
イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響（眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化）が認められている[7)8)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mg[注)]を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後3～7時間でCmaxに達した。未変化体のCmax及びAUC_{24}は用量の増加に伴って上昇した[9)]。

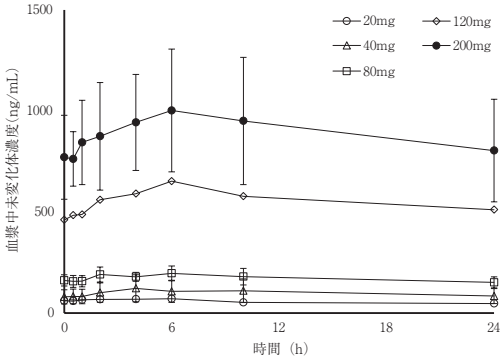


（注）N<3の場合は標準偏差を算出せず

日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～200mg[注)]を1日1回反復経口投与したとき、ギルテリチニブの血漿中未変化体濃度は、反復投与開始15日目には定常状態に達したと考えられた。また、定常状態におけるギルテリチニブのAUC_{24}は単回投与時の5.6～8.1倍であり、消失半減期は84～126時間であった[9)]。



（注）N<3の場合は標準偏差を算出せず

日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～200mgを1日1回反復経口投与したときの第28日目における血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差）

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを経口投与したときのギルテリチニブの薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）

		20mg	40mg	80mg	120mg	200mg	300mg
単回投与	例数	1	4	4	4	9	2
	Cmax (ng/mL)	15.32	29.81 (13.56)	67.07 (26.02)	216.38 (167.00)	221.22 (97.05)	292.49
	Tmax[a)] (h)	–	4.01 (3.88,4.08)	4.03 (2.00,9.93)	3.03 (1.93,6.17)	5.92 (3.85,10.00)	6.93 (3.88,9.98)
	AUC_{24} (ng·h/mL)	241.65	435.59 (167.16)	1047.54 (574.97)	3340.23 (2353.76)	3595.61 (1463.99)	5367.62
反復投与	例数	1	3	3	2	5	–
	Cmax (ng/mL)	70.53	122.96 (66.06)	205.90 (36.78)	680.23	1016.28 (295.23)	–
	Tmax[a)] (h)	–	3.92 (2.05,3.95)	6.08 (1.93,6.12)	5.06 (4.03,6.08)	6.00 (3.98,10.00)	–
	AUC_{24} (ng·h/mL)	1345.53	2411.97 (1181.65)	4142.27 (738.07)	13463.35	21573.86 (6230.86)	–
	$t_{1/2}$ (h)	84.04	88.93 (11.65)	90.65 (68.18)	124.09	126.23 (61.54)	–

a）中央値（最小，最大）。N=1の場合、算出せず。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男女（32例）に本剤40mg[注)]を空腹時又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ74.0%（62.2%～88.1%）及び93.8%（81.2%～108.4%）であった[10)]（外国人データ）。

16.3 分布

ギルテリチニブの血漿蛋白結合率は約90%であり、ヒト血漿中の主要結合蛋白はヒト血清アルブミンであった[11)]（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

ギルテリチニブは主にCYP3A4で代謝される[4)]（*in vitro*試験）。ヒト血漿中の主成分は未変化体であり、認められた3種の代謝物の曝露量はいずれも未変化体の10%未満であった[12)]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mg[注)]を反復経口投与したとき、全投与群を通じて未変化体の尿中排泄率は13.11%以下であった[9)]。外国人固形癌患者（5例）にギルテリチニブ120mgを14日間連日投与した後、^{14}C-ギルテリチニブを空腹時単回経口投与したとき、投与後768時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ16.4%及び64.5%であった[12)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤10mg[注)]を単回経口投与したとき、健康成人（8例）に対する軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A、8例）のCmax及びAUCinf（非結合型）の幾何平均比（90%信頼区間）は119.49%（91.25%～156.46%）及び88.42%（65.92%～118.61%）であった。同様に、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B、8例）のCmax及びAUCinf（非結合型）の幾何平均比（90%信頼区間）は117.72%（89.90%～154.15%）及び88.48%（65.97%～118.69%）であった[13)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人男女（20例）にCYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン600mgを1日1回21日間経口投与した。投与開始8日目に本剤20mg[注)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は73.44%（61.36%～87.91%）及び28.47%（24.21%～33.48%）であった[14)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 イトラコナゾール

健康成人男性（20例）に強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤であるイトラコナゾール200mgを投与初日に1日2回経口投与した後、投与開始2～28日目までイトラコナゾール200mgを1日1回経口投与した。投与開始6日目に本剤10mg[注)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は119.80%（100.09%～143.39%）及び221.39%（188.26%～260.36%）であった[14)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

(1) フルコナゾール

健康成人男女（20例）に中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤であるフルコナゾール400mgを投与初日に1日1回経口投与した後、投与開始2～28日目までフルコナゾール200mgを1日1回経口投与した。投与開始6日目に本剤10mg[注)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は115.73%（96.69%～138.52%）及び143.46%（121.99%～168.71%）であった[14)]（外国人データ）。

(2) ミダゾラム

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者（16例）を対象に、本剤300mg[注)]を1日1回反復経口投与した。本剤投与開始前日及び投与開始15日目にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するギルテリチニブ併用時のミダゾラムのCmax及び

AUC_{24}の幾何平均比（90%信頼区間、それぞれ9例及び8例）はそれぞれ、111.64%（69.54%～179.25%）及び109.46%（49.82%～240.48%）であった[15]（外国人データ）。

(3) セファレキシン

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者（20例）を対象に、本剤200mgを1日1回反復経口投与した。本剤投与開始前日及び投与開始15日目にMATE1の基質であるセファレキシン500mgを単回経口投与したとき、セファレキシン単独投与時に対するギルテリチニブ併用時のセファレキシンのCmax及びAUClastの幾何平均比（90%信頼区間、ともに16例）はそれぞれ、91.46%（74.60%～112.12%）及び97.71%（74.19%～128.70%）であった[15]（外国人データ）。

(4) トランスポーターに対する阻害

ギルテリチニブはP-gp、BCRP及びOCT1を阻害した（*in vitro*試験）。

注）本剤は通常、120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

国際共同第Ⅲ相試験において、初回再発又は難治性の*FLT3*遺伝子変異陽性[a]の急性骨髄性白血病患者（FLT3-ITD変異[b]、FLT3-TKD変異[c]又はFLT3-ITD変異及びFLT3-TKD変異）371例[d]（本剤群247例、化学療法群[e]124例）（日本人48例［本剤群33例、化学療法群15例］）を対象に、化学療法[e]を対照として本剤120mgを1日1回連日投与した際の有効性及び安全性を検討した。

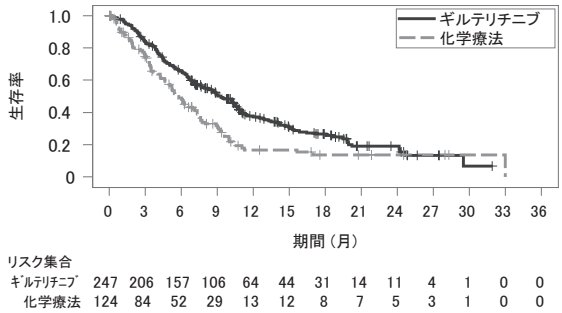
主要評価項目の1つである、第1回中間解析における本剤群（解析対象例数：142例、日本人18例を含む）のCR[f]又はCRh[g]率は、28.2%（40/142例、95%信頼区間：20.9%～36.3%［CR率：19.0%（27/142例）、CRh率：9.2%（13/142例）］）であった。なお、化学療法群（解析対象例数：73例、日本人4例を含む）のCR又はCRh率は、13.7%（10/73例、95%信頼区間：6.8%～23.8%［CR率：9.6%（7/73例）、CRh率：4.1%（3/73例）］）であった（データカットオフ：2017年8月4日）。

もう1つの主要評価項目である、OS（全生存期間）の最終解析（解析イベント数261イベント）の結果は以下の表のとおりであり、本剤群のOSの中央値は化学療法群と比較して長かった。

国際共同第Ⅲ相試験におけるOSの結果
（データカットオフ：2018年9月17日）

	本剤群	対照群
例数	247	124
中央値［95%信頼区間］（カ月）	9.3［7.7，10.7］	5.6［4.7，7.3］
ハザード比※1［95%信頼区間］	0.637［0.490，0.830］	
p値※2（片側）	0.0004	

※1：層別Cox比例ハザードモデルにより算出、※2：層別log-rank検定



リスク集合

ｷﾞﾙﾃﾘﾁﾆﾌﾞ	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
化学療法	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

国際共同第Ⅲ相試験におけるOSのKaplan-Meier曲線

本剤を投与された246例（日本人33例を含む）中206例（83.7%）に副作用が認められた。主な副作用はALT増加（29.7%）、AST増加（28.0%）、貧血（23.2%）及び発熱性好中球減少症（15.9%）等であった[16)～18)]（データカットオフ：2018年9月17日）。

a）*FLT3*遺伝子変異検査にはリューコストラットCDx *FLT3*変異検査が使用された。
リューコストラットCDx *FLT3*変異検査はコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。
b）FLT3-ITD変異：内部縦列重複変異
c）FLT3-TKD変異：D835又はI836のチロシンキナーゼドメイン変異
d）無作為化された患者
e）「低用量シタラビン」、「アザシチジン」、「ミトキサントロン＋エトポシド＋シタラビン（MEC）」又は「顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）＋フルダラビン＋シタラビン＋イダルビシン（FLAG-IDA）」から選択
f）CRは、骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が1.0×10^9/L以上、かつ血小板数が100×10^9/L以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態。
g）CRhは、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が0.5×10^9/L以上、かつ血小板数が50×10^9/L以上であり、髄外性白血病が認められていない状態。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ギルテリチニブは、FLT3等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を示し、FLT3を介したシグナル伝達を阻害することにより、*FLT3*遺伝子変異（FLT3-ITD及びFLT3-TKD（D835Y））を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[19)～21)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*試験

ギルテリチニブは、*FLT3*遺伝子変異を有するヒト急性骨髄性白血病由来MV4-11細胞株に対して増殖抑制作用を示した[21)]。

18.2.2 *In vivo*試験

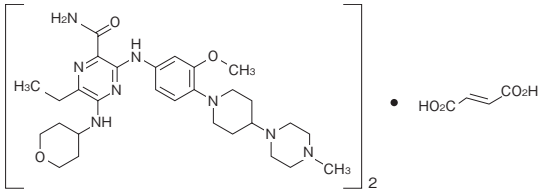
ギルテリチニブは、MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ギルテリチニブフマル酸塩
（Gilteritinib Fumarate）

化学名：6-Ethyl-3-{3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}-5-[(oxan-4-yl)amino]pyrazine-2-carboxamide hemifumarate

構造式：



分子式：$(C_{29}H_{44}N_8O_3)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：1221.50

性　状：ギルテリチニブフマル酸塩は淡黄色～黄色の粉末又は結晶である。水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

＊＊21.承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22.包装

42錠（21錠×２）

23.主要文献

1）社内報告書：マウス小核試験（2018年９月21日承認 CTD 2.6.6.4.3）（DIR180176）

2）社内報告書：ラット胚・胎児発生試験（2018年９月21日承認 CTD 2.6.6.6.2）（DIR180172）

3）社内報告書：乳汁中移行・薬物動態（2018年９月21日承認 CTD 2.6.4.5.6）（DIR180168）

4）社内報告書：CYP同定・薬物動態（2018年９月21日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.2）（DIR180170）

5）社内報告書：P-gp基質性・薬物動態（2018年９月21日承認 CTD 2.7.2.2.1.5.1）（DIR180171）

6）McMahon, CM. et al.：Blood Advances 2019; 3（10）：1581-1585［XSP-00030］

7）社内報告書：イヌ４週間投与試験（2018年９月21日承認 CTD 2.6.6.3.2）（DIR180174）

8）社内報告書：イヌ13週間投与試験（2018年９月21日承認 CTD 2.6.6.3.3）（DIR180175）

9）社内報告書：再発又は難治性AML患者・国内第Ⅰ相試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.8）（DIR180160）

10）社内報告書：健康被験者・食事の影響試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR180164）

11）社内報告書：血漿蛋白結合・薬物動態（2018年９月21日承認 CTD 2.7.2.2.1.1）（DIR180167）

12）社内報告書：進行性固形癌患者・マスバランス試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.3）（DIR180169）

13）社内報告書：肝機能正常者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者・肝機能障害試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.4）（DIR180166）

14）社内報告書：健康被験者・薬物相互作用試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.5）（DIR180165）

15）社内報告書：再発又は難治性AML患者・海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.7）（DIR180158）

16）社内報告書：再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第Ⅲ相試験（2018年９月21日承認 CTD 2.7.6.6）（DIR180159）

17）社内報告書：再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第Ⅲ相試験中間解析（DIR190001）

18）社内報告書：再発又は難治性*FLT3*遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第Ⅲ相試験最終解析（DIR180516）

19）社内報告書：ヒト各種チロシンキナーゼ・薬理作用（2018年９月21日承認 CTD 2.6.2.2.1）（DIR180161）

20）社内報告書：変異型ヒトFLT3発現細胞（マウス由来）・薬理作用（2018年９月21日承認 CTD 2.6.2.2.2）（DIR180162）

21）社内報告書：ヒトAML細胞・薬理作用（2018年９月21日承認 CTD 2.6.2.2.3）（DIR180163）

22）社内報告書：ヒトAML細胞移植ヌードマウス・薬理作用（2018年９月21日承認 CTD 2.6.2.2.4）（DIR180173）

24.文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

フリーダイヤル　0120-189-371

26.製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

最新の添付文書を参照すること

＊＊2022年3月改訂（第2版）
＊2020年5月改訂

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：5年

抗悪性腫瘍剤
抗腫瘍性抗生物質結合抗CD33モノクローナル抗体
ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
874239

生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品注）

マイロターグ®点滴静注用5mg

MYLOTARG® Injection 5mg

承認番号　22000AMX00004
販売開始　2005年9月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 臨床試験において本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設及び急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師のもとで行うこと。「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」及び「9.特定の背景を有する患者に関する注意」を慎重に考慮し、治療が適切と判断された患者にのみ本剤を投与すること。

1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していない。本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。［15.1参照］

1.3 本剤の使用にあたっては、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。

1.4 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれることがあり、その結果、致命的な感染症及び出血等が惹起されることがあるので、本剤の使用にあたっては、感染症及び出血等に十分に注意すること。また、臨床試験において血小板数の回復が比較的遅延することが認められているので、特に注意すること。［8.2-8.4、9.1.1、11.1.3-11.1.5参照］

1.5 本剤の投与により、重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、致命的な過敏症及び肺障害も報告されている。ほとんどのinfusion reactionの症状は本剤投与開始後24時間以内に発現している。本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。本剤投与中及び投与終了後4時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。末梢血芽球数の多い患者は肺障害及び腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前に末梢血白血球数を30,000/μL未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。［2.、7.1、8.1、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.11参照］

1.6 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（VOD）を含む肝障害が報告されている。造血幹細胞移植（HSCT）の施行前又は施行後に本剤を投与する患者及び肝障害のある患者は、VODを発症するリスクが高く、肝不全及びVODによる死亡例が報告されているため、VODを含む肝障害の症状に対して患者を注意深く観察すること。［5.1、8.5、9.1.4、9.3、11.1.8参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［1.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	マイロターグ点滴静注用5mg	
有効成分	1バイアル中 ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）　5mg	
添加剤	精製白糖	77.7mg
	デキストラン40	45.5mg
	塩化ナトリウム	29.2mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.5mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	3.0mg

3.2 製剤の性状

本剤は白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）である。

pH	7.0～7.6［1mg/mL注射用水］
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約0.8 ［1mg/mL注射用水］

本剤を構成する抗体は、マウス骨髄腫細胞（NS0細胞）を用いて製造される。製造工程で、ウシの血清由来成分（ウシ胎児血清、ウシ血清アルブミン）及びヒトの血漿由来成分（ヒトトランスフェリン）を使用している。

4. 効能又は効果

再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の使用にあたっては本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。また、本剤の使用は他の再寛解導入療法の適応がない以下のいずれかの患者を対象とすること。

・再寛解導入療法（シタラビン大量療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者
・高齢者（60歳以上の初回再発患者）
・再発を2回以上繰り返す患者
・同種造血幹細胞移植後の再発患者［1.6参照］
・急性前骨髄球性白血病患者で、再寛解導入療法（トレチノイン療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される患者

5.2 以下の患者群に対して、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

・骨髄異形成症候群から進行した急性骨髄性白血病患者
骨髄異形成症候群に本剤を用いた海外の臨床試験において、本剤の有効性が示されず、かつ、致死的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上に極めて重大な懸念があることが示されている。
・抗悪性腫瘍剤に関連して発症した二次性の急性骨髄性白血病患者
・60歳以上の高齢者において、第2再発以降の患者での再寛解導入療法
・本剤を投与した後の再発患者

5.3 本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリー検査により患者の白血病細胞がCD33陽性であることを確認すること。

6. 用法及び用量

通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン1回量9mg/m^2（たん白質量として表記）を2時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも14日間の投与間隔をおいて、2回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の1時間前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の前投与を行い、その後も必要に応じ解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の追加投与を考慮する。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤（メチルプレドニゾロン等）を投与するとinfusion reactionが軽減されることがある。なお、本剤は前投与を実施しない場合の安全性は確立していない。［1.5、8.1、11.1.1参照］

7.2 高尿酸血症を予防するため、必ず適切な処置（水分補給又はアロプリノール投与等）を行うこと。

7.3 本剤は3回以上投与した場合の有効性・安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含むinfusion reactionがあらわれることがあるため、本剤は、緊急

時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。本剤投与中及び投与終了後4時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。[1.5、7.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.11参照]

8.2 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれることがあり、特に血小板数の回復が比較的遅延することが認められているので、頻回に臨床検査（血液検査）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤の使用にあたっては、無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で施行するなど、十分に考慮すること。[1.4、9.1.1、11.1.3参照]

8.3 感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[1.4、9.1.1、11.1.4参照]

8.4 出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[1.4、11.1.5参照]

8.5 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患(VOD)を含む肝障害(急激な体重増加、右上腹部痛、肝脾腫大、腹水、ビリルビン増加、肝機能検査値異常等）があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[1.6、9.1.4、9.3、11.1.8参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

8.7 腫瘍崩壊症候群（TLS）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪することがある。[1.4、8.2、8.3、11.1.3、11.1.4参照]

9.1.2 肺疾患のある患者

肺障害が増悪することがある。また、重篤な肺障害を発症するリスクが高いと考えられる。[8.1、11.1.11参照]

9.1.3 末梢血白血球数が30,000/μL以上の患者

本剤投与前に末梢血白血球数を30,000/μL未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。末梢血芽球数が多い患者は重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含むinfusion reactionの発現するリスクが高いと考えられる。[1.5、8.1、11.1.1、11.1.2、11.1.11参照]

9.1.4 造血幹細胞移植（HSCT）の施行前又は施行後に本剤を投与する患者

VODを含む肝障害の発現に注意し、肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。VODを発症するリスクが高く、肝不全及びVODによる死亡例が報告されている。なお、海外の第Ⅱ相臨床試験の結果では、本剤投与前にHSCTを施行した患者におけるVOD発症リスク19%（5/27）及び本剤投与後にHSCTを施行した患者におけるVOD発症リスク16%（8/50）は、移植を施行していない患者におけるVOD発症リスク1%（2/200）よりも高かった。また、使用成績調査におけるVODの発現率は5.6%（42/753）であり、本剤投与前にHSCTを施行した患者においては11.6%（15/129)、本剤投与後にHSCTを施行した患者においては5.9%（2/34)、移植を施行していない患者においては3.6%（21/577）であった。[1.6、8.5、9.3、11.1.8参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。なお、腎障害患者を対象とする試験は実施されていない。

9.3 肝機能障害患者

VODを含む肝障害の発現に注意し、肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。VODを発症するリスクが高く、肝不全及びVODによる死亡例が報告されている。なお、総ビリルビンが2mg/dLを超す患者を対象とする試験は実施されていない。[1.6、8.5、9.1.4、11.1.8参照]

9.4 生殖能を有する者

＊**9.4.1** 性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.3、15.2.4参照]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5参照]

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で胎児の外表・内臓・骨格異常、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の増加等）及び母体毒性（体重減少、摂餌量の低下）が報告されている。従って、妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。[9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。なお、ヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

本剤はCYP3A4により代謝される可能性が示唆されているため、CYP3A4により代謝を受ける又は阻害作用を有する薬剤と相互作用を生じる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン 　メチルプレドニゾロン等 マクロライド系抗生物質 　ジョサマイシンプロピオン酸エステル等 ケトライド系抗生物質 　テリスロマイシン ストレプトグラミン系抗生物質 　キヌプリスチン・ダルホプリスチン 抗真菌剤 　イトラコナゾール等	臨床症状については不明である。	本剤はCYP3A4により代謝される可能性が示唆されているため、これらの薬剤が本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 infusion reaction（88.0%）

悪寒、発熱、悪心、嘔吐、頭痛、低血圧、高血圧、低酸素症、呼吸困難、高血糖及び重症肺障害等があらわれることがある。ほとんどのinfusion reactionは、本剤投与開始後24時間以内に悪寒、発熱、低血圧及び呼吸困難等の症状として発現している。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.5、7.1、8.1、9.1.3参照]

11.1.2 重篤な過敏症（0.9%）

重篤な過敏症（アナフィラキシーショックを含む）があらわれることがあり、致命的な過敏症も報告されている。[1.5、8.1、9.1.3参照]

11.1.3 血液障害（骨髄抑制等）（72.9%）

汎血球減少、白血球減少、好中球減少（発熱性好中球減少症を含む）、リンパ球減少、無顆粒球症、血小板減少、貧血等があらわれることがある。[1.4、8.2、9.1.1参照]

11.1.4 感染症（33.4%）

日和見感染症、敗血症（敗血症性ショックを含む）、肺炎、口内炎（カンジダ性口内炎を含む）及び単純ヘルペス感染等の感染症があらわれることがある。[1.4、8.3、9.1.1参照]

11.1.5 出血（29.7%）

脳出血、頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、眼出血（強膜、結膜、網膜）、血尿及び鼻出血があらわれることがある。[1.4、8.4参照]

11.1.6 播種性血管内凝固症候群（DIC）（1.9%）

11.1.7 口内炎（16.4%）

重篤な口内炎があらわれることがある。

11.1.8 肝障害（37.9%）

静脈閉塞性肝疾患（VOD)、黄疸、肝脾腫大、高ビリルビン血症、肝機能検査値異常（AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、AL-P上昇等)、腹水があらわれることがある。[1.6、8.5、9.1.4、9.3参照]

11.1.9 腎障害（6.3%）

腎障害、腎機能検査値異常（クレアチニン上昇、BUN増加等）があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.10 腫瘍崩壊症候群（TLS）（1.6%）

TLSに続発して腎障害が発現することが報告されている。[8.7参照]

11.1.11 肺障害、間質性肺炎（13.6%）

呼吸困難、肺浸潤、胸水、非心原性肺水腫、呼吸不全、低酸素症、急性呼吸窮迫症候群及び間質性肺炎等があらわれることがあり、本剤の投与により肺障害を発現し死亡に至った症例が報告されている。これらの副作用はinfusion reactionに続発して生じるものである。なお、infusion reactionの続発症とは考えにくい間質性肺炎等の肺障害も報告されている。[1.5、8.1、9.1.2、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
皮膚		発疹	そう痒、毛包炎、爪囲炎
消化器	悪心（59.3%）、嘔吐（48.9%）、食欲不振、下痢、腹痛、便秘	歯肉出血	消化不良、歯周炎、メレナ、腹部膨満、吐血、口渇、胃炎、口唇炎、しゃっくり、血腫（口唇、口腔内）
精神・神経		めまい	不眠、しびれ（感覚鈍麻）、不安、抑うつ、浮遊感（異常感）
呼吸器		咳嗽、咽頭炎	ラ音、鼻炎、嗄声、呼吸音の変化、喉頭炎
循環器	不整脈（頻脈等）、低血圧	高血圧	心拍数減少、動悸、心電図異常、心不全、心筋虚血
血液	点状出血、凝固線溶系異常		斑状出血、紫斑、皮下出血
代謝異常	LDH上昇、低カリウム血症	低カルシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高血糖	低蛋白血症、尿酸減少、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、尿酸増加、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、低コレステロール血症、低血糖、BUN減少、高カルシウム血症、低クロール血症、低トリグリセリド血症、高クロール血症、高ナトリウム血症、高リン酸塩血症
生殖器			腟出血、不正子宮出血
その他	発熱（77.0%）、悪寒（60.6%）、頭痛、脱力感、倦怠感		浮腫、体重減少、疼痛（耳痛、四肢痛、肛門周囲痛）、筋痛、胸痛、投与部位反応（炎症、感染、出血）、背部痛、体重増加、味覚異常、関節痛、ほてり、顔面腫脹、冷感

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は透析によって除去できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製は、安全キャビネット内で行うことが望ましい。なお、本剤は光による影響を受けやすいため、日光を避け、安全キャビネット内の蛍光灯を遮蔽すること。本剤の溶液は溶解しているたん白質の光拡散により濁って見えることがある。

＊＊14.1.2 溶解方法

1バイアルに日局注射用水5mLを加え1mg/mLとし、泡立てないように静かに回転させながら溶解する。本剤が完全に溶解していることを確認した後、速やかに希釈すること。希釈前にやむを得ず溶解液を保存する場合は、2～8℃で16時間、あるいは30℃未満で3時間まで保存することができる。凍結を避けること。

＊＊14.1.3 希釈方法

必要量を日局生理食塩液100mLで希釈する。溶液を混和する際は点滴バッグを激しく振とうしないこと。希釈後、異物及び変色がないことを確認し、速やかに点滴バッグを遮光すること。希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈液を保存する場合は、希釈から投与終了までの時間[注1)]を2～8℃で24時間以内とすること。あるいは、希釈から投与終了までの時間[注2)]を30℃未満で6時間以内とすること。凍結を避けること。

注1）投与前に常温に戻す時間及び投与時間を含む。
注2）投与時間を含む。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は光による影響を受けやすいため、遮光した点滴バッグを用いて投与すること。

14.2.2 孔径1.2μm以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルター（ポリエーテルスルフォン製等）を用いたインラインフィルターを通し末梢静脈又は中心静脈ラインを使用すること。同一の点滴ラインで他の薬剤を使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

18歳から60歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、標準的な初回寛解導入療法（ダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法）への本剤の上乗せ投与時の有用性、並びに、地固め療法（大量シタラビン療法）後の本剤追加投与時の有用性を検討したところ、本剤の寛解導入療法への上乗せ投与、並びに、地固め療法後の追加投与による有効性は認められず、寛解導入期に生じた治療との関連が否定できない致死的有害事象の発現率は、本剤上乗せ群で有意に高かったため、当該試験が早期中止された（本剤上乗せ群5.7%（16/283）、対照群1.4%（4/281）、p＝0.01、2010年4月データ固定時）。[1.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

＊15.2.1 *in vivo*のマウス骨髄小核試験の遺伝毒性試験において陽性の結果が報告されている。また、本剤から遊離する細胞毒性物質であるN-Ac-γ-カリケアマイシンジメチルヒドラジド（DMH）は細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示した。[9.4.3参照]

＊15.2.2 本剤のがん原性試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の6.4倍の曝露量で肝臓に前腫瘍性病変（オーバル細胞の過形成）が認められた。また、本剤と同様にN-Ac-γ-カリケアマイシンDMHが結合した抗体薬物複合体であるイノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）において変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。

＊15.2.3 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の2.5倍以上（ラット）又は6.5倍以上（サル）の曝露量で精細管萎縮又は変性等が、サルを用いた反復投与毒性試験において、卵巣萎縮等が認められた。[9.4.1参照]

＊15.2.4 ラットを用いた試験において雄受胎率の低下が認められた。[9.4.1参照]

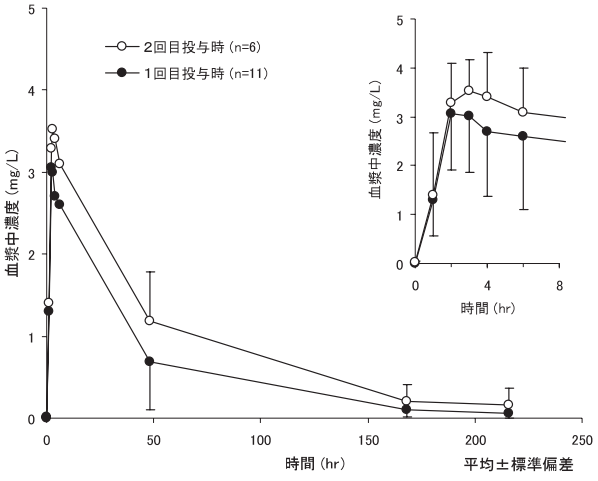
15.2.5 イヌ循環器系に対してゲムツズマブオゾガマイシン4mg/m^{2}の静脈内投与では影響は認められなかったが、13mg/m^{2}では心拍数増加及び心電図への影響が認められ、また、40mg/m^{2}では、血圧低下、心拍数の増加傾向、心拍出量減少及び心電図への影響が認められたとの報告がある。

15.2.6 CD33抗原を発現していないラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、ゲムツズマブオゾガマイシンの非特異的な取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来するものと考えられる毒性が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

CD33陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病患者11例に本剤9mg/m^{2}を2時間静脈内持続投与したときの総カリケアマイシン誘導体、非結合カリケアマイシン誘導体及びhP67.6濃度を測定した。血漿中hP67.6濃度推移及びその薬物動態パラメータを以下に示す[1)]。



平均±標準偏差

投与回数	C_{max} (mg/L)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ (mg・hr/L)	$t_{1/2}$ (hr)
1回目	3.248±1.195	2.02（中央値）	133.4±94.0	51±25
2回目	3.640±0.859	3.02（中央値）	223.1±135.9	59±36

平均±標準偏差（1回目：n=11，2回目：n=6）

16.4 代謝

CD33陽性の初回再発急性骨髄性白血病患者4例について本剤9mg/m²の2時間静脈内持続投与後の尿中代謝物を調査した結果、主要尿中代謝物は不活性なカリケアマイシンの誘導体であった[2]（海外データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

再発又は難治性の急性骨髄性白血病を対象として、本剤と他の治療法と、臨床症状の改善や生存期間の延長などについて比較した試験はない。

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

CD33陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病に対する第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を国内で実施した。Ⅰ相部分においては、本剤の9mg/m²までの忍容性を確認することを目的に実施され、6[注1]、7.5[注1]又は9mg/m²を2時間点滴静脈内投与した（計20例）。Ⅱ相部分においては、Ⅰ相部分で確認された至適投与量（9mg/m²）を計20例に2時間点滴静脈内投与し、本剤の有効性及び安全性を検討した。Ⅰ相部分及びⅡ相部分において、投与は少なくとも14日間隔で最高2回とした。Ⅱ相部分において、9mg/m²投与症例の完全寛解率は、25%（5/20）であった。

安全性評価対象症例40例全例に副作用が発現した。主な副作用は、発熱38例（95.0%）、血小板減少38例（95.0%）、白血球減少37例（92.5%）、ヘモグロビン減少36例（90.0%）、悪心35例（87.5%）、AST上昇35例（87.5%）、LDH上昇34例（85.0%）、リンパ球減少32例（80.0%）、倦怠感31例（77.5%）、ALT上昇29例（72.5%）、食欲不振28例（70.0%）、フィブリンDダイマー増加27例（67.5%）、嘔吐26例（65.0%）、悪寒25例（62.5%）、好中球減少25例（62.5%）、フィブリン分解産物増加23例（57.5%）、AL-P上昇23例（57.5%）、頭痛20例（50.0%）、血中フィブリノゲン増加19例（47.5%）、高血糖17例（42.5%）、血中アルブミン減少17例（42.5%）、鼻出血15例（37.5%）、体重減少15例（37.5%）、感染14例（35.0%）、APTT延長14例（35.0%）、頻脈13例（32.5%）、血中ビリルビン増加12例（30.0%）であった[3]。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験

CD33陽性の初回再発急性骨髄性白血病に対する第Ⅱ相臨床試験（計3試験：試験番号201、202、203）を海外で実施した。9mg/m²を2時間点滴静脈内投与し（計277例）、本剤の有効性及び安全性を検討した。投与は少なくとも14日間隔で最高3回とした。海外第Ⅱ相臨床試験において、完全寛解率は13%（35/277）であった。

試験番号	201	202	203	合計
N	84	95	98	277
完全寛解症例数 (%)	14 (17%)	13 (14%)	8 (8%)	35 (13%)
95%信頼区間	9-26%	7-22%	4-15%	9-17%

安全性評価対象症例277例中、主な有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は、発熱（82%）、悪心（68%）、悪寒（66%）、嘔吐（58%）、血小板減少（50%）、白血球減少（47%）、頭痛（37%）、脱力感（36%）、下痢（32%）及び腹痛（32%）であった。

主な臨床検査の異常変動（グレード3又は4[注2]）は、血小板減少（99%）、好中球減少（98%）、白血球減少（96%）、血色素減少（52%）、総ビリルビン変動（29%）、AST変動（18%）及びALT変動（9%）であった[3]。

注1）本剤の承認用法及び用量は1回量9mg/m²を2時間かけて点滴静脈内投与である。
注2）グレード分類はNCI-CTCver.1.0を基準とした。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はヒト化抗CD33抗体hP67.6と抗腫瘍性抗生物質であるカリケアマイシンの誘導体を結合した抗悪性腫瘍薬で、CD33抗原を発現した白血病細胞に結合し細胞内に取り込まれた後に、遊離したカリケアマイシン誘導体が殺細胞活性を発揮して抗腫瘍作用を示す。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*試験

CD33陽性のヒト急性前骨髄球性白血病HL-60細胞に対して、殺細胞活性が認められている。また、CD33を発現しているその他のヒト白血病細胞であるNOMO-1、NB4、NKM-1細胞に対しても殺細胞活性が認められている[4,5]。

18.2.2 *in vivo*試験

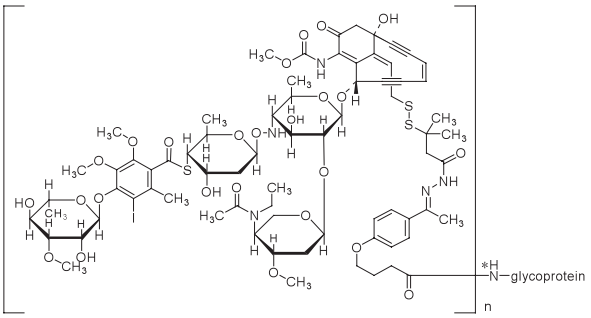
HL-60細胞をヌードマウスに皮下移植した異種移植モデルにおいて静脈内投与により抗腫瘍効果を示した。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
（Gemtuzumab Ozogamicin（Genetical Recombination））

化学名：Immunoglobulin G4（human-mouse monoclonal hP67.6 γ4-chain anti-human antigen CD33），disulfide with human-mouse monoclonal hP67.6 κ-chain，dimer，conjugate with methyl（1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*）-13-［2-［［2-［［［*p*-（3-carbamoylpropoxy）-α-methylbenzylidene］hydrazino］carbonyl］-1,1-dimethylethyl］dithio］ethylidene］-8-［［4,6-dideoxy-4-［［［2,6-dideoxy-4-*S*-［4-［（6-deoxy-3-*O*-methyl-α-L-mannopyranosyl）oxy］-3-iodo-5,6-dimethoxy-*o*-toluoyl］-4-thio-β-D-*ribo*-hexopyranosyl］oxy］amino］-2-*O*-［2,4-dideoxy-4-（*N*-ethylacetamido）-3-*O*-methyl-α-L-*threo*-pentopyranosyl］-β-D-glucopyranosyl］oxy］-1-hydroxy-11-oxobicyclo［7.3.1］trideca-4,9-diene-2,6-diyne-10-carbamate

化学構造式：



本質：ヒト免疫グロブリンG4の不変領域（κ鎖及びγ4鎖）及び可変領域フレーム配列並びにマウス抗CD33モノクローナル抗体の相補性決定領域からなるヒト化マウス抗CD33モノクローナル抗体に由来するcDNAの発現によりマウス骨髄腫細胞（NS0細胞）で産生される1,322個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約150,000）と*Micromonospora echinospora ssp. Calichensis*菌から単離された細胞傷害性抗腫瘍抗生物質カリケアマイシンとの抱合体（分子量：約153,000）

20．取扱い上の注意

本剤は光の影響を受けやすいため、本剤の包装を開封後も、バイアルを箱に入れて保存すること。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1） 社内資料：血漿中濃度（2005年7月25日承認、申請資料概要へ2.1.1）［L70010000054］
2） 社内資料：代謝と排泄（2005年7月25日承認、申請資料概要へ2.2.2.4）［L70010000055］
3） 社内資料：副作用集計［L70010000056］
4） Hamann Philip R. et al.：Bioconjug Chem.2002；13（1）：47-58
5） Naito K. et al.：Leukemia.2000；14（8）：1436-1443

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Pfizer

Ⓡ登録商標

1.8 添付文書（案）

目次

1.8 添付文書（案） 1
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案） 2
1.8.1.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 2
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.1 用法及び用量（案） 5
1.8.2.2 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 5
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 7

別添 1 添付文書（案） 15

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）

＜4. 効能又は効果（案）＞

高リスク急性骨髄性白血病

＜5. 効能又は効果に関連する注意（案）＞

5.1 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。［17.1.1、17.1.2 参照］

5.2 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。

1.8.1.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

（1） 効能又は効果（案）の設定根拠

急性骨髄性白血病（AML）は、予後不良かつ難治性の血液疾患である。成人、小児ともに、国内外において AML の診断は「骨髄における白血病細胞の存在（WHO 分類では 20%以上、FAB 分類では 30%以上）」、「白血病細胞が骨髄系起源であること」、「白血病細胞の染色体核型・遺伝子変異解析」によって行われ、その後、WHO 分類によって病型分類される。WHO 病型分類（2008 年版及び 2017 年版）のうち「骨髄異形成関連の変化を伴う AML（AML-MRC）」及び「治療に関連した骨髄性腫瘍」は、予後不良の細胞遺伝学的異常を有する割合が高く、また先行疾患や合併症を伴う高齢患者が多いことから、他の AML に比べて予後不良な「高リスク AML」に該当する。国内の造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版補訂版）では、高リスク AML も含めた AML の治療として、若年者 AML には第 1 選択として強力化学療法が用いられ、高齢者 AML においても患者の状態に応じて強力化学療法が推奨されている。また、小児白血病・リンパ腫ガイドライン（2016 年版）では、ダウン症候群に合併した AML（AML-DS）、急性前骨髄球性白血病（APL）以外の AML には多剤併用化学療法が推奨されている。小児、成人で用いられる標準的な強力化学療法は、シタラビン（AraC）とアントラサイクリン系薬剤［ダウノルビシン（DNR）やイダルビシン等］による併用療法であるが、高リスク AML 患者に対する有効性は低く、有効性の向上が期待できる新たな治療剤の開発が求められている。

本剤は、AML の標準治療で用いられる AraC 及び DNR を、抗腫瘍効果を発揮するのに最適な 5 : 1 のモル比で配合したリポソーム製剤である。本剤投与後、有効成分である AraC 及び DNR は血漿中で 99%以上がリポソームに封入された状態に保たれ、ほとんど薬剤を放出せずに骨髄に移行するため、5 : 1 のモル比を約 24 時間にわたり維持することが可能となる。これにより、非リポソーム状態の AraC と DNR を用いた 7+3 療法よりも少ない累積投与量で有効性が発揮されることが期待できる。また、本剤は骨髄では、正常細胞に比べて白血病細胞へ取り込まれやすいという性質があり、効率的に白血病細胞内に取り込まれた後、AraC 及び DNR を放出し、抗腫瘍効果が発揮される。本剤は 2017 年に米国で承認取得以降、現在までに 30 ヵ国以上の国又は地域で「新

規に診断された治療関連 AML（t-AML）及び AML-MRC」を適応症として使用されており、小児に対しても 2021 年に米国にて同じ適応症で承認されている。

本剤は、成人高リスク AML 患者を対象とした海外第 III 相試験（CLTR0310-301 試験）において、標準治療である 7+3 療法（AraC と DNR の併用療法）と比較して全生存期間（OS）を有意に延長し、日本人の成人高リスク AML 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（NS87-P1-2 試験）においても、CLTR0310-301 試験と同等の成績が確認された。また、小児に対しても、小児対象の海外臨床試験成績に加え、成人及び小児の薬物動態（PK）データを用いた母集団薬物動態（Population PK）解析及び曝露反応（E-R）解析結果をもとに、成人同様、効果が期待できることが示された。

なお、CLTR0310-301 試験及び NS87-P1-2 試験では、高リスク AML 患者として t-AML、MDS の既往歴がある AML、慢性骨髄単球性白血病（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 を選択し、CMML を除く骨髄増殖性腫瘍（MPN）又は MDS/MPN の既往歴がある患者、APL［t(15;17)］及び予後良好な染色体異常［t(8;21)、inv(16)］を有する患者は、治療効果が期待しにくいこと又は他の有効な治療法があることから対象患者から除外していた。

以上から、CLTR0310-301 試験及び NS87-P1-2 試験は高リスク AML として t-AML 及び AML-MRC 患者を対象に実施したものの、WHO 病型分類（2008 年版及び 2017 年版）における基準とは厳密には異なること、また、AML-MRC の定義変更等を含む WHO 病型分類の改訂が予定されていることを踏まえ、本承認申請の効能・効果を「高リスク急性骨髄性白血病」とし、本剤の適応となる具体的な患者集団については効能・効果に関連する注意に示すこととした。

CLTR0310-301 試験及び NS87-P1-2 試験の試験概要と主な成績を以下に示す。

1） 海外第 III 相試験（CLTR0310-301 試験）

CLTR0310-301 試験は、60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者 309 例を対象に、本剤群と 7+3 療法群を比較した第 III 相多施設共同ランダム化オープンラベル比較試験である。予後因子の影響を調整するため、年齢と AML サブタイプで層別化された後、本剤群 153 例、7+3 療法群 156 例にランダムに割り付けられた。

本剤群では、寛解導入療法 1 サイクルで Day 1、3、5 に、2 サイクルで Day 1、3 にそれぞれ本剤 100 units/m^2（AraC 100 mg/m^2、DNR 44 mg/m^2）を 90 分間点滴静注した。地固め療法では、本剤を 65 units/m^2（AraC 65 mg/m^2、DNR 29 mg/m^2）に減量し、Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。7+3 療法群は、寛解導入療法 1 サイクルにおいて AraC 100 mg/m^2 を Day 1～7 に持続点滴静注し、DNR 60 mg/m^2 を Day 1～3 に静脈内投与した。寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法では、寛解導入療法 1 サイクルと同じ用量を、AraC は Day 1～5、DNR は Day 1、2 に投与した。

有効性主要評価項目である OS 中央値は本剤群で 9.56 ヵ月、7+3 療法群で 5.95 ヵ月であり、7+3 療法群に対する本剤群の優越性が検証された［ハザード比 : 0.69、95%信頼区間（CI）: 0.52～0.90、片側 P=0.003、層別 Log rank 検定］。また、副次評価項目である無イベント生存期間（EFS）の中央値は、本剤群 2.53 ヵ月、7+3 療法群 1.31 ヵ月［ハザード比（95%CI）: 0.74（0.58～0.96）、片側 P=0.011、層別 Log rank 検定］、完全寛解（CR）率は本剤群 37.3%、7+3 療法群 25.6%（片側 P=0.020、層別 Mantel-Haenszel 検定）、造血幹細胞移植（HSCT）実施率は本剤群 34.0%、7+3 療法

群 25.0%（片側 P=0.049、層別 Mantel-Haenszel 検定）と、いずれにおいても、7+3 療法群に対する本剤群の優越性が検証された。

生存期間の部分集団解析では、全身状態や併存疾患などから治療選択が限られると想定される 70 歳以上の患者においても、7+3 療法群と比較して本剤群で OS の延長が認められた［OS 中央値：本剤群 8.87 ヵ月、7+3 療法群 5.62 ヵ月、ハザード比（95%CI）：0.55（0.36～0.84）］。また、いずれの高リスク AML のサブタイプにおいても、7+3 療法群と比較して本剤群で OS の延長が認められた。

安全性については、好中球数や血小板数の回復が 7+3 療法群と比べて本剤群で 8～10 日程度遷延する傾向が認められたものの、7+3 療法群で認められた安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、新たな安全性上の問題は認められなかった。

2） 国内第 I/II 相試験（NS87-P1-2 試験）

NS87-P1-2 試験は、60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者 47 例を対象に、第 I 相パートで本剤の PK、忍容性及び安全性を、第 II 相パートで本剤の有効性を評価した、多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、単群試験である。本試験の対象患者及び用法・用量は、CLTR0310-301 試験にあわせて設定した。

第 I 相パートの PK 評価により、日本人と外国人との PK に大きな差異がないことを確認された。主要評価項目である第 II 相パートの CR+CRi 率は 60.0%であり、CLTR0310-301 試験の CR+CRi 率（本剤群 47.7%、7+3 療法群 33.3%）と同等以上の寛解率が得られた。また、副次評価項目である第 II 相パートにおける OS 中央値（90%CI）は 8.58（6.77～13.28）ヵ月、EFS 中央値（90%CI）は 4.67（2.04～6.05）ヵ月、HSCT 実施率は 31.4%であり、これらの成績は、CLTR0310-301 試験における本剤群の成績と同程度であった。また、70 歳以上の患者の OS 中央値は 10.72 ヵ月であり、CLTR0310-301 試験と同等以上の成績が得られたことで、より高齢な患者においても本剤で OS 延長のメリットが得られる可能性が示唆された。

安全性については、海外臨床試験で認められた安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、新たな安全性上の問題は認められなかった。

（2） 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

WHO 病型分類（2008 年版又は 2017 年版）の「骨髄異形成関連の変化を伴う AML」及び「治療に関連した骨髄性腫瘍」をもとに臨床試験で定義した「高リスク AML」に該当する患者を示すため、以下の内容を添付文書「17.臨床成績」項に記載し、適切に適応患者の選択を行うよう注意喚起した。また、本剤の臨床試験（NS87-P1-2 試験及び CLTR0310-301 試験）は、強力な寛解導入療法が適応となる AML 患者を対象に実施したため、強力な寛解導入療法が適応とならない AML 患者における有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起として記載した。

高リスク AML 患者の定義は、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とする。 ・ 治療関連 AML

・ 骨髄異形成症候群（MDS）の既往がある AML（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
・ 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
・ 慢性骨髄単球性白血病（CMML）の既往がある AML

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）

＜6. 用法及び用量（案）＞

(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）/m^2（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）/m^2（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。

＜7. 用法及び用量に関連する注意（案）＞

7.1 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/μL かつ血小板数＞50,000/μL に回復した後に開始する。

7.2 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。

1.8.2.2 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

(1) 用法及び用量（案）の設定根拠

造血器腫瘍患者を対象に実施した海外第 I 相試験（CLTR0305-101 試験）において、本剤 3～134 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注後の総 AraC 及び総 DNR の曝露量（C_{max}、AUC）は、本剤の用量と相関し線形性を示した。また、最大耐用量は 101 units/m^2 であったことから、寛

解導入療法における用法用量は 100 units/m^2（AraC 100 mg/m^2 及び DNR 44 mg/m^2）を Day 1、3、5 に、90 分間点滴静注と設定した。7+3 療法で用いられる AraC 及び DNR の非リポソーム製剤の $t_{1/2}$ は、それぞれ 1～3 hr 及び 18.5 hr と報告されているが、本剤は循環血中ではリポソームに封入されたままの状態で存在するため、クリアランス、分布容積ともに小さく、$t_{1/2}$ は非リポソーム製剤よりも長い（海外第 II 相 CLTR0310-206 試験で AraC 40.4 hr、DNR 31.5 hr）。本剤投与後、約 2 日は治療に必要な血漿中濃度を維持できることから、PK データを参考に 7+3 療法実施時の薬物血中動態を模倣し、最適な血中濃度で維持させるため、寛解導入療法 1 サイクルでは、本剤を Day 1、3、5 の 3 回投与とした。

寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法では、標準治療において 5+2 療法に減量されることを踏まえ、本剤を Day 1、3 の 2 回投与とした。また、地固め療法の投与量は、海外第 II 相試験（CLTR0308-204 試験及び CLTR0308-205 試験）の地固め療法において、100 units/m^2 投与後に重篤な血小板減少症及び脳出血が発現したことから、安全性を考慮し、65 units/m^2（AraC 65 mg/m^2 及び DNR 29 mg/m^2）に減量することとした。

この用法・用量「寛解導入療法 1 サイクルでは 100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注、寛解導入療法 2 サイクルでは 100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注、地固め療法では 65 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注（最大 2 サイクル）」を用いて実施した高リスク AML 患者対象の CLTR0310-301 試験において、対照群（7+3 療法）を上回る本剤の一貫した有効性が示され、安全性プロファイルも対照群と類似していた（1.8.1.2（1）1）項）。日本人高リスク AML 患者対象の NS87-P1-2 試験においても、CLTR0310-301 試験と同じ用法・用量で同等の有効性及び安全性の類似性が示された（1.8.1.2（1）2）項）。

また、CLTR0310-301 試験において、有効性が得られた被験者の本剤及び 7+3 療法の AraC 及び DNR の治療期間中の累積投与量を比較する E-R 解析を行ったところ、カットオフ時点で生存していた被験者における本剤の累積投与量平均値は、7+3 療法と比べて AraC では 59.0%、DNR では 74.0%と少なかった。また、寛解（CR+CRi）到達例における本剤の累積投与量平均値は、7+3 療法と比べて AraC では 36.2%、DNR では 65.1%と少なかった。AML 治療剤のうち DNR を含むアントラサイクリン系薬剤は、累積投与量に伴う心毒性リスクが報告されており、累積投与量に留意した治療が求められるが、本剤は 7+3 療法よりも少ない曝露量で高い有効性が得られることが示唆された。

日本人と外国人の PK パラメータ、並びに小児と成人の PK パラメータに大きな差異は認められず、Population PK において AraC、DNR ともに、クリアランス及び分布容積は体表面積（BSA）に大きく依存していたが、年齢や人種は有意な共変量ではなかった。また、CLTR0310-301 試験のデータを用いた E-R 解析にて構築したモデルを用いて、仮想日本人小児高リスク AML 患者の推定曝露量を当てはめ有効性を予測したところ、日本人小児において、外国人成人と同様の曝露量に応じた有効性が認められることが推定された。

以上を踏まえ、BSA に基づく本剤投与量の補正を行うことで、本剤の適切な曝露量を得ることは可能であり、CLTR0310-301 試験で検証された用法・用量を本剤の申請用法・用量とすることは妥当と考えた。

なお、中等度又は重度の腎機能障害を伴う患者と腎機能が正常な患者で、AraC 及び DNR の PK パラメータに顕著な差はなかったことから、腎機能障害患者への投与量調整は不要であると考える。

（2） 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

1） 7.1 項

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、安全性を考慮し、CLTR0310-301 試験及び NS87-P1-2 試験における地固め療法への移行基準に準じて設定した。

2） 7.2 項

他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないことから、併用時の注意喚起のため設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
1. 警告	
1.1 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。［8.1 参照］	海外添付文書に基づき設定した。
1.2 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。	がん化学療法における一般的な注意喚起として、ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤の添付文書を参考に設定した。
1.3 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。［8.2-8.4、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照］	本剤の使用により重篤な骨髄抑制に起因する感染、出血が起こる可能性があり、国内外臨床試験において感染症や出血の併発による死亡例も報告されていることから設定した。
1.4 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。［8.5、8.6、9.1.4、10.2、11.1.4 参照］	本剤の有効成分であるダウノルビシン塩酸塩は、累積投与量に伴う心筋障害が発現することが知られていることから設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	
2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
2.2 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。］	ダウノルビシン塩酸塩製剤の添付文書に基づき設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意	
8.1 本剤はダウノルビシンとシタラビンをリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤と異なる。本剤を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使用しないこと。また、本剤を従来のダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。［1.1 参照］	CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
8.2 骨髄抑制（発熱性好中球減少症等）、ネフローゼ症候群等が起こることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、骨髄抑制は遷延性に推移することがあるため、投与終了後も血球が回復するまで検査を継続すること。［1.3、8.3、8.4、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3、11.1.12 参照］	CCDS、海外添付文書に基づき設定した。また、ネフローゼ症候群が起こることがあるので注意喚起を記載した。
8.3 感染症が発現又は増悪することがあるので、本剤投与開始前及び投与中は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。［1.3、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］	CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
8.4 出血が発現又は増悪することがあるので、本剤投与開始前及び投与中は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。［1.3、8.2、9.1.3、11.1.3 参照］	
8.5 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心機能検査（心電図、心エコー等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［1.4、9.1.4、11.1.4 参照］	CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
8.6 ダウノルビシンの総投与量が 25mg/kg を超えると、重篤な心筋障害を起こすことがあるので十分に注意すること。ダウノルビシンの総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。［1.4、10.2、11.1.4 参照］	本剤の有効成分であるダウノルビシン塩酸塩は、累積投与量に伴う心筋障害が発現することが知られていることから、CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。ダウノルビシンの総投与量は、ダウノルビシン塩酸塩製剤の添付文書を参考とした。
8.7 過敏反応が起こることがあるので、本剤投与中は定期的にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5 参照］	CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.11 参照］	国内外臨床試験で腫瘍崩壊症候群が認められていることから、CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
8.9 痙攣、意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。［11.1.9 参照］	CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
8.10 シタラビンに特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。［11.1.10 参照］	シタラビン製剤の添付文書に基づき設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 骨髄抑制のある患者 骨髄抑制を増悪させるおそれがある。［1.3、8.2、11.1.1 参照］	本剤の使用により骨髄抑制が起こり、感染症や出血傾向の併発や病状悪化を助長する可能性があるため、CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
9.1.2 感染症を合併している患者 骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。［1.3、8.2、8.3、11.1.2 参照］	
9.1.3 出血性素因のある患者 骨髄抑制により、出血傾向を増悪させるおそれがある。［1.3、8.2、8.4、11.1.3 参照］	
9.1.4 心臓障害のある患者 心臓障害を増悪させるおそれがある。［1.4、8.5、11.1.4 参照］	CCDS 及び海外添付文書に基づき、設定した。
9.1.5 ウィルソン病又はその他の銅代謝疾患のある患者 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ること。投与の際は臨床検査（血液検査、尿検査等）を実施し、急性銅中毒の徴候又は症状があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤は添加剤としてグルコン酸銅（1 バイアルあたり銅 14mg に相当）を含有する。	銅を含む添加剤を使用していることから CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
9.2 腎機能障害患者 副作用が強くあらわれるおそれがある。	CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
9.3 肝機能障害患者 副作用が強くあらわれるおそれがある。ビリルビン値が 3mg/dL を超える患者は臨床試験では除外されている。	
9.4 生殖能を有する者	
9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2.2 参照］	動物実験（マウス、ラット）で、ヒトでの臨床用量を下回る用量で、催奇形作用が報告されており、本剤を妊婦に投与すると胎児に異常が生じるおそれがあることから、CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2.2 参照］	生殖能に対する本剤の影響を検討した臨床試験は実施していないが、ダウノルビシン塩酸塩及びシタラビンでは動物実験で雄の受胎能が損なわれる可能性があることから、CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［15.2.3 参照］	
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（マウス、ラット）においてダウノルビシン塩酸塩及びシタラビンは催奇形作用を示すことが報告されている。［9.4.1 参照］	妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施していないが、ダウノルビシン塩酸塩及びシタラビンは動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されていることから、ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤の添付文書を参考に設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。	授乳婦及び哺乳中の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施していないため、ヒトでの乳汁移行は不明であるが、薬理作用からヒトで哺乳中の乳児における影響が懸念されると考え、設定した。
9.7 小児等 低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。	低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないため設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

<table>
<tr><th>添付文書（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10. 相互作用</td><td></td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>他の抗悪性腫瘍剤
放射線照射</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。</td><td>骨髄抑制等の相加・相乗作用による。</td></tr>
<tr><td>投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射
潜在的に心筋障害を有する他の抗悪性腫瘍剤
アントラサイクリン系薬剤等
［1.4、8.6、11.1.4 参照］</td><td>心筋障害が増強されるおそれがある。</td><td>心筋に対する蓄積毒性が増強される。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">フルシトシン</td><td>骨髄抑制の副作用が増強することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>骨髄抑制の相加・相乗作用による。</td></tr>
<tr><td>シタラビンはフルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。</td><td>フルシトシンの血中濃度の低下による。</td></tr>
<tr><td>フルダラビン</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。</td><td>in vivo 試験及び in vitro 試験において、シタラビンの活性代謝物である Ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。</td></tr>
</table></td><td>ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤で相互作用が知られている薬剤について、本剤においても相互作用を示す可能性があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>頻度があるものは、国内臨床試験（NS87-P1-2 試験）47 例、海外臨床試験（CLTR0310-301 試験）153 例及び海外臨床試験（CPX-MA-1201 試験）22 例で副作用として認められたものを記載した。また、国内外臨床試験で副作用として認められなかったもので、CCDS、ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤添付文書において注意喚起されている副作用を頻度不明として記載した。</td></tr>
</table>

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
11.1 重大な副作用	
11.1.1 骨髄抑制 発熱性好中球減少症（66.2%）、血小板減少症（24.3%）、貧血（19.8%）、白血球減少症（16.2%）、好中球減少症（13.5%）、リンパ球減少症（9.0%）、播種性血管内凝固（1.8%）、汎血球減少症（0.5%）等があらわれることがある。［1.3、8.2、9.1.1 参照］	国内外臨床試験で認められている重篤な副作用、又は発現した場合に重大な転帰をたどるおそれがある副作用について、十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。また、ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤の添付文書に注意喚起されている重大な副作用についても、同様の事象が発現することが予測されたため記載した。
11.1.2 感染症 肺炎（18.5%）、菌血症（9.5%）、敗血症（9.5%）等があらわれることがある。［1.3、8.2、8.3、9.1.2 参照］	
11.1.3 出血 胃腸出血（4.5%）、脳出血（0.9%）、中枢神経系出血（0.9%）、肺胞出血（0.9%）、硬膜下血腫（0.5%）等があらわれることがある。［1.3、8.2、8.4、9.1.3 参照］	
11.1.4 心臓障害 うっ血性心不全（2.3%）、心嚢液貯留（1.4%）、心不全（0.9%）、心筋梗塞（0.9%）、心タンポナーデ（0.5%）、心膜炎（0.5%）等があらわれることがある。［1.4、8.5、8.6、9.1.4、10.2 参照］	
11.1.5 過敏症 呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等を伴うショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがある。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。 また、発疹（38.3%）、蕁麻疹（頻度不明）等の過敏反応があらわれることがある。異常が認められた場合には、本剤の投与速度を下げる、又は投与を中断し、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。［8.7 参照］	
11.1.6 消化管障害 腸閉塞（0.5%）、出血性腸炎（0.5%）、消化管潰瘍（0.5%）等があらわれることがある。	
11.1.7 呼吸障害 呼吸困難（8.1%）、呼吸不全（3.2%）、急性呼吸窮迫症候群（0.9%）等があらわれることがある。	
11.1.8 間質性肺疾患 肺臓炎（0.9%）、肺硬化（0.5%）等があらわれることがある。	
11.1.9 中枢神経系障害 脳梗塞（0.5%）、脳症（白質脳症を含む）（頻度不明）、麻痺（頻度不明）、痙攣（頻度不明）、小脳失調（頻度不明）、意識障害（意識消失を含む）（頻度不明）等があらわれることがある。［8.9 参照］	
11.1.10 シタラビン症候群（0.9%） シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。［8.10 参照］	
11.1.11 腫瘍崩壊症候群（0.5%） 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.8 参照］	
11.1.12 ネフローゼ症候群（頻度不明） ［8.2 参照］	

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
11.2 その他の副作用 【その他の副作用の表は別添 1 参照】	国内外臨床試験で認められた副作用を記載した。また、国内外臨床試験で副作用として認められなかったもので、CCDS において注意喚起されている副作用を頻度不明として記載した。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意	
14.1.1 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。	本剤は細胞毒性を有することから、一般的な注意事項として設定した。
14.1.2 溶解方法 (1) 体表面積に対するダウノルビシンの投与量に基づいて、必要なバイアル数を決定する。バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温で 30 分間静置する。 (2) 1 バイアルに注射用水 19mL を無菌的に注入する。30 秒ごとにゆっくりと上下反転させながら 5 分間ゆるやかに渦をまくように回しながら完全に溶解させ、室温で 15 分間静置する。加熱、撹拌又は激しく振とうしないこと。 (3) 溶解液は紫色の不透明な均一分散液である。溶解液に微粒子がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合は使用しないこと。 (4) 溶解後、直ちに希釈すること。やむを得ず保存する場合は、遮光した上で、2～8℃で保存し、溶解後 4 時間以内に投与を開始できるよう希釈すること。	CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
14.1.3 希釈方法 (1) 溶解液の入ったバイアルを 5 回ゆっくりと上下反転させ、均一にする。 (2) 以下の式を使用して本剤の必要量を計算し、必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液 500mL 又は 5%ブドウ糖注射液 500mL の輸液バッグで無菌的に希釈する。輸液バッグの上下を穏やかに反転させ、混和する。 必要量（mL）＝ダウノルビシンの投与量（mg/m^2）×患者の体表面積（m^2）÷2.2（mg/mL） (3) 希釈液は、濃紫色の半透明な均一分散液である。希釈液に微粒子がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合は使用しないこと。 (4) 希釈後、直ちに投与を開始すること。直ちに投与を開始しない場合は、2～8℃で保存し、希釈後 4 時間以内に投与を開始すること。もし、溶解液を希釈前に 4 時間保存した場合、希釈後さらに 4 時間保存することはできず、直ちに投与を開始すること。	
14.1.4 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。	

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
14.2 薬剤投与時の注意	
14.2.1 点滴ポンプから中心静脈カテーテル又は末梢穿刺中心静脈カテーテルで 90 分かけて定速で点滴静注すること。また、インラインフィルターは使用しないこと。	CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
14.2.2 点滴静注に際し、血管外漏出しないよう慎重に投与すること。血管外漏出した場合には注射部位に壊死を起こすことがある。血管外漏出が認められた場合は適切な処置を行うこと。	
14.2.3 本剤は他の注射剤、輸液（ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外）と混合しないこと。他剤と連続注入する場合には、投与前後にラインを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で洗浄すること。	
15. その他の注意	
15.1 臨床使用に基づく情報 本剤の成分であるダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。	ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤の添付文書を参考に設定した。
15.2 非臨床試験に基づく情報	
15.2.1 ダウノルビシン塩酸塩をラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍、腎腫瘍が、マウスに皮下投与した実験で局所の腫瘍が発生したとの報告がある。	CCDS 及び海外添付文書に基づき、ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤の添付文書を参考に設定した。
15.2.2 ダウノルビシン塩酸塩の細菌を用いた復帰突然変異試験、シタラビンのハムスター胚細胞またはラット由来 H43 細胞を用いた *in vitro* 形質転換試験で遺伝子突然変異誘発性が報告されている。また、ダウノルビシン塩酸塩のヒトリンパ芽球細胞を用いた染色体異常試験、シタラビンのヒト白血病細胞を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性が報告されている。［9.4.1、9.4.2 参照］	
15.2.3 ダウノルビシン塩酸塩をイヌに静脈内投与した実験で、精巣萎縮と精細管の精母細胞の全無形成が報告されている。また、シタラビンをマウスに腹腔内投与した実験で、精子頭部異常及び染色体異常が用量依存的に認められたことが報告されている。［9.4.3 参照］	

最新の添付文書を参照すること

添付文書（案）

202●年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃
有効期間：3年

承認番号	
販売開始	

抗悪性腫瘍剤
劇薬、処方箋医薬品[注)]
注射用ダウノルビシン塩酸塩・シタラビン　リポソーム製剤

ビキセオス®配合静注用

Vyxeos® Combination for I.V. Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1.警告

1.1 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。[8.1 参照]

1.2 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。

1.3 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。[8.2-8.4、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

1.4 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。[8.5、8.6、9.1.4、10.2、11.1.4 参照]

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。］

3.組成・性状

3.1 組成

販売名	ビキセオス配合静注用
有効成分	1バイアル中 ダウノルビシン塩酸塩47mg（ダウノルビシンとして44mg）、シタラビン100mg
添加剤	グルコン酸銅100mg、コレステロール32mg、1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン 454mg、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132mg、精製白糖2054mg、2,2',2''-ニトリロトリエタノール4mg

3.2 製剤の性状

剤形	凍結乾燥注射剤
性状	紫色のケーキ状の塊
pH	7.4～8.6
浸透圧比	約1.2（生理食塩液に対する比）

4.効能又は効果

高リスク急性骨髄性白血病

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 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。[17.1.1、17.1.2 参照]

5.2 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。

6.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44mg/100mg）/m^2（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29mg/65mg）/m^2（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0.44mg及びシタラビン1mgが含まれる。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 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/μLかつ血小板数＞50,000/μLに回復した後に開始する。

7.2 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。

8.重要な基本的注意

8.1 本剤はダウノルビシンとシタラビンをリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤と異なる。本剤を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使用しないこと。また、本剤を従来のダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。[1.1 参照]

8.2 骨髄抑制（発熱性好中球減少症等）、ネフローゼ症候群等が起こることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、骨髄抑制は遷延性に推移することがあるため、投与終了後も血球が回復するまで検査を継続すること。[1.3、8.3、8.4、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3、11.1.12 参照]

8.3 感染症が発現又は増悪することがあるので、本剤投与開始前及び投与中は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。[1.3、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

8.4 出血が発現又は増悪することがあるので、本剤投与開始前及び投与中は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。[1.3、8.2、9.1.3、11.1.3 参照]

8.5 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心機能検査（心電図、心エコー等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.4、9.1.4、11.1.4 参照]

8.6 ダウノルビシンの総投与量が 25mg/kg を超えると、重篤な心筋障害を起こすことがあるので十分に注意すること。ダウノルビシンの総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。[1.4、10.2、11.1.4 参照]

8.7 過敏反応が起こることがあるので、本剤投与中は定期的にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]

8.9 痙攣、意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[11.1.9 参照]

8.10 シタラビンに特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。[11.1.10 参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制を増悪させるおそれがある。[1.3、8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。[1.3、8.2、8.3、11.1.2 参照]

9.1.3 出血性素因のある患者

骨髄抑制により、出血傾向を増悪させるおそれがある。[1.3、8.2、8.4、11.1.3 参照]

9.1.4 心臓障害のある患者

心臓障害を増悪させるおそれがある。[1.4、8.5、11.1.4 参照]

9.1.5 ウィルソン病又はその他の銅代謝疾患のある患者

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ること。投与の際は臨床検査（血液検査、尿検査等）を実施し、急性銅中毒の徴候又は症状があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤は添加剤としてグルコン酸銅（1 バイアルあたり銅 14mg に相当）を含有する。

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。ビリルビン値が 3mg/dL を超える患者は臨床試験では除外されている。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.3 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（マウス、ラット）においてダウノルビシン塩酸塩及びシタラビンは催奇形作用を示すことが報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄抑制等の相加・相乗作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心筋障害を有する他の抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等 ［1.4、8.6、11.1.4 参照］	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
フルシトシン	骨髄抑制の副作用が増強することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。	骨髄抑制の相加・相乗作用による。
	シタラビンはフルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験において、シタラビンの活性代謝物である Ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

発熱性好中球減少症（66.2%）、血小板減少症（24.3%）、貧血（19.8%）、白血球減少症（16.2%）、好中球減少症（13.5%）、リンパ球減少症（9.0%）、播種性血管内凝固（1.8%）、汎血球減少症（0.5%）等があらわれることがある。［1.3、8.2、9.1.1 参照］

11.1.2 感染症

肺炎（18.5%）、菌血症（9.5%）、敗血症（9.5%）等があらわれることがある。［1.3、8.2、8.3、9.1.2 参照］

11.1.3 出血

胃腸出血（4.5%）、脳出血（0.9%）、中枢神経系出血（0.9%）、肺胞出血（0.9%）、硬膜下血腫（0.5%）等があらわれることがある。［1.3、8.2、8.4、9.1.3 参照］

11.1.4 心臓障害

うっ血性心不全（2.3%）、心嚢液貯留（1.4%）、心不全（0.9%）、心筋梗塞（0.9%）、心タンポナーデ（0.5%）、心膜炎（0.5%）等があらわれることがある。［1.4、8.5、8.6、9.1.4、10.2 参照］

11.1.5 過敏症

呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等を伴うショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがある。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

また、発疹（38.3%）、蕁麻疹（頻度不明）等の過敏反応があらわれることがある。異常が認められた場合には、本剤の投与速度を下げる、又は投与を中断し、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。［8.7 参照］

11.1.6 消化管障害

腸閉塞（0.5%）、出血性腸炎（0.5%）、消化管潰瘍（0.5%）等があらわれることがある。

11.1.7 呼吸障害

呼吸困難（8.1%）、呼吸不全（3.2%）、急性呼吸窮迫症候群（0.9%）等があらわれることがある。

11.1.8 間質性肺疾患

肺臓炎（0.9%）、肺硬化（0.5%）等があらわれることがある。

11.1.9 中枢神経系障害

脳梗塞（0.5%）、脳症（白質脳症を含む）（頻度不明）、麻痺（頻度不明）、痙攣（頻度不明）、小脳失調（頻度不明）、意識障害（意識消失を含む）（頻度不明）等があらわれることがある。［8.9 参照］

11.1.10 シタラビン症候群（0.9%）

シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。［8.10 参照］

11.1.11 腫瘍崩壊症候群（0.5%）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.8 参照］

11.1.12 ネフローゼ症候群（頻度不明）

［8.2 参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液			リンパ節痛、リンパ節症、凝血異常、血小板増加症	
代謝異常		低アルブミン血症、低カリウム血症、水分過負荷、低ナトリウム血症	血中銅増加、栄養障害、血液量増加症、高カリウム血症、体液貯留、代謝性アルカローシス、糖尿病	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、味覚障害、睡眠障害、不安、失神、錯乱状態、嗜眠、うつ病	錯感覚、体位性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、幻覚・幻視、失見当識、譫妄、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、健忘、尺骨神経管症候群、振戦、神経根障害、精神運動亢進、気分変化、激越、精神状態変化、落ち着きのなさ	
内分泌			甲状腺機能異常	
眼		ドライアイ	眼窩周囲浮腫、硝子体浮遊物、霧視、ぶどう膜炎、光視症、視力障	

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
			害	
耳		難聴	耳痛、耳鳴	
循環器		低血圧、頻脈、高血圧、駆出率減少、心房細動、胸痛、血栓症、左室機能不全	心房粗動、僧帽弁閉鎖不全症、動悸、静脈炎、拡張機能障害、徐脈、心拡大、心筋症、心原性ショック、心室性期外収縮、不整脈、心雑音、心電図ＱＴ延長、蒼白、末梢静脈疾患	
呼吸器	鼻出血	咳嗽（湿性咳嗽を含む）、低酸素症、口腔咽頭痛、胸水、肺水腫、呼吸音異常、鼻閉	ラ音、胸膜痛、鼻漏、喘鳴、しゃっくり、咽頭潰瘍、気管支痙攣、胸膜炎、口腔咽頭不快感、上気道うっ血、上気道咳症候群、肺腫瘤、鼻乾燥	
消化器	悪心（36.0%）、下痢（24.3%）、食欲減退（20.7%）、便秘、嘔吐、口内炎	粘膜の炎症、腹痛、消化不良、口腔内潰瘍形成、胃腸の炎症、痔核、嚥下障害、口腔内痛、腹部不快感、腹部膨満、口唇障害	胃食道逆流性疾患、血便排泄、口内乾燥、嚥下痛、肛門周囲痛、メレナ、鼓腸、歯周病、歯肉肥厚、痔瘻、心窩部不快感、舌障害、舌苔、腸壁気腫症、吐血、肛門失禁、膵炎	
肝臓		肝機能障害、肝機能検査値上昇	黄疸、肝病変	
皮膚		そう痒症、血性水疱、寝汗、脱毛症、皮膚炎、紅斑、紫斑、湿疹、多汗症、皮膚乾燥	手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚潰瘍、皮膚剥脱、薬疹、顔面腫脹、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚局面、皮膚刺激、褥瘡性潰瘍	
筋骨格系		背部痛、四肢痛、関節痛、筋力低下、筋肉痛、頚部痛	関節腫脹、側腹部痛、関節滲出液、筋痙縮、筋骨格系胸痛、四肢腫瘤	筋骨格痛
腎臓		排尿困難、頻尿、血尿	急性腎障害、失禁、腎不全、尿細管間質性腎炎、水腎症、蛋白尿、尿意切迫、慢性腎臓病	
その他	疲労（20.3%）、発熱、浮腫、悪寒	倦怠感、無力症、投与部位反応、挫傷、注入に伴う反応、腫脹、体重減少	小結節、多臓器機能不全症候群、体調不良、処置による疼痛、転倒、皮膚擦過傷、脾腫、びくびく感、インフルエンザ様疾患、活動状態低下、口渇、硬結、歩行障害、滲出液、疼痛、口唇損傷、焼痂、頭部損傷、発熱性非溶血性輸血反応、体重増加	

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。

14.1.2 溶解方法

(1) 体表面積に対するダウノルビシンの投与量に基づいて、必要なバイアル数を決定する。バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温で 30 分間静置する。

(2) 1 バイアルに注射用水 19mL を無菌的に注入する。30 秒ごとにゆっくりと上下反転させながら 5 分間ゆるやかに渦をまくように回しながら完全に溶解させ、室温で 15 分間静置する。加熱、撹拌又は激しく振とうしないこと。

(3) 溶解液は紫色の不透明な均一分散液である。溶解液に微粒子がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合は使用しないこと。

(4) 溶解後、直ちに希釈すること。やむを得ず保存する場合は、遮光した上で、2～8℃で保存し、溶解後 4 時間以内に投与を開始できるよう希釈すること。

14.1.3 希釈方法

(1) 溶解液の入ったバイアルを 5 回ゆっくりと上下反転させ、均一にする。

(2) 以下の式を使用して本剤の必要量を計算し、必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液 500mL 又は 5%ブドウ糖注射液 500mL の輸液バッグで無菌的に希釈する。輸液バッグの上下を穏やかに反転させ、混和する。

必要量（mL）＝ダウノルビシンの投与量（mg/m^2）×患者の体表面積（m^2）÷2.2（mg/mL）

(3) 希釈液は、濃紫色の半透明な均一分散液である。希釈液に微粒子がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合は使用しないこと。

(4) 希釈後、直ちに投与を開始すること。直ちに投与を開始しない場合は、2～8℃で保存し、希釈後 4 時間以内に投与を開始すること。もし、溶解液を希釈前に 4 時間保存した場合、希釈後さらに 4 時間保存することはできず、直ちに投与を開始すること。

14.1.4 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴ポンプから中心静脈カテーテル又は末梢穿刺中心静脈カテーテルで 90 分かけて定速で点滴静注すること。また、インラインフィルターは使用しないこと。

14.2.2 点滴静注に際し、血管外漏出しないよう慎重に投与すること。血管外漏出した場合には注射部位に壊死を起こすことがある。血管外漏出が認められた場合は適切な処置を行うこと。

14.2.3 本剤は他の注射剤、輸液（ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外）と混合しないこと。他剤と連続注入する場合には、投与前後にラインを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で洗浄すること。

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の成分であるダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ダウノルビシン塩酸塩をラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍、腎腫瘍が、マウスに皮下投与した実験で局所の腫瘍が発生したとの報告がある。

15.2.2 ダウノルビシン塩酸塩の細菌を用いた復帰突然変異試験、シタラビンのハムスター胚細胞又はラット由来H43細胞を用いた *in vitro* 形質転換試験で遺伝子突然変異誘発性が報告されている。また、ダウノルビシン塩酸塩のヒトリンパ芽球細胞を用いた染色体異常試験、シタラビンのヒト白血病細胞を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性が報告されている。［9.4.1、9.4.2 参照］

15.2.3 ダウノルビシン塩酸塩をイヌに静脈内投与した実験で、精巣萎縮と精細管の精母細胞の全無形成が報告されている。また、シタラビンをマウスに腹腔内投与した実験で、精子頭部異常及び染色体異常が用量依存的に認められたことが報告されている。［9.4.3 参照］

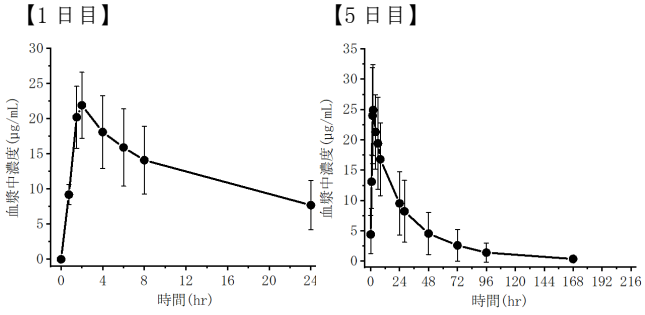
16.薬物動態

16.1 血中濃度

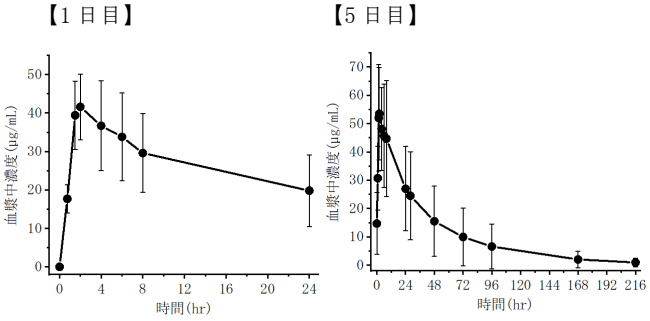
16.1.1 反復投与

日本人未治療高リスク急性骨髄性白血病（AML）患者6例に本剤 100 ユニット（ダウノルビシン/シタラビンとして44mg/100mg）/m^2を1日1回、90分かけて1、3、5日目に点滴静注した場合の1日目及び5日目のダウノルビシン及びシタラビンの血漿中総濃度（リポソーム内濃度+リポソーム外濃度）推移及び薬物動態パラメータを示す。ダウノルビシン及びシタラビンの AUC_{48hr} について、1 日目に対する 5 日目の蓄積比（平均値）はそれぞれ 1.27 及び 1.43 であった[1]。

ダウノルビシン



シタラビン



日本人未治療高リスク AML 患者に本剤 100 ユニット/m^2を点滴静注した場合のダウノルビシン及びシタラビンの血漿中総濃度推移（1 日目及び 5 日目、平均値±標準偏差、n=6）

日本人未治療高リスク AML 患者に本剤 100 ユニット/m^2を点滴静注した場合のダウノルビシン及びシタラビンの血漿中総濃度に基づく薬物動態パラメータ（1 日目及び 5 日目）

	ダウノルビシン		シタラビン	
	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
C_{max}（μg/mL）	21.9±4.7	25.0±7.5	42.4±9.4	55.8±18.1
AUC_{48hr}（μg·hr/mL）	420±158	529±237	998±402	1430±730
$t_{1/2}$（hr）	－	28.7±9.9	－	32.8±11.8
CL_{ss}（mL/hr）	－	172±101	－	154±101
V_z（L）	－	6.20±1.91	－	6.23±2.44

各値は平均値±標準偏差（n=6）、－：算出せず

16.3 分布

急性白血病患者 13 例に本剤 100 ユニット/m^2を 1 日 1 回、90 分かけて 1、3、5 日目に点滴静注した場合、1 日目の投与 0.75～24 時間後における血漿中総濃度に対するリポソーム外のダウノルビシン及びシタラビン濃度の割合は、それぞれ 0.883～1.86%及び 2.20～3.51%であった[2]（外国人データ）。

16.4 代謝

本剤から放出された後、ダウノルビシン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、主として活性代謝物のダウノルビシノールに代謝される。シタラビンはシチジンデアミナーゼにより不活性代謝物 uracil arabinoside（AraU）に代謝される[3]。

16.5 排泄

急性白血病患者 6 例に本剤 100 ユニット/m^2を 1 日 1 回、90 分かけて 1、3、5 日目に点滴静注した場合の 5 日目投与後 48 時間までの尿中排泄率は、ダウノルビシン及びダウノルビシノールで 3.19%及び 5.80%、シタラビン及び AraU で 1.11%及び 69.6%であった[2]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

急性白血病患者で腎機能が正常な患者 7 例、中等度腎機能障害患者 8 例及び重度腎機能障害患者 6 例に、本剤 100 ユニット/m^2を 1 日 1 回、90 分かけて 1、3、5 日目に点滴静注し、5 日目のダウノルビシン及びシタラビンの血漿中総濃度の薬物動態パラメータを比較した結果、腎機能が正常な患者と中等度及び重度腎障害患者で顕著な差はみられなかった[4]（外国人データ）。

16.6.2 小児等

1～19 歳の再発・難治性造血器腫瘍患者 18 例に本剤 100 ユニット/m^2を 1 日 1 回、90 分かけて 1、3、5 日目に点滴静注した場合の 5 日目のダウノルビシン及びシタラビンの血漿中総濃度の薬物動態パラメータを示す[5]（外国人データ）。

1～19 歳の再発・難治性造血器腫瘍患者に本剤 100 ユニット/m^2 を点滴静注した場合のダウノルビシン及びシタラビンの血漿中総濃度に基づく薬物動態パラメータ（5 日目）

	ダウノルビシン	シタラビン
C_{max}（μg/mL）	37.3±8.03	84.3±16.0
AUC_{48hr}（μg·hr/mL）	839±258	2310±724
$t_{1/2}$（hr）	26.8±4.99	30.3±7.13
CL_{ss}（mL/hr）	50.2±27.8	41.3±22.0
V_{ss}（L）	1.81±1.24	1.83±1.28

各値は平均値±標準偏差（n=18）

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（NS87-P1-2）

60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者[注 1)] 47 例（第Ⅰ相パート 6 例、第Ⅱ相パート 41 例）を対象に非盲検非対照試験を実施した。寛解導入療法の 1 サイクル目として、1、3、5 日目に本剤 100 ユニット/m^2 を 90 分かけて点滴静注し、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には、寛解導入療法の 2 サイクル目として 1、3 日目に本剤 100 ユニット/m^2 を 90 分かけて点滴静注することを可能とした。寛解導入療法により寛解[注 2)]（完全寛解［CR］又は血球数の回復が不完全な完全寛解［CRi］）に到達した患者には、地固め療法として、1、3 日目に本剤 65 ユニット/m^2 を 90 分かけて点滴静注した（最大 2 サイクル）。

第Ⅱ相パート（有効性解析対象 35 例）における主要評価項目である治験担当医師判定による寛解導入療法中の寛解（CR+CRi）率（90%信頼区間）は、60.0%（44.7, 74.0）（21/35 例）であった。

注 1）高リスク AML 患者の定義は、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とする。

・治療関連 AML

・骨髄異形成症候群（MDS）の既往がある AML（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

・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

・慢性骨髄単球性白血病（CMML）の既往がある AML

注 2）CR：骨髄芽球＜5%、アウエル（Auer）小体陽性芽球なし、髄外白血病なし、好中球数≧1000/μL、血小板数≧10×10^4/μL、赤血球輸血非依存

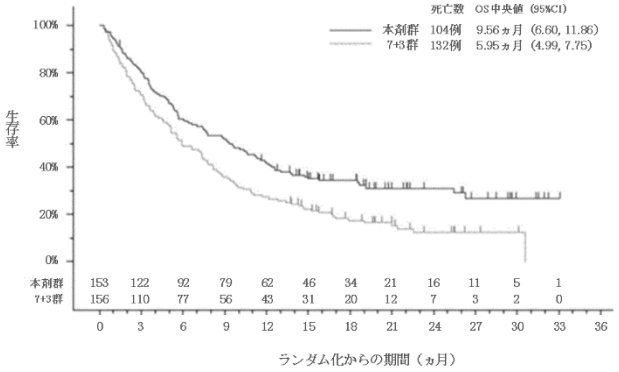
CRi：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外白血病なし、好中球数＜1000/μL 又は血小板数＜10×10^4/μL、赤血球輸血非依存

副作用発現頻度は 100%（47/47 例）であった。主な副作用は、発熱性好中球減少症 78.7%（37/47 例）、血小板減少症 59.6%（28/47 例）、貧血 53.2%（25/47 例）、白血球減少症、好中球減少症、発熱、口内炎が各 31.9%（15/47 例）であった[1)]。［5.1 参照］

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（CLTR0310-301）

60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者[注 1)] を対象に、本剤の有効性と安全性をシタラビンとダウノルビシンの併用療法（7+3 療法）[注 3)] と比較するランダム化比較試験を実施した。本剤の用法・用量は、NS87-P1-2 試験と同一であった。153 例が本剤群に、156 例が 7+3 療法群に割り付けられた。

主要評価項目である全生存期間（OS）について、死亡例が 236 例に達した段階での OS 中央値は、本剤群 9.56 ヵ月、7+3 療法群 5.95 ヵ月であった。ハザード比（95%信頼区間）は 0.69（0.52, 0.90）で、7+3 療法群と比較して、本剤群で統計学的に有意な OS の延長が認められた（片側 P=0.003、層別 Log rank 検定）。



CLTR0310-301 試験の OS カプランマイヤー曲線

副作用発現頻度は 95.4%（146/153 例）であった。主な副作用は、発熱性好中球減少症 60.1%（92/153 例）、悪心 42.5%（65/153 例）、下痢 32.7%（50/153 例）、疲労 28.8%（44/153 例）、鼻出血 24.2%（37/153 例）、食欲減退 22.9%（35/153 例）、嘔吐 20.9%（32/153 例）、発疹 20.9%（32/153 例）であった[6),7)]。［5.1 参照］

注 3）7+3 療法の用法及び用量は、次に示すとおりである。

寛解導入療法として、1 サイクルの 1～7 日目にシタラビン 100mg/m^2 を 7 日間持続静注し、ダウノルビシン 60mg/m^2 を 1～3 日目に 15 分かけて点滴静注した。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には寛解導入療法の 2 サイクル目としてシタラビン 100mg/m^2 を 5 日間持続静注し、ダウノルビシン 60mg/m^2 を 1、2 日目に 15 分かけて点滴静注することを可能とした。寛解導入療法により寛解[注 2)]（CR 又は CRi）に到達した患者には、地固め療法として、シタラビン 100mg/m^2 を 5 日間持続静注し、ダウノルビシン 60mg/m^2 を 1、2 日目に 15 分かけて点滴静注した（最大 2 サイクル）。

17.1.3 海外第Ⅰ相試験（CPX-MA-1201）

1～30 歳（用量探索パート：1～21 歳、用量拡大パート：1～30 歳）の再発・難治性造血器腫瘍患者 22 例（AML 患者 18 例含む）を対象に非盲検非対照試験を実施した。用量探索パー

ト及び用量拡大パートにおいて、本剤を 100 ユニット/m^2 で 1、3、5 日目に 90 分かけて点滴静注した。
副作用発現頻度は 100%（22/22 例）であった。主な副作用は、血小板数減少 95.5%（21/22 例）、貧血 86.4%（19/22 例）、発熱性好中球減少症 81.8%（18/22 例）、白血球数減少及び斑状丘疹状皮疹が各 72.7%（16/22 例）、リンパ球数減少 63.6%（14/22 例）、好中球数減少 45.5%（10/22 例）であった[5]。

18.薬効薬理

18.1 作用機序

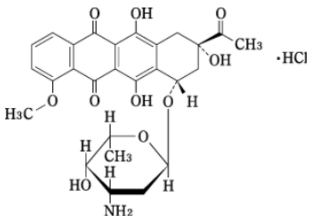
本剤は、ダウノルビシンとシタラビンを 1:5 のモル比で含有するリポソーム製剤である[8]。ダウノルビシンは、DNA と結合し、トポイソメラーゼⅡを阻害して DNA 合成を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。シタラビンは、生体内で活性代謝物（Ara-CTP）に変換され、DNA ポリメラーゼを阻害して DNA 合成を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。
本剤は、エンドサイトーシス等により腫瘍細胞に取り込まれ、本剤からダウノルビシン及びシタラビンを放出することで、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[9]。

18.2 抗腫瘍作用

本剤は、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において、ダウノルビシン及びシタラビンの非リポソーム型混合物と比較して、生存期間を延長させた[10]。また、本剤は、マウス骨髄単球性白血病由来 WEHI-3B 細胞株を腹腔内移植したマウスにおいて、ダウノルビシン又はシタラビンを含有するリポソーム製剤と比較して、生存期間を延長させた[11]。

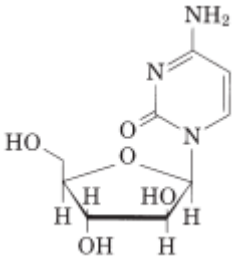
19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダウノルビシン塩酸塩（Daunorubicin Hydrochloride）（JAN）
化学名：(2*S*,4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride
分子式：$C_{27}H_{29}NO_{10}$・HCl
分子量：563.98
化学構造式：



性状：本品は赤色の粉末である。
本品は水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

一般的名称：シタラビン（Cytarabine）（JAN）
化学名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine
分子式：$C_9H_{13}N_3O_5$
分子量：243.22
化学構造式：



性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
本品は 0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

20.取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

21.承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 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。

22.包装

1 バイアル

23.主要文献

1）国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（承認年月日：202●年●月●日、CTD 2.7.6.7）
2）海外第Ⅱ相試験（承認年月日：202●年●月●日、CTD 2.7.6.3）
3）代謝（承認年月日：202●年●月●日、CTD 2.7.2.3.3）
4）海外第Ⅰ相試験（承認年月日：202●年●月●日、CTD 2.7.6.2）
5）海外第Ⅰ相試験（承認年月日：202●年●月●日、CTD 2.7.6.8）
6）Lancet JE, *et al.*：J Clin Oncol. 2018;36:2684-92
7）Lancet JE, *et al.*：Lancet Haematol. 2021;8（7）:e481-91
8）最適なモル比検討（承認年月日：202●年●月●日、CTD 2.6.2.2.1）
9）骨髄への蓄積及び腫瘍細胞への取り込み（承認年月日：202●年●月●日、CTD 2.6.2.2.4）
10）マウスモデルにおける非リポソーム型薬剤との薬効比較（承認年月日：202●年●月●日、CTD 2.6.2.2.2.5）
11）マウスモデルにおける単剤のリポソーム型薬剤との薬効比較（承認年月日：202●年●月●日、CTD 2.6.2.2.3.4）

24.文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14
フリーダイヤル　0120-321-372
TEL　075-321-9064
FAX　075-321-9061

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

ビキセオス/Vyxeos は Jazz Pharmaceuticals plc の子会社である Celator Pharmaceuticals, Inc.の登録商標であり、本製品は Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited からライセンスを受けています。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 ダウノルビシン塩酸塩

1.9.1.1 JAN

JAN：

（日本名）ダウノルビシン塩酸塩

（英名）Daunorubicin Hydrochloride

化学名：(2*S*,4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride

1.9.1.2 INN

国際一般名（INN）については、Recommended INN: List 20, WHO Drug Chronicle, 1980 Vol.34, No.10 に記載されている。

INN：daunorubicin

化学名：(1*S*,3*S*)-3-acetyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-naphthacenyl-3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranoside

1.9.2 シタラビン

1.9.2.1 JAN

JAN：

（日本名）シタラビン

（英名）Cytarabine

化学名： 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine

1.9.2.2 INN

国際一般名（INN）については、Recommended INN: List 6, WHO Drug Chronicle, 1966 Vol.20, No.11 に記載されている。

INN：cytarabine

化学名：4-amino-1-arabinofuranosyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidine

1.10 毒薬･劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	
構造式	
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）/m^2（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）/m^2（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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	有効成分：ダウノルビシン塩酸塩/シタラビン 製剤：ビキセオス配合静注用、1 バイアル（100 ユニット）中、ダウノルビシン塩酸塩 47 mg（ダウノルビシンとして 44 mg）、シタラビン 100 mg を含有

毒性[a,b]

単回投与毒性

動物種	静脈内
ラット（雌雄）	概略の致死量：> 20 units/kg
イヌ（雌雄）	概略の致死量：3 units/kg

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (units/kg)	無毒性量 (units/kg)	主な所見
ラット	2 サイクル（3 回／サイクル）[c]	静脈内	5, 10, 15	< 5	≧5 units/kg：体重減少、摂餌量減少、貧血、白血球減少、血小板数減少、胸腺の小型化 ≧10 units/kg：死亡、活動性の低下、体温の低下、呼吸の異常、正向反射の低下、脾臓の小型化、骨髄造血細胞の減少、脾臓、胸腺及び全身のリンパ節のリンパ球の減少及び萎縮 15 units/kg：小腸粘膜における陰窩上皮の壊死及び大腸における腺上皮の壊死
イヌ	2 サイクル（3 回／サイクル）[c]	静脈内	1, 2, 3	< 1	1 units/kg：白血球数減少、血小板数減少 ≧2 units/kg：死亡、赤血球分布幅及びヘモグロビン分布幅の増加、骨髄造血細胞の減少、胸腺及び脾臓におけるリンパ球の減少及び萎縮、リンパ組織の萎縮、小腸粘膜の陰窩上皮及び大腸の腺上皮における壊死

<table>
<tr><td rowspan="5">副作用</td><td colspan="4">【臨床試験成績】</td></tr>
<tr><td colspan="2">国内臨床試験</td><td colspan="2">海外臨床試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">副作用発現率（臨床検査値異常を含む）
47/47 例＝100%</td><td colspan="2">副作用発現率（臨床検査値異常を含む）
146/153 例＝95.4%</td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>発現率</td><td>副作用の種類</td><td>発現率</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症
血小板減少症
貧血
白血球減少症
好中球減少症
等</td><td>78.7%（37/47 例）
59.6%（28/47 例）
53.2%（25/47 例）
31.9%（15/47 例）
31.9%（15/47 例）</td><td>発熱性好中球減少症
悪心
下痢
疲労
鼻出血
等</td><td>60.1%（92/153 例）
42.5%（65/153 例）
32.7%（50/153 例）
28.8%（44/153 例）
24.2%（37/153 例）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="4">日本新薬株式会社</td></tr>
</table>

a：ダウノルビシン塩酸塩単剤及びシタラビン単剤での毒性試験は実施していない。なお、いずれの単剤も劇薬の指定を受けている。

b：本剤 1 unit 中にシタラビン 1 mg 及びダウノルビシン 0.44 mg を含む。

c：1 サイクルは 21 日間、1 日おきに 3 回の間歇投与とし、Day 1、3、5（1 サイクル目）並びに Day 22、24、26（2 サイクル目）に投与した（Day は初回投与からの日数）。

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（シタラビン）

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1	名称	国内	評価
3.2.S.1.2	構造	国内	評価
3.2.S.1.3	一般特性	国内	評価
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1	製造業者	国内	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	国内	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	国内	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	国内	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	国内	評価
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	国内	評価
3.2.S.3.2	不純物	国内	評価
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	国内	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質			
3.2.S.5	標準品又は標準物質	国内	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系			
3.2.S.6	容器及び施栓系	国内	評価
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	国内	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	国内	評価

3.2.S 原薬（ダウノルビシン塩酸塩）

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1	名称	国内	評価
3.2.S.1.2	構造	国内	評価
3.2.S.1.3	一般特性	国内	評価
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1	製造業者	国内	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	国内	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	国内	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	国内	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	国内	評価
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	国内	評価
3.2.S.3.2	不純物	国内	評価
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	国内	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質			
3.2.S.5	標準品又は標準物質	国内	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系			
3.2.S.6	容器及び施栓系	国内	評価
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	国内	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	国内	評価

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方			
3.2.P.1	製剤及び処方	国内	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2	製剤開発の経緯	国内	評価
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1	製造者	国内	評価
3.2.P.3.2	製造処方	国内	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	国内	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	国内	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（公定書収載添加剤）			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（DSPC）			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（DSPG-Na）			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（グルコン酸銅）			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価

3.2.P.4 添加剤の管理			
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	国内	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	国内	評価
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	国内	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	国内	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質			
3.2.P.6	標準品又は標準物質	国内	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系			
3.2.P.7	容器及び施栓系	国内	評価
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	国内	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	国内	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備			
該当資料なし			
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価			
該当資料なし			
3.2.A.3 添加剤			
3.2.A.3	添加剤（DSPC）	国内	評価
3.2.A.3	添加剤（DSPG-Na）	国内	評価
3.2.A.3	添加剤（コレステロール）	国内	評価
3.2.A.3	添加剤（グルコン酸銅）	国内	評価

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
3.3-1	Dicko A, Kwak S, Fraizer AA, Mayer LD, Liboiron BD. Biophysical characterization of a liposomal formulation of cytarabine and daunorubicin. Int J Pharm. 2010;391:248-59.
3.3-2	Allen TM, Hansen CB, Lopes de Menezes DE. Pharmacokinetics of long-circulating liposomes. Adv Drug Deliv Rev. 1995;16:267-84.
3.3-3	FDA Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Search term: distearoylphosphatidylcholine. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm.
3.3-4	van Hoogevest P, Wendel A. The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients. Eur J Lipid Sci Technol. 2014;116:1088-107.
3.3-5	オニバイド点滴静注43mg 添付文書（2022年10月改訂版）
3.3-6	アムビゾーム点滴静注用50mg 添付文書（2022年10月改訂版）
3.3-7	オニバイド点滴静注43mg 申請資料概要 2.6.6毒性試験の概要文（2020年3月承認）. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200407001/index.html.
3.3-8	アムビゾーム点滴静注用50mg 申請資料概要 2.6.6毒性試験の概要文（2006年4月承認）. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2006/P200600024/index.html.
3.3-9	FDA Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Search term: distearoylphosphatidylglycerol . Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm.
3.3-10	FDA Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Search term: cholesterol. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm.
3.3-11	厚生労働省食品安全委員会「添加物グルコン酸銅の使用基準改正に係る食品健康影響評価に関する審議結果」（平成15年12月2日厚生労働省発食安第1202005号）
3.3-12	World Health Organization: Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva. 1982.
3.3-13	Harrisson JW, Levin SE, Trabin B. The safety and fate of potassium sodium copper chlorophyllin and other copper compounds. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 1954;43:722-37.
3.3-14	藤田 博, 中野 雅行, 佐々木 美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102を用いた食品添加物の変異原性試験（第3報）. 東京衛研年報. 1988;39:343-50.
3.3-15	CLH report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: Copper sulphate.
3.3-16	Hebert CD. NTP technical report on toxicity studies of cupric sulfate. (Number 29). 1993.
3.3-17	Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat Res. 1983;116:185-216.
3.3-18	Bhunya SP, Pati PC. Genotoxicity of an inorganic pesticide, copper sulphate in mouse in vivo test system. Cytologia (Tokyo). 1987;52:801-8.
3.3-19	Tinwell H, Ashby J. Inactivity of copper sulphate in a mouse bone-marrow micronucleus assay. Mutat Res. 1990;245:223-6.
3.3-20	Garrett NE, Lewtas J. Cellular toxicity in chinese hamster ovary cell cultures. I. Analysis of cytotoxicity endpoints for twenty-nine priority pollutants. Environ Res. 1983;32:455-65.
3.3-21	医薬品添加物辞典 2021. 日本医薬品添加剤協会 編集. 薬事日報社.
3.3-22	Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE. Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat Res. 1991;260:321-9.

3.3-23	Davies NT, Williams RB. The effects of pregnancy on uptake and distribution of copper in the rat. Proc Nutr Soc. 1976;35:4A-5A.
3.3-24	Hayakawa F, Kimura T, Hoshino N, Ando T. DNA cleavage activities of (-)-epigallocatechin, (-)-epicatechin, (+)-catechin, and (-)-epigallocatechin gallate with various kinds of metal ions. Biosci Biotechnol Biochem. 1999;63:1654-6.
3.3-25	Oikawa S, Hirosawa I, Hirakawa K, Kawanishi S. Site specificity and mechanism of oxidative DNA damage induced by carcinogenic catechol. Carcinogenesis. 2001;22:1239-45.
3.3-26	Ohkuma Y, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by a metabolite of carcinogenic o-anisidine: enhancement of DNA damage and alteration in its sequence specificity by superoxide dismutase. Arch Biochem Biophys. 2001;389:49-56.
3.3-27	冨森 菜美乃. ポリフェノールの体内動態に関する研究－体内に吸収されたポリフェノールのゆくえ－. 化学と生物. 2020;58:164-71.
3.3-28	小椋 康光. 哺乳類細胞における銅の恒常性維持の分子機構. 日衛誌. 2014;69:136-45.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.1.1-1	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the CCRF-CEM human acute lymphoblastic cell line【SR-041115BN】	海外	評価
4.2.1.1-2	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the HL-60 human acute promyelocytic leukemia cell line【SR-030515AH】	海外	評価
4.2.1.1-3	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the KBM-3 human acute myelogenous leukemia cell line【SR-041019BC】	海外	評価
4.2.1.1-4	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the L1210 lymphocytic leukemia cell line【SR-030814PC】	海外	評価
4.2.1.1-5	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the MOLT-4 human acute lymphoblastic leukemia cell line【SR-040204MS】	海外	評価
4.2.1.1-6	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the P388 murine lymphocytic leukemia cell line【SR-040312HR】	海外	評価
4.2.1.1-7	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the WEHI-3B myelomonocytic leukemia cell line【SR-040414MS】	海外	評価
4.2.1.1-8	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the A253 human adenocarcinoma cell line【SR-030613BOC】	海外	評価
4.2.1.1-9	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the BXPC-3 human adenocarcinoma cell line【SR-030620BOC】	海外	評価
4.2.1.1-10	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the COLON-26 human adenocarcinoma cell line【SR-030630PC】	海外	評価
4.2.1.1-11	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the HCT-116 human adenocarcinoma cell line【SR-030618PC】	海外	評価
4.2.1.1-12	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the HT-29 human adenocarcinoma cell line【SR-030604PC】	海外	評価
4.2.1.1-13	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the IGROV-1 human cystoadenocarcinoma cell line【SR-030718PC】	海外	評価
4.2.1.1-14	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the LS180 human adenocarcinoma cell line【SR-030319MW】	海外	評価
4.2.1.1-15	*In vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in the SW620 human adenocarcinoma cell line【SR-030925TT】	海外	評価
4.2.1.1-16	Summation of the *in vitro* drug evaluation for synergy of cytarabine:daunorubicin-HCl in various human and murine cell lines【FR-051212TH】	海外	評価
4.2.1.1-17	Therapeutic efficacy evaluation of liposomal cytarabine:daunorubicin at different drug to drug molar ratios following Q3Dx3 intravenous administration against P388 murine lymphocytic leukemia in BDF1 mice: optimal drug ratio identification【SR090905】	海外	評価
4.2.1.1-18	Therapeutic efficacy of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in comparison to free drug cocktail following Q3Dx3 intravenous administration against P388 murine lymphocytic leukemia in BDF1 mice【SR050705】	海外	評価
4.2.1.1-19	Therapeutic efficacy of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in comparison to free drug cocktail following Q3Dx3 intravenous administration against WEHI-3B murine myelomonocytic leukemia in CD-1 nude mice【SR190805】	海外	評価
4.2.1.1-20	Therapeutic efficacy of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in comparison to free drug cocktail following Q3Dx3 intravenous administration against the CCRF-CEM human acute T-lyphoblastic leukemia xenograft model【SR250805】	海外	評価

4.2.1.1-21	Therapeutic efficacy of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in comparison to free drug cocktail following Q3Dx3 intravenous administration against the CCRF-CEM human acute T-lyphoblastic leukemia xenograft model【SR060905】	海外	評価
4.2.1.1-22	Therapeutic efficacy of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in comparison to free drug cocktail following Q3Dx3 intravenous administration against the HL-60B human acute promelocytic leukemia xenograft model【SR160905】	海外	評価
4.2.1.1-23	Therapeutic efficacy of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in comparison to individual liposomal agents following Q3Dx3 intravenous administration against P388 murine lymphocytic leukemia in BDF1 mice【SR250505】	海外	評価
4.2.1.1-24	Therapeutic efficacy of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in comparison to free drug cocktail and individual liposomal agents following Q3Dx3 intravenous administration against L1210 murine lymphocytic leukemia in BDF1 mice【SR220705】	海外	評価
4.2.1.1-25	Therapeutic efficacy of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in comparison to individual liposomal agents following a delayed Q3Dx3 intravenous administration against P388 murine lymphocytic leukemia in BDF1 mice【SR221105】	海外	評価
4.2.1.1-26	Therapeutic efficacy of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in comparison to individual liposomal agents following Q3Dx3 intravenous administration against WEHI-3B murine myelomonocytic leukemia in CD-1 nude mice【SR011205】	海外	評価
4.2.1.1-27	Uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine:daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts【SR150105】	海外	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.2-1参照	CPX-351: A two-cycle intravenous infusion toxicity study followed by a 28-day recovery period in sprague-dawley rats【1005-0361】	海外	評価
4.2.3.2-2参照	CPX-351: A two-cycle intravenous infusion toxicity study in beagle dogs followed by a 28-day recovery period【1005-0372】	海外	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.2.1-1	Quantitative determination of cytarabine and uracil arabinoside in sprague dawley rat plasma by LC/MS/MS【[redacted]05-024】	海外	評価
4.2.2.1-2	Quantitative determination of daunorubicin and daunorubicinol in sprague dawley rat plasma by LC/MS/MS【[redacted]05-040】	海外	評価
4.2.2.1-3	Quantitative determination of cytarabine and uracil arabinoside in beagle dog plasma by LC/MS/MS【[redacted]05-025】	海外	評価
4.2.2.1-4	Quantitative determination of daunorubicin and daunorubicinoll in beagle dog plasma by LC/MS/MS【[redacted]05-041】	海外	評価
4.2.2.1-5	Method qualification for the determination of copper from CPX-351 in dog & rat whole blood by inductively coupled plasma mass spectrometry【[redacted]003-008】	海外	評価
4.2.2.1-6参照	Quantitation of cytarabine concentration in biological (plasma) samples【SP-LM-012/10ARD003 Appendix 1】	海外	評価
4.2.2.1-6参照	Quantitation of daunorubicin concentration in biological (plasma) samples【SP-LM-033/10ARD003 Appendix 2】	海外	評価
4.2.2.1-6	Development of a method for quantitation of unencapsulated cytarabine and daunorubicin content in sprague-dawley rats following administration of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection【10ARD003】	海外	評価
4.2.1.1-27参照	Uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine:daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts【SR150105 Appendix 6】	海外	評価
4.2.2.1-7	Development of an assay method for detemlination of copper in tissue, feces, urine and plasma samples from rats treated with CPX-351(cytarabine:daunorubicin) liposorne injection【10ARD006】	海外	評価

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.2.2-1	PK and bone marrow biodistribution assessment of ^{3}H-DSPC-labeled CPX-351 mini-applikon compared to non-liposomal formulations (cytarabine/daunorubicin) in CD-1 nude mice following a single i.v. treatment【CT832】	海外	評価
4.2.2.2-2	Summmy report for the formulation development of CPX-35 l (cytarabine:daunorubicin)【SR051206PT】	海外	評価
4.2.2.2-3	Pharmacokinetics of free cytarabine and daunorubicin administered in mice in comparison to CPX-351【SR060111】	海外	参考
4.2.2.2-4	Assessment of total vs. encapsulated cytarabine and daunorubicin following CPX-351 administration in female sprague-dawley rats【10ARD002】	海外	参考
4.2.3.2-1参照	CPX-351: A two-cycle intravenous infusion toxicity study followed by a 28-day recovery period in sprague-dawley rats【1005-0361】	海外	評価
4.2.3.2-2参照	CPX-351: A two-cycle intravenous infusion toxicity study in beagle dogs followed by a 28-day recovery period【1005-0372】	海外	評価

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.2.3-1	Tissue distribution of [^{14}C]CPX-351, free [^{14}C]daunorubicin, and free [^{3}H]cytarabine-derived radioactivity following a single intravenous dose of [^{14}C]CPX-351, free [^{14}C]daunorubicin, and free [^{3}H]cytarabine in male long-evans rats using quantitative whole body autoradiography【13687】	海外	評価
4.2.2.3-2	Tissue distribution of [^{14}C]CPX-351 and free [^{14}C]cytarabine-derived radioactivity following a single intravenous dose of [^{14}C]CPX-351 and free [^{14}C]cytarabine in male long-evans rats using quantitative whole body autoradiography【14628】	海外	評価
4.2.2.2-1参照	PK and bone marrow biodistribution assessment of^{3}H-DSPC-labeled CPX-351 mini-applikon compared to non-liposomal formulations (cytarabine/daunorubicin) in CD-1 nude mice following a single i.v. treatment 【CT832】	海外	評価

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.2.4-1	Radioprofiling and metabolite identification in rats after a single intravenous bolus dose of [^{14}C-daun]CPX-351 and [^{3}H-Cyt]CPX-351 or free [^{3}H]cytarabine and free [^{14}C]daunorubicin or [^{14}C-Cyt]CPX-351 or free [^{14}C]cytarabine and free daunorubicin to male and female sprague-dawley rats or male long-evans rats - analytical phase 【13692】	海外	評価

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.2.5-1	Pharmacokinetics, mass balance, and biliary excretion of [^{14}C] following a single intravenous bolus dose of [^{14}C]CPX-351 liposome injection, or a saline solution of free [^{14}C]cytarabine and free daunorubicin, to male and female sprague-dawley rats 【14629】	海外	評価
4.2.2.5-2	Pharmacokinetics, mass balance, and biliary excretion of [^{14}C] and [^{3}H] following a single intravenous bolus dose of [^{14}C]CPX-351 and [^{3}H]CPX-351, or free [^{3}H]cytarabine and free [^{14}C]daunorubicin, to male and female sprague-dawley rats【13700】	海外	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.1-1参照	CPX-351: A single dose intravenous infusion toxicity study in sprague-dawley rats 【1004-3331】	海外	評価
4.2.3.1-3参照	A single intravenous infusion dose toxicity study of CPX-351 in the beagle dog followed by a 14-day observation period【1004-3342】	海外	評価
4.2.3.2-1参照	CPX-351: A two-cycle intravenous infusion toxicity study followed by a 28-day recovery period in sprague-dawley rats【1005-0361】	海外	評価

4.2.3.2-2参照	CPX-351: A two-cycle intravenous infusion toxicity study in beagle dogs followed by a 28-day recovery period【1005-0372】	海外	評価
4.2.2.7-1	Excretion and tissue assessment of copper associated CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposomal injection when administered by a single (Q1D) intravenous administration in female sprague-dawley rats【NC003CT1130FR】	海外	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.1-1	CPX-351: A single dose intravenous infusion toxicity study in sprague-dawley rats【1004-3331】	海外	評価
4.2.3.1-2	CPX-351: A 1-hour intravenous infusion dose-range finding study in a female beagle dog【3004-3322】	海外	参考
4.2.3.1-3	A single intravenous infusion dose toxicity study of CPX-351 in the beagle dog followed by a 14-day observation period【1004-3342】	海外	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.2-1	CPX-351: A two-cycle intravenous infusion toxicity study followed by a 28-day recovery period in sprague-dawley rats【1005-0361】	海外	評価
4.2.3.2-2	CPX-351: A two-cycle intravenous infusion toxicity study in beagle dogs followed by a 28-day recovery period【1005-0372】	海外	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

該当資料なし

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.2-1参照	CPX-351: A two-cycle intravenous infusion toxicity study followed by a 28-day recovery period in sprague-dawley rats【1005-0361】	海外	評価
4.2.3.2-2参照	CPX-351: A two-cycle intravenous infusion toxicity study in beagle dogs followed by a 28-day recovery period【1005-0372】	海外	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし

4.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
4.3-1	Ewald B, Sampath D, Plunkett W. Nucleoside analogs: Molecular mechanisms signaling cell death. Oncogene. 2008;27:6522–37.
4.3-2	Belloc F, Lacombe F, Dumain P, Lopez F, Bernard P, Boisseau MR, et al.Intercalation of anthracyclines into living cell DNA analyzed by flow cytometry.Cytometry. 1992;13:880–5.
4.3-3	Mayer LD, Harasym TO, Tardi PG, Harasym NL, Shew CR, Johnstone SA, et al. Ratiometric dosing of anticancer drug combinations: controlling drug ratios after systemic administration regulates therapeutic activity in tumor-bearing mice. Mol Cancer Ther. 2006;5:1854-63.
4.3-4	Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul. 1984;22:27-55.
4.3-5	Harasym TO, Tardi PG, Harasym NL, Harvie P, Johnstone SA, Mayer LD. Increased preclinical efficacy of irinotecan and floxuridine coencapsulated inside liposomes is associated with tumor delivery of synergistic drug ratios. Oncol Res. 2007;16:361-74.
4.3-6	Gordon MJ, Tardi P, Loriaux MM, Spurgeon SE, Traer E, Kovacsovics T, et al. CPX-351 exhibits potent and direct ex vivo cytotoxicity against AML blasts with enhanced efficacy for cells harboring the FLT3-ITD mutation. Leu Res. 2017;53:39-49.
4.3-7	Lazarus HM, Herzig RH, Herzig GP, Phillips GL, Roessmann U, Fishman DJ. Central nervous system toxicity of high-dose systemic cytosine arabinoside. Cancer. 1981;48:2577-82.
4.3-8	Sishi BJN, Bester DJ, Wergeland A, Loos B, Jonassen AK, van Rooyen J, et al. Daunorubicin therapy is associated with upregulation of E3 ubiquitin ligases in the heart. Exp Biol Med (Maywood). 2012;237:219-26.
4.3-9	Jirkovský E, Lenčová-Popelová O, Hroch M, Adamcová M, Mazurová Y, Vávrová J, et al. Early and delayed cardioprotective intervention with dexrazoxane each show different potential for prevention of chronic anthracycline cardiotoxicity in rabbits. Toxicology. 2013;311:191-204.
4.3-10	Zhang H, Li Y, Lin TY, Xiao K, Haddad AS, Henderson PT, Jonas BA, et al. Nanomicelle formulation modifies the pharmacokinetic profiles and cardiac toxicity of daunorubicin. Nanomedicine (Lond.) 2014;9:1807-20.
4.3-11	Oosterbaan MJ, Dirks RJ, Vree TB, van der Kleijn E. Pharmacokinetics of anthracyclines in dogs: evidence for structure-related body distribution and reduction to their hydroxy metabolites. Pharm Res. 1984;1:33-8.
4.3-12	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993 ;10:1093-5.
4.3-13	Kihlman BA, Nichols WW, Levan A. The effect of deoxyadenosine and cytosine arabinoside on the chromosomes of human leukocytes in vitro. Hereditas. 1963;50:139-43.
4.3-14	Beaula Helen KD, Subramanyam S. Genotoxic evaluation of Ara-C by multiple parameters. Mutat Res. 1991;263:185-96.
4.3-15	Hayashi M, Sofuni T, Kodama ,Y Ishidate Jr M, Tamura H. Micronucleus test with 1-β-D-arabinofuranosylcytosine administered by intraperitoneal injection and oral gavage. Mutat Res. 1989;223:345-8.
4.3-16	Kouri RE, Kurtz SA, Price PJ, Benedict WF. 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine-induced malignant transformation of hamster and rat cells in culture. Cancer Res. 1975;35:2413-9.
4.3-17	Babudri N, Pani B, Tamaro M, Monti-Bragadin C, Zunino F. Mutagenic and cytotoxic activity of doxorubicin and daunorubicin derivatives on prokaryotic and eukaryotic cells. Br J Cancer. 1984;50:91-6.
4.3-18	Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, Madrigal-Santillán EO, Morales-González JA. Evaluation of duloxetine as micronuclei inducer in an acute and a subchronic assay in mouse. Biol Pharm Bull. 2015;38:1245-9.
4.3-19	Berger MR, Schmähl D. Study on the long-term toxic efficacy of cytosine-arabinoside in sprague-dawley rats. Cancer Lett. 1988;43:59-64.
4.3-20	Weisburger EK. Bioassay program for carcinogenic hazards of cancer chemotherapeutic agents. Cancer. 1977;40:1935-49.

4.3-21	IARC (2000), IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents. vol.76. Lyon, France.
4.3-22	Sternberg SS, Philips FS, Cronin AP. Renal tumors and other lesions in rats following a single intravenous injection of daunomycin. Cancer Res. 1972;32:1029-36.
4.3-23	Bucclarelli E. Mammary tumor induction in male and female Sprague-Dawley rats by adriamycin and daunomycin. J Natl Cancer Inst. 1981;66:81-4.
4.3-24	Howell SK, Stephens LC, Wang YM. Daunorubicin-induced mammary tumors in the rat. Eur J Cancer Clin Oncol. 1989;25:1549-54.
4.3-25	キロサイドN注に関する資料.〔ニ〕安全性試験.（平成11年10月承認）
4.3-26	Ortega A, Puig M, Domingo JL. Maternal and developmental toxicity of low doses of cytosine arabinoside in mice. Teratology. 1991;44:379-84.
4.3-27	Percy DH. Taratogenic effects of the pyrimidine analogues 5-iododeoxyuridine and cytosine arabinoside in late fetal mice and rats. Teratology. 1975;11:103-17.
4.3-28	Adlard BP, Dobbing J, Sands J. A comparison of the effects of cytosine arabinoside and adenine arabinoside on some aspects of brain growth and development in the rat. Br J Pharmacol. 1975;54:33-9.
4.3-29	Chaube S, Kreis W, Uchida K, Murphy ML. The teratogenic effect of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine in the rat. Protection by deoxycytidine. Biochem Pharmacol. 1968;17:1213-6.
4.3-30	Daunoxome－Drug Approval Package.
4.3-31	Han Y, Zhang JP, Qian JQ, Hu CQ. Cardiotoxicity evaluation of anthracyclines in zebrafish (Danio rerio). J Appl Toxicol. 2015;35:241-52.
4.3-32	Pourrajab F, Zare-Khormizi MR, Hekmatimoghaddam S, Hashemi AS. Molecular targeting and rational chemotherapy in acute myeloid leukemia. J Exp Pharmacol. 2020;12:107-28.
4.3-33	Heasman SA, Zaitseva L, Bowles KM, Rushworth SA, Macewan DJ. Protection of acute myeloid leukaemia cells from apoptosis induced by front-line chemotherapeutics is mediated by haem oxygenase-1. Oncotarget. 2011;2:658-68.
4.3-34	Meistrich ML. Male gonadal toxicity. Pediatr Blood Cancer. 2009;53:261-6.
4.3-35	Namoju RC, Khan S, Patel RS, Shera FY, Trivedi PP, Kushwaha S, et al. Pre-pubertal exposure of cytarabine-induced testicular atrophy, impaired spermatogenesis and germ cell DNA damage in SD rats. Toxicol Mech Methods. 2014;24:703-12.
4.3-36	Guillén S, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Contra Gómez T, Buño Soto M, Argente Oliver J. Changes in gonadal function in post-pubertal male survivors of acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin's disease. An Esp Pediatr. 2000;53:318-23.
4.3-37	Koros C, Papalexi E, Anastasopoulos D, Kittas C, Kitraki E. Effects of AraC treatment on motor coordination and cerebellar cytoarchitecture in the adult rat: A possible protective role of NAC. Neurotoxicology. 2007;28:83-92.
4.3-38	Patel RS, Rachamalla M, Chary NR, Shera FY, Tikoo K, Jena G. Cytarabine induced cerebellar neuronal damage in juvenile rat: Correlating neurobehavioral performance with cellular and genetic alterations. Toxicology. 2012;293:41-52.
4.3-39	Daunorubicin hydrochloride－Drug Approval Package.
4.3-40	Soga M, Kamal FA, Watanabe K, Ma M, Palaniyandi S, Prakash P, et al. Effects of angiotensin II receptor blocker (candesartan) in daunorubicin-induced cardiomyopathic rats. Int J Cardiol. 2006;110:378-85.
4.3-41	Wu ZJ, Yu J, Fang QJ, Lian JB, Wang RX, He RL et al. Sodium ferulate protects against daunorubicin-induced cardiotoxicity by inhibition of mitochondrial apoptosis in juvenile rats. J Cardiovasc Pharmacol. 2014;63:360-8.
4.3-42	キロサイドN注審査報告書（平成11年10月18日付）
4.3-43	キロサイド注20mg、同注40mg、同注60mg、同注100mg、同注200mg 審査報告書（令和2年6月25日付）
4.3-44	ダウノマイシン静注用20mg審査報告書（令和3年1月6日付）

4.3-45	Fidalgo JAP, Fabregat LG, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F on behalf of the ESMO guidelines working group. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2012;23:vii167-73.
4.3-46	医薬品医療機器総合機構 [Homepage on Internet]. 副作用が疑われる症例報告に関する情報. Available from: https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号又は報告書番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4-1	NS-87　LC-MS/MSを使用したヒト血漿中濃度測定法バリデーション【M18-0169-01】	国内	評価	無
5.3.1.4-2	NS-87　ICP-OESを使用したヒト血清中銅濃度測定法バリデーション【F218-0039】	国内	評価	無
5.3.1.4-3	Quantitative determination of cytarabine in human plasma by LC/MS/MS- Assay validation report　【TNJS06-020】	海外	評価	無
5.3.1.4-4	Quantitative determination of Ara-U in human plasma by LC/MS/MS- Assay validation report　【TNJS07-262】	海外	評価	無
5.3.1.4-5	Assay validation report addendum No.1: Quantitative determination of total cytarabine and 1-β-D-arabinofuranosyluracil in human plasma (K_2EDTA) by LC-MS/MS (low range)　【TNJS06-020a】	海外	評価	無
5.3.1.4-6	Assay validation report addendum No.1: Quantitative determination of total cytarabine (high range) in human plasma (K_2EDTA) by LC-MS/MS 【TNJS14-096】	海外	評価	無
5.3.1.4-7	Quantitative determination of daunorubicin and daunorubicinol in human plasma (EDTA) by LC/MS/MS - Assay validation report　【TNJS06-021】	海外	評価	無
5.3.1.4-8	Assay validation report addendum No.1: Quantitative determination of total daunorubicin and daunorubicinol (low range) in human plasma (K_2EDTA) by LC-MS/MS　【TNJS06-021a】	海外	評価	無
5.3.1.4-9	Assay validation report addendum No.1: Quantitative determination of total daunorubicin (high range) in human plasma (K_2EDTA) by LC-MS/MS 【TNJS14-095】	海外	評価	無
5.3.1.4-10	Assay validation report addendum No.1: Quantitative determination of free cytarabine and daunorubicin in human plasma (K_2EDTA) with dextrose and tetrahydrouridine by LC-MS/MS　【TNJS14-057】	海外	評価	無
5.3.1.4-11	Validation report: The LC/MS/MS quantitation of cytarabine and arabinofuranosyl uracil (Ara-U) in human K_2EDTA plasma modified with tetrahydrouridine　【12072.123118】	海外	評価	無

5.3.1.4-12	Validation report: The LC/MS/MS quantitation of daunorubicin between 50.0 and 50000 ng/mL and daunorubicinol between 5.00 and 5000 ng/mL human plasma 【12069.123118】	海外	評価	無
5.3.1.4-13	Assay validation report addendum No.1: Quantitative determination of cytarabine and 1-β-d-arabinofuranosyluracil in human urine by LC-MS/MS 【TNJS14-122】	海外	評価	無
5.3.1.4-14	Assay validation report addendum No.1: Quantitative determination of daunorubicin and daunorubicinol in modified human urine by LC-MS/MS 【TNJS14-121】	海外	評価	無
5.3.1.4-15	Validation report: The LC/MS/MS quantitation of cytarabine between 250 and 100000 ng/mL, AraU between 125 and 50000 ng/mL and daunorubicin and daunorubicinol between 10.0 and 4000 ng/mL in CHAPS-treated human urine 【13373.123118】	海外	評価	無
5.3.1.4-16	Partial validation report: Partial validation of a liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection for the determination of daunorubicinol (10.0 to 4000 ng/mL) in CHAPS-treated human urine 【16731.170920】	海外	評価	無
5.3.1.4-17	Validation of the determination of copper in human serum by ICP-OES 【RTI-1243-AN】	海外	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.2-1	Phase I study of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection in patients with advanced hematological malignancies 【CLTR0305-101】	海外	評価	有
5.3.4.2-1参照	An open label phase 2 pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of the potential for QTc prolongation following first induction treatment with CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in acute leukemias and MDS patients 【CLTR0310-206】	海外	評価	有
5.3.5.2-1参照	高リスク急性骨髄性白血病患者を対象としたNS-87の臨床第I/II相試験 【NS87-P1-2】	国内	評価	有
5.3.5.2-2参照	A phase 1 pilot study of CPX-351 for children, adolescent and young adults with recurrent or refractory hematologic malignancies 【CPX-MA-1201】	海外	評価	有
5.3.5.2-3参照	A phase 1/2 study of CPX-351 (NSC#775341; IND#129443) alone followed by fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for children with relapsed acute myeloid leukemia (AML) 【AAML1421】	海外	評価	有

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.3-1	A phase 1 trial to evaluate the potential impact of renal impairment on the pharmacokinetics and safety of CPX-351 (daunorubicin and cytarabine) liposome for injection treatment in adult patients with hematologic malignancies 【CPX351-102】	海外	評価	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号又は報告書番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.5-1	Population PK analysis of cytarabine and daunorubicin following administration of CPX-351 to adult subjects with acute leukemia or myelodysplastic syndrome【JAZP-PCS-102】	海外	参考	無
5.3.3.5-2	Population PK analysis of CPX-351 (liposomal cytarabine and daunorubicin) in children, adolescents and young adults with recurrent or refractory hematologic malignancies (Protocol AAML1421 and CPX-MA-1201) 【JAZP-PMX-CPX351-1032_PPK】	海外	評価	有
5.3.3.5-3	Modeling and simulation report：Population PK analysis of NS-87 in Japanese adult patients and exposure-response analysis of NS-87 in virtual Japanese pediatric patients 【NISH-PMX-CPX351-2924】	国内	評価	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号又は報告書番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.4.2-1	An open label phase 2 pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of the potential for QTc prolongation following first induction treatment with CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in acute leukemias and MDS patients 【CLTR0310-206】	海外	評価	有
5.3.4.2-2	Exposure-response report: CPX-351 (cytarabine, daunorubicin) liposome for injection	海外	参考	無
5.3.4.2-3	Exposure-response analysis of CPX-351 (liposomal cytarabine and daunorubicin) in children, adolescents and young adults with recurrent or refractory hematologic malignancies (Protocol AAML1421 and CPX-MA-1201)【JAZP-PMX-CPX351-1032_ER】	海外	参考	無
5.3.4.2-4	Monte Carlo simulations to support dosing of CPX-351 in pediatric patients with newly diagnosed therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC)【JAZP-PMX-CPX351-2171_SIM】	海外	参考	無
5.3.3.5-3参照	Modeling and simulation report：Population PK analysis of NS-87 in Japanese adult patients and exposure-response analysis of NS-87 in virtual Japanese pediatric patients 【NISH-PMX-CPX351-2924】	国内	評価	有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.1-1	Phase III, multicenter, randomized, trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus cytarabine and daunorubicin in patients 60 -75 years of age with untreated high risk (secondary) AML【CLTR0310-301】	海外	評価	有
5.3.5.1-2	Phase 2b, multicenter, randomized, open-label trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus cytarabine and daunorubicin in patients with untreated AML 60-75 years of age 【CLTR0308-204】	海外	評価	有
5.3.5.1-3	A phase IIB, multicenter, randomized, open-label trial of CPX-351 (cytarabine, daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adult patients ≤ 65 years old with acute myeloid leukemia in first relapse following an initial complete remission > 1 month duration【CLTR0308-205】	海外	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-1	高リスク急性骨髄性白血病患者を対象としたNS-87の臨床第I/II相試験【NS87-P1-2】	国内	評価	有
5.3.5.2-2	A phase 1 pilot study of CPX-351 for children, adolescent and young adults with recurrent or refractory hematologic malignancies 【CPX-MA-1201】	海外	評価	有
5.3.5.2-3	A phase 1/2 study of CPX-351 (NSC#775341; IND#129443) alone followed by fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for children with relapsed acute myeloid leukemia (AML) 【AAML1421】	海外	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.3-1	申請用追加解析	国内	評価	有

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.6-1	Periodic benefit-risk evaluation report Vyxeos (daunorubicin and cytarabine) version 6	海外	参考	無
5.3.6-2	Periodic benefit-risk evaluation report Vyxeos (daunorubicin and cytarabine) version 7	海外	参考	無
5.3.6-3	Periodic benefit-risk evaluation report Vyxeos (daunorubicin and cytarabine) version 8	海外	参考	無

5.3.7 患者データ表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	–	–	–
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表	–	–	–
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	–	–	–
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	–	–	–
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	–	–	–

5.4 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
5.4-1	Silverman LR. Section 36, Neoplasms of the hematopoietic system. Chapter 123 Myelodysplastic syndrome. In:Holland JF, Frei E, Bast RC, et al, editors. Holland-Frei Cancer Medicine. 5th ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2000. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20929/
5.4-2	Arber DA, Porwit A, Brunning RD, Le Beau MM, Orazi A, Greenberg PL, et al. Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes. Vardiman JW, Matutes E, Arber DA, Baumann I, Brunning RD, Kvasnicka HM, et al. Therapy-related myeloid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. World Health Organization; 2017. p. 150-155.
5.4-3	厚生労働省患者調査, 総患者数, 傷病基本分類別, 閲覧（報告書非掲載表）. 第119表. 令和2年. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166814&stat_infid=000032212145&tclass5val=0
5.4-4	厚生労働省患者調査, 総患者数, 性・年齢階級（5歳）×傷病中分類別, 閲覧（報告書非掲載表）. 第118表. 令和2年. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166814&stat_infid=000032212144&tclass5val=0
5.4-5	脇田 充史. 高齢者急性骨髄性白血病の特徴. 日本臨床. 2009;67:1997-2002.
5.4-6	National Cancer Institute, Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute myeloid leukemia (AML). Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html
5.4-7	Yanada M, Suzuki M, Kawashima K, Kiyoi H, Kinoshita T, Emi N, et al. Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. Eur J Haematol. 2005;74:418-23.
5.4-8	診療ガイドライン委員会. 第2章 急性骨髄性白血病AML. In: 一般社団法人 日本小児血液・がん学会. editors. 小児白血病・リンパ腫 診療ガイドライン2016年版. 金原出版; 2016. p. 37-54.
5.4-9	Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, et al. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010) : based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. Int J Hematol. 2013;98:74-88.
5.4-10	Age-adjusted and age-specific SEER cancer incidence rates (2014-2018), National Cancer Institute, SEER cancer stasistics review 1975-2018.
5.4-11	日本小児血液・がん学会 疾患登録 2021年診断症例集計. 学術・調査委員会. 20歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究. Available from: https://www.jspho.org/pdf/2021.pdf
5.4-12	清井仁, 大竹茂樹, 前田嘉信, 山内高弘, 山口博樹. I 白血病 1 急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）. In: 一般社団法人 日本血液学会. editors. 造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版. 金原出版; 2020.
5.4-13	Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006;107:3481-5.
5.4-14	Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Cancer. 2006;106:1090-8.
5.4-15	Granfeldt Østgard LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. J Clin Oncol. 2015;33:3641-9.
5.4-16	Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Seo K, Ma L, Merker JD, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. Blood. 2009;113:1906-8.
5.4-17	Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood. 2011;117:2137-45.
5.4-18	Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. J Clin Oncol. 2009;27:4007-13.

5.4-19	Gibson BES, Wheatley K, Hann IM, Stevens RF, Webb D, Hills RK, et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. Leukemia, 2005;19:2130-8.
5.4-20	Aguilera DG, Vaklavas C, Tsimberidou AM, Wen S, Medeiros LJ, Corey SJ. Pediatric therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. The MD Anderson Cancer Center Experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2009;31:803-11.
5.4-21	Kinoshita A, Miyachi H, Matsushita H, Yabe M, Taki T, Watanabe T, et al. Acute myeloid leukaemia with myelodysplastic features in children: a report of Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. Br J Haematol. 2014;167:80-6.
5.4-22	Imamura T, Taga T, Takagi M, Kawasaki H, Koh K, Taki T, et al. Nationwide survey of therapy-related leukemia in childhood in Japan. Int J Hematol. 2018;108:91-7.
5.4-23	Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129:424-47.
5.4-24	Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. Nat Rev Clin Oncol. 2012;9:579-90.
5.4-25	National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Acute myeloid leukemia. ver.3. 2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
5.4-26	Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood. 2012;120:3187-205.
5.4-27	Cho HW, Choi YB, Yi ES, Lee JW, Sung KW, Koo HH, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in children and adolescents. Blood Res. 2016;51:242-8.
5.4-28	Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, Tallman MS, Kovacsovics TJ, Damon LE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. Blood 2014;123:3239-46.
5.4-29	Serdjebi C, Milano G, Ciccolini J. Role of cytidine deaminase in toxicity and efficacy of nucleosidic analogs. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11:665-72.
5.4-30	Bachur NR, Huffman DH. Daunorubicin metabolism: estimation of daunorubicin reductase. Br J Pharmacol. 1971;43:828-33.
5.4-31	ダウノマイシン静注用20 mg添付文書（2021年2月改訂版）
5.4-32	Barski OA, Tipparaju SM, Bhatnagar A. The aldo-keto reductase superfamily and its role in drug metabolism and detoxification. Drug Metab Rev. 2008;40:553-624.
5.4-33	Cytarabine injection [package insert]. Mylan Institutional LLC: Rockford, IL USA; September 2014.
5.4-34	Daunorubicin hydrochloride injection [package insert]. Bedford, OH USA; June 2013.
5.4-35	Krogh-Madsen M, Bender B, Jensen MK, Nielsen OJ, Friberg LE, Honoré PH, Population pharmacokinetics of cytarabine, etoposide, and daunorubicin in the treatment for acute myeloid leukemia. Cancer Chemother Pharmacol. 2012;69:1155-63.
5.4-36	Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. J Clin Oncol. 2010;28:1766-71.
5.4-37	一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター [database on the Internet]. 2019年度 全国調査報告書 図2 AML症例での生存曲線. Available from: http://www.jdchct.or.jp/data/report/2019/
5.4-38	Bloomfield CD, Estey E, Pleyer L, Schuh AC, Stein EM, Tallman MS, et al. Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? Blood Rev. 2018;32:416-25.
5.4-39	Chen X, Xie H, Wood BL, Walter RB, Pagel JM, Becker PS, et al. Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2015;33:1258-64.
5.4-40	キロサイド注20 mg、同注40 mg、同注60 mg、同注100 mg、同注200 mg添付文書（2023年5月改訂版）
5.4-41	Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129:424-47.

5.4-42	Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115:453-74.
5.4-43	Tardi P, Johnstone S, Harasym N, Xie S, Harasym T, Zisman N, et al. *In vivo* maintenance of synergistic cytarabine: daunorubicin ratios greatly enhances therapeutic efficacy. Leuk Res. 2009;33:129-39.
5.4-44	e-Stat [database on the Internet]. 国民健康・栄養調査 14 身長・体重の平均値及び標準偏差, 2018年次. Available from: https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003224177
5.4-45	Feldman EJ, Lancet JE, Kolitz JE, Ritchie EK, Roboz GJ, List AF, et al. First-in-man study of CPX-351: a liposomal carrier containing cytarabine and daunorubicin in a fixed 5:1 molar ratio for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2011;29:979-85.
5.4-46	Lin TL, Newell LF, Stuart RK, Michaelis LC, Rubenstein E, Pentikis HS, et al. A phase 2 study to assess the pharmacokinetics and pharmacodynamics of CPX‐351 and its effects on cardiac repolarization in patients with acute leukemias. Cancer Chemother Pharmacol. 2019;84:163-73.
5.4-47	Kaiafa GD, Saouli Z, Diamantidis MD, Kontoninas Z, Voulgaridou V, Raptaki M, et al. Copper levels in patients with hematological malignancies. Eur J Intern Med. 2012;23:738-41.
5.4-48	Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2018;36:2684-92.
5.4-49	Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8:e481-91.
5.4-50	Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol. 2000;18:3558-85.
5.4-51	Cortes JE, Goldberg SL, Feldman EJ, Rizzeri DA, Hogge DE, Larson M, et al. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine : daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. Cancer. 2015;121:234-42.
5.4-52	Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et.al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2015;33:3199-212.
5.4-53	Cooper TM, Absalon MJ, Alonzo TA, Gerbing RB, Leger KJ, Hirsch BA, et al. Phase I/II study of CPX-351 followed by fludarabine, cytarabine and granulocyte-colony stimulating factor for children with relapsed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2020;38:2170-7.
5.4-54	日本小児血液・がん学会 疾患登録 2018年診断症例集計. 学術・調査委員会. 20歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究. Available from: https://www.jspho.org/pdf/2018.pdf?20220714
5.4-55	日本小児血液・がん学会 疾患登録 2019年診断症例集計. 学術・調査委員会. 20歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究. Available from: https://www.jspho.org/pdf/2019.pdf?20220714
5.4-56	日本小児血液・がん学会 疾患登録 2020年診断症例集計. 学術・調査委員会. 20歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究. Available from: https://www.jspho.org/pdf/2020.pdf?20220714
5.4-57	Tarlock K, et al. Acute Myelogenous Leukemia.in Children In: Wintrobe's Clinical Hematology 14th Edition. Wolters Kluwer; 2018. p.1656-78. (Chapter 78)