2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 4
2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面 4
2.5.1.3 申請医薬品の試験を行った科学的背景 7
2.5.1.4 臨床開発計画 8
2.5.1.5 規制当局によるガイダンスや助言 12
2.5.1.6 臨床データパッケージ 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.2.1 市販予定製剤と治験用製剤の相違 15
2.5.2.2 生体試料分析法 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 薬物動態学的特性 16
2.5.3.2 日本人と外国人の薬物動態の類似性 17
2.5.3.3 特別な患者集団における薬物動態 17
2.5.3.4 曝露-反応解析 18
2.5.3.5 心再分極に及ぼす影響 19
2.5.4 有効性の概括評価 20
2.5.4.1 対象となった患者集団の特性 20
2.5.4.2 試験デザイン 21
2.5.4.3 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点 23
2.5.4.4 有効性の主要な結果 24
2.5.4.5 部分集団解析 28
2.5.4.6 観察された効果の臨床的意義 30
2.5.4.7 小児患者における有効性 31
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害事象 32
2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法 32
2.5.5.3 動物における毒性学的情報 32
2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度 33
2.5.5.5 有害事象 34
2.5.5.6 各試験結果の類似性及び相違点 39
2.5.5.7 部分集団における有害事象発現率の差異 39
2.5.5.8 投与量、投与期間と有害事象 40
2.5.5.9 長期投与時の安全性 41
2.5.5.10 有害事象の予防、軽減、管理方法 41
2.5.5.11 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用 41
2.5.5.12 世界における市販後使用経験 42
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 43
2.5.6.1 治療の背景 43
2.5.6.2 ベネフィット 44
2.5.6.3 リスク 47
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 50
2.5.7 参考文献 52

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ性白血病
AML	acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
AML-DS	AML associated with Down syndrome：ダウン症候群に合併した急性骨髄性白血病
AML-MRC	AML with myelodysplasia-related changes：骨髄異形成関連の変化を伴う急性骨髄性白血病
APL	acute promyelocytic leukemia：急性前骨髄球性白血病
AraC	cytarabine：シタラビン
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}24hr}$：0 時点から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}48hr}$：0 時点から 48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{tau}：投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積
BSA	body surface area：体表面積
CI	confidence interval：信頼区間
CL	total body clearance：全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CMML	chronic myelomonocytic leukemia：慢性骨髄単球性白血病
CNS	central nervous system：中枢神経系
CR	complete remission：完全寛解
CrCL	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CRi	complete remission with incomplete blood count recovery：血球数の回復が不完全な完全寛解
CRp	complete remission with partial recovery of platelet count：血小板数の回復が不完全な完全寛解
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
DNR	daunorubicin：ダウノルビシン
ECOG	Eastern Cooparative Oncology Group：米国東部臨床腫瘍研究グループ
EFS	event-free survival：無イベント生存期間
E-R	exposure-response：曝露-反応
FLAG	フルダラビン/AraC/ G-CSF
G-CSF	granulocyte-colony-stimulating factor：顆粒球コロニー形成刺激因子
HMA	hypomethylating agent：低メチル化薬
HSCT	hematopoietic stem cell transplant：造血幹細胞移植
IDA	idarubicin：イダルビシン
ITT	intent to treat：治療企図
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MDS	myelodysplastic syndromes：骨髄異形成症候群
MEC	ミトキサントロン/エトポシド/AraC
MLFS	morphologic leukemia-free state：形態学的無白血病状態
MPN	myeloproliferative neoplasm：骨髄増殖性腫瘍

MUGA	multiple-gated acquisition (scan)：マルチゲート（スキャン）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network：全米を代表するがんセンターで結成されたガイドライン策定組織
OS	overall survival：全生存期間
PK	pharmacokinetics：薬物動態
Population PK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PS	performance status：全身状態
QOL	quality of life：生活の質
QTcF	corrected QT according to Fridericia：Fridericia 補正 QT 間隔
RFS	relapse free survival：無再発生存期間
$t_{1/2}$	half-life：半減期
t-AML	therapy-related AML：治療関連 AML
V_d	volume of distribution：分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

NS-87（以下、本剤）は、白血病治療剤であるシタラビン（AraC）とダウノルビシン（DNR）を、抗腫瘍作用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。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、5 : 1 のモル比を長時間維持し、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。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.2.1 疾患概念及び診断

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る。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る。主な臨床症状として、正常白血球の減少による感染症、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、凝固障害などが認められ、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。小児 AML においても成人と同様に、骨髄における白血病細胞の異常増殖が病態の中心であり、それにより正常造血が抑制され、貧血や出血傾向、感染症状等、概ね成人 AML と共通した臨床症状を呈する。

AML は、発症様式として、原発性（*de novo*）と二次性［骨髄異形成症候群（MDS）等の血液疾患から移行、細胞傷害性化学療法等の治療により発症］があり、一部の MDS 患者は AML に移行することが知られているが、MDS から移行した AML は既存治療に難治性であることが多い [1)]。

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 [2)]（表 2.5.1.2.1-1）によって病型分類される。二次性に発症する AML は、WHO 分類で「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」が該当するが、これらの AML は他の AML と比べて予後が悪いため、本申請において「高リスク AML」と定義した（2.5.1.2.3 項参照）。

表 2.5.1.2.1-1 AML の WHO 分類（2017 年版）[2)]

1. 反復遺伝子異常を有する AML
2. 骨髄異形成関連の変化を伴う AML
   多血球系に異形成を有する AML
   MDS 又は MDS/MPN から移行した AML
   MDS に関連した染色体異常を有する AML
3. 治療に関連した骨髄性腫瘍
4. 分類不能の AML
   a. 最小分化型 AML
   b. 未分化型 AML
   c. 分化型 AML
   d. 急性骨髄単球性白血病
   e. 急性単芽球性及び単球性白血病
   f. 純赤芽球性白血病
   g. 急性巨核芽球性白血病
   h. 急性好塩基球性白血病
   i. 骨髄線維化を伴う急性汎骨髄症
5. 骨髄肉腫
6. ダウン症候群関連骨髄増殖症

MDS：骨髄異形成症候群、MPN：骨髄増殖性腫瘍

2.5.1.2.2 疫学

国内における AML 患者数は、厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室の患者調査 2020 年集計において約 11,000 人と報告されている [3)]。白血病全体では 59,000 人と報告されており、年齢と共に増加傾向で、65 歳以上は 30,000 人と半数以上を占めていた [4)]。日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）が行った白血病調査（1991～1992 年）においても、AML は高齢者の罹患率が高く、AML の発生数のピークは 60～70 歳代であり、65 歳以上の患者が過半数を占めていた [5)]。なお、これらの傾向は海外の調査においても同様であった [6)]。

成人 AML のうち高リスク AML の割合は、国内において AML-MRC が 29%、治療関連 AML（t-AML）が 13%と報告されており [7)]、海外における割合も同様（それぞれ 24～35%及び 10～20%）である [2)]。

一方、小児 AML の国内新規患者数は、小児白血病・リンパ腫ガイドライン 2016 年版 [8)]によると、年間約 180 例前後とされている。小児 AML は、小児特有の AML である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）及びそれ以外の AML の 3 病型に大別される [8)]。小児 AML 全体の罹患率は、0 歳児で最も高く、次いで AML-DS が多く発症する 1～4 歳児で高いことが報告されており [9)]、本傾向は米国においても同様であった [10)]。なお、日本小児血液・がん学会の疾患登録において、2018 年から 2021 年に診断された 20 歳未満の AML 及び関連腫瘍患者は年間 200 例前後で推移していた [43, 44, 45, 11)]。そのうち、AML-MRC 及び t-AML/MDS の 2018 年から 2021 年にかけての年間症例数はそれぞれ、2 例、5 例、4 例、0 例（AML-MRC）及び 2 例、2 例、0 例、3 例（t-AML/MDS）であり [43, 44, 45, 11)]、20 歳未満の AML-MRC 及び t-AML/MDS 症例数はそれぞれ年間 5 例以下であることが推定される。

2.5.1.2.3 予後

成人 AML 患者の予後は、治療後の転帰を予測する種々の予後因子により予後良好群、中間群及び不良群の 3 種類に区別される [12)]。そのうち予後不良群の AML は、複数の予後不良要因（白血病細胞側要因及び患者側要因）を併せ持つことが知られている [13, 14)]。白血病細胞側要因としては、予後不良の細胞遺伝学的異常や先行する血液疾患、t-AML 等があり、これらの因子により治療に

対する腫瘍の感受性が低下するため、寛解が得られにくく、寛解に達したとしても早期に再発しやすい。患者側要因としては、高齢、合併症及び Performance Status（PS）不良等があり、これらの因子は、患者の全身状態に関連し、強力化学療法や造血幹細胞移植（HSCT）に対する効果を低下させたり、耐性を生じさせたりする要因となる。

高リスク AML（AML-MRC 及び t-AML）は、予後不良の細胞遺伝学的異常を有する割合が高く、また高齢患者が多いため先行する疾患や合併症が多いことから、予後不良群に分類されることが多く、他の AML に比べて予後は不良である [15, 16, 17]。

一方、小児 AML においては、AML 全体の予後は比較的良好であるが、成人と同様、AML-MRC の一部が含まれる細胞遺伝学的リスク不良群の 5 年全生存率は 47～57%と低く、中間/良好リスク群の 72～87%と比較して明らかに予後不良である [18, 19]。また、小児においても高リスク AML 患者の予後は不良であり [20, 21, 22]、小児 AML-MRC の 3 年間無増悪生存率は 37.1%、小児 t-AML の 5 年全生存率は 54.9%と報告されている [21, 22]。

2.5.1.2.4 治療の現状

AML 患者の生存期間を延長させる唯一の手段は、白血病細胞を根絶させることと考えられており、通常は完全寛解（CR）を目指した強力な寛解導入療法が行われる。また、CR に到達したとしても、白血病細胞が完全に消失したとはみなされず、再発を予防するために地固め療法や HSCT が行われる。しかし、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、多くの患者は、CR に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 を受けることができない場合も多い [23, 24]。したがって、治療目標としては、強力化学療法を用いて CR に到達させるとともに、HSCT によって根治する可能性を高めるために、患者の全身状態を良好に維持することも重要となる。

造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版補訂版）[12] 及び National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（2022 年 ver.3）[25] において、若年及び高齢者 AML に対する治療体系は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用いた併用療法（7+3 療法）であり、通常は、AraC（100～200 mg/m^2/day）を Day 1～7 に持続点滴静注し、DNR（40～90 mg/m^2/day）あるいはイダルビシン（IDA）（12 mg/m^2/day）を Day 1～3 に静脈内投与する。ただし、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 [14]。なお、NCCN ガイドラインでは、強力化学療法が適応とならない患者に対しては、ベネトクラクスと低メチル化薬（HMA）の併用療法やゲムツズマブオゾガマイシン、glasdegib（日本未承認）等の治療薬が推奨されている [25]。

高リスク AML においても、治療方針は同様であるが、他の AML と比較して 7+3 療法の有効性は低く、予後は不良である [2]。7+3 療法以外では、HMA や少量 AraC、輸血等の支持療法が実施されるが、高い有効性が得られる治療方法はなく、治療選択肢は限られている。

小児白血病・リンパ腫ガイドライン 2016 年版[8]の診療アルゴリズムによると、小児 AML の治療は AML-DS、APL 及び *de novo* AML の 3 病型で異なった治療が行われる。なお、これらは海外でも同様である[26]。国内外のガイドラインや教科書[8, 26, 46]（表 2.5.1.2.4-1）によると、小児の *de novo* 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。寛解到達後には、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[26]。

小児の高リスク AML においても、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による併用療法である。ただし成人と同様に、寛解率は、他の AML と比較して低いことが知られており[20, 21]、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 の適応となる。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[22, 27]、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、日本では、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、治療選択肢は限られており、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。

表 2.5.1.2.4 -1　国内外のガイドライン等における小児 AML の標準的治療

小児白血病・リンパ腫ガイドライン 2016 年版[8]	
	CQ2：小児 AML の標準的寛解導入療法は何か 推奨：de novo AML の寛解導入療法としてシタラビン持続静注とアントラサイクリンの併用を基本とした化学療法を用いる。
Wintrobe's Clinical Hematology_chapter78 - Children[46]	
	Despite some differences in their approaches, most pediatric cooperative groups share a common treatment strategy based on anthracyclines and cytarabine and risk stratified use of HSCT.
Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel.[26]	
	Treatment of childhood AML requires an intensive anthracycline- and cytarabine-based therapy using at least 4 or 5 courses.

2.5.1.3　申請医薬品の試験を行った科学的背景

本剤は、抗腫瘍作用を発揮するのに最適な 5：1 のモル比で AraC と DNR を配合したリポソーム製剤である。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 時間にわたり維持し、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。

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（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 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、開発に着手することとした。

また、Jazz 社は本剤の小児開発に関して、成人及び小児対象の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。

なお、本剤は国内において、2022 年 5 月に AML 治療剤として希少疾病用医薬品に指定されている［指定番号（R4 薬）第 540 号］。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 成人における海外開発

本剤は、成人を対象として、Jazz 社により表 2.5.1.4.1-1 に示す 6 つの海外臨床試験が実施され、成人の高リスク AML 患者に対する有効性及び安全性が確認された。

表 2.5.1.4.1-1 海外臨床試験概要（成人における開発）

試験番号	概要
CLTR0305-101	進行性造血器腫瘍患者を対象とした本剤の第 I 相試験
CPX351-102	中等度又は重度の腎機能障害を伴う成人造血器腫瘍患者を対象に本剤の薬物動態及び安全性を検討する第 I 相試験
CLTR0308-204	60～75 歳の未治療 AML 患者を対象に本剤と 7+3 療法を比較する後期第 II 相多施設共同ランダム化オープンラベル比較試験
CLTR0308-205	初回寛解後に再発を来した 65 歳以下の成人 AML 患者を対象に本剤と強力救援療法を比較する後期第 II 相多施設共同ランダム化オープンラベル比較試験
CLTR0310-206	急性白血病及び MDS の患者を対象に本剤による初回寛解導入療法後の QTc 間隔延長の可能性を検討する第 II 相オープンラベル薬物動態・薬力学試験
CLTR0310-301	60～75 歳の未治療高リスク AML 患者を対象に本剤と 7+3 療法を比較する第 III 相多施設共同ランダム化オープンラベル比較試験

成人の AML 患者における有効性を最初に評価した臨床試験は CLTR0308-204 試験であった。

CLTR0308-204 試験は、60～75 歳の未治療 AML 患者を対象に、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である。予定被験者数は 120 例であり、本剤群と 7+3 療法群に 2：1 の比でランダム割付された。本剤群では、寛解導入療法 1 サイクルとして Day 1、3、5 に本剤 100 units/m^2 を 90 分以上かけて点滴静注し、寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法（最大 2 サイクル）では同じ用法・用量で Day 1、3 に投与した。7+3 療法群では、寛解導入療法 1 サイクルとして、Day 1～7 に AraC

100 mg/m^2 を持続点滴静注し、Day 1～3 に DNR 45 mg/m^2 又は 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与した。寛解導入療法 2 サイクルでは、Day 1～5 に AraC 100 mg/m^2 を持続点滴静注し、Day 1、2 に DNR 45 mg/m^2 又は 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与した。地固め療法では、治験責任医師が以下の療法から、適切な地固め療法を選択した。

・AraC 100～200 mg/m^2 を 5～7 日間持続点滴静注［+アントラサイクリン系薬剤（IDA 又は DNR）静脈内投与］
・AraC 1.0～1.5 g/m^2 を 4～6 日間点滴静注

有効性の主要評価項目は CR 率であり、副次評価項目として 1 年生存率、寛解持続期間及び無イベント生存期間（EFS）等が設定された。

投与された 126 例を対象に事後解析にて本剤と 7+3 療法を比較した結果、OS 中央値は本剤群で 14.7 ヵ月、7+3 療法群で 12.9 ヵ月であり、OS について統計学的に有意な延長は認められなかった（P=0.61、Log rank 検定）[28]。しかしながら、二次性 AML（高リスク AML）患者 52 例を対象に部分集団解析を行ったところ、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）[28]。

以上より、CLTR0308-204 試験成績に基づき、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。

CLTR0310-301 試験は、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である。本試験は治療期と追跡期の 2 期から成り、追跡期は、寛解導入療法又は地固め療法の最終サイクル終了 30 日後から死亡又はランダム化の 5 年後までとした。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。

治療期において、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 を 90 分間点滴静注した。地固め療法では、本剤を 65 units/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 Day 1～7 に AraC 100 mg/m^2 を持続点滴静注し、Day 1～3 に DNR 60 mg/m^2 を静脈内投与した。寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法では、AraC の投与日を Day 1～5、DNR の投与日を Day 1、2 とし、寛解導入療法と同じ用法・用量で投与した。

有効性の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、CLTR0308-204 試験と並行して、18～65 歳の初回 CR 後再発 AML 患者を対象に本剤群と救援療法群を比較した CLTR0308-205 試験が実施された。第 II 相多施設共同ランダム化オープンラベル比較試験であり、126 例が本剤群と救援療法群に 2：1 にランダム割付された。本剤群では、寛解導入療法 1 サイクルとして Day 1、3、5 に本剤 100 units/m^2 を 90 分間点滴静注し、寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法（最大 2 サイクル）では同じ用法・用量で Day 1、3 に投与

した。救援療法群の用法・用量は、寛解導入療法及び地固め療法として、治験責任医師が既報のレジメンから選択した救援療法［例：高用量 AraC、7+3 療法又は MEC 療法（ミトキサントロン+エトポシド+AraC）等］を各治験実施医療機関の診療方針に従い実施した。

主要評価項目は 1 年生存率とし、ランダム化から 1 年時点で生存している被験者の割合を群ごとに評価した。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（P=0.4256、両側 Fisher の直接確率検定）。

2.5.1.4.2 成人における国内開発

国内では、CLTR0310-301 試験において本剤の高リスク AML に対する有効性が検証されたことを受け、日本新薬株式会社が、日本人の高リスク AML 患者を対象に本剤の PK、安全性及び有効性を検討する第 I/II 相試験（NS87-P1-2 試験）を実施した。対象患者等、具体的な試験計画は、CLTR0310-301 試験を参考に設定した。

第 I 相パートでは 6 例に対して本剤を投与し、日本人における PK 及び安全性が検討された。第 I 相パートに登録された 6 例において用量制限毒性（DLT）が認められなかったことから、第 II 相パートが開始され、41 例に本剤が投与され、有効性及び安全性が検討された。本試験の主要評価項目は、寛解導入療法後の寛解率［CR+血球数の回復が不完全な CR（CRi）］と設定された。

2.5.1.2 項に示したとおり、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。したがって 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た。

日本新薬株式会社は、NS87-P1-2 試験の結果を踏まえ、以下の点から本剤は、日本人の高リスク AML 患者に対する治療薬として期待できると判断し、高リスク AML を効能・効果とする国内承認申請を計画した。

- CLTR0310-301 試験において、対照群と比較して本剤群で OS の延長が検証されたこと。
- CLTR0310-301 試験と同様の患者集団を対象とした NS87-P1-2 試験において、日本人と外国人で本剤の PK において明確な違いは認められず、CLTR0310-301 試験と同等以上の有効性及び安全性が確認されたこと。

2.5.1.4.3 小児における開発

小児に関しては、海外の臨床研究グループにより、2 つの臨床試験（CPX-MA-1201 試験及び AAML1421 試験）が実施された（表 2.5.1.4.3-1）。

表 2.5.1.4.3-1 海外臨床試験概要（小児における開発）

試験番号	概要
CPX-MA-1201	小児及び若年成人の再発又は難治性造血器腫瘍患者を対象とした本剤の第 I 相試験 （試験実施者：Cincinnati Children's Hospital and Medical Center；米国）
AAML1421	小児及び若年成人の再発 AML 患者を対象に本剤を投与した後、フルダラビン、シタラビン及び G-CSF（FLAG 療法）を投与した第 I/II 相試験 （試験実施者：Children's Oncology Group；米国）

CPX-MA-1201 試験は、小児及び若年成人の再発又は難治性造血器腫瘍患者を対象に本剤の PK、安全性及び忍容性を検討した試験である。本試験は用量探索期と維持期から構成され、用量探索期では、初回再発又は標準的な寛解導入療法に抵抗性を示した 1～21 歳の被験者を対象に本剤の安全性及び耐用量の検討を行った。本試験の用法・用量は、用量探索期において、用量レベル 1 として本剤 100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注し、用量レベル 2 では、投与量を 134 units/m^2 に増量し同様のスケジュールで投与を行った。用量探索期終了後は、維持期として、3～18 例の 1～30 歳の被験者を登録し、さらなる安全性及び忍容性の評価を行うとともに、用量探索期で決定した用量における全寛解率［CR+血小板数の回復が不完全な CR（CRp）+CRi］を評価した。本試験の主目的は、小児及び若年（30 歳まで）患者における本剤の安全性の検討、耐用量の決定、PK の検討及び今後実施予定の初発若年患者における推奨用量の検討であった。

AAML1421 試験は、小児及び若年成人の再発又は難治性 AML 患者を対象に本剤の推奨用量及び毒性を検討した後、小児及び若年成人の初回再発 AML 患者における寛解率を検討した試験である。本試験では、本剤を投与した後、FLAG 療法としてフルダラビン、AraC 及び顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）を投与した。用量探索期では修正 Rolling-6 デザインが用いられ、用量レベル 1 において本剤 135 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注後、忍容性がないと判断された場合は 100 units/m^2 へ減量するデザインであったが、減量は行われなかった。有効性評価期では、2 サイクル［1 サイクル目：本剤（用量探索期で決定した用量）、2 サイクル目：FLAG 療法］終了後の全寛解率（CR+CRp）を評価した。

Jazz 社は、小児を対象としたこれら 2 試験の成績を踏まえ、成人及び小児の PK データを用いた Population PK 解析で年齢による曝露量への影響がないことを示し、成人の E-R 解析にて構築したモデルを用いて仮想小児高リスク AML 集団の有効性を予測することで、小児においても成人と同様に曝露量に応じた有効性が得られることを示した。これらのデータを基に、2020 年 10 月、Jazz 社は米国において製造販売承認申請を行い、2021 年 3 月、1 歳以上の小児の高リスク AML を適応とした承認を取得した。

日本新薬株式会社は、海外小児を対象とした 2 試験を国内の臨床データパッケージに追加し、以下の点を示すことにより、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 を追加することを計画した。

- 日本人 PK データを含む Population PK 解析を実施し、年齢及び人種による曝露量への大きな影響がないこと。
- ICH E11（R1）「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」の補遺（平成 29 年 12 月 27 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）5.1.1 及び 5.1.2 項に基づき、海外と同様の E-R 解析モデルを用いて、仮想日本人小児高リスク AML 集団における本剤の有効性を予測し、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。

2.5.1.5 規制当局によるガイダンスや助言

本承認申請に関して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（[redacted]、[redacted]）及び[redacted]相談（[redacted]）を実施した。

2.5.1.5.1 [redacted]相談（[redacted]：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]開始に先立ち、[redacted]相談を実施し、[redacted]に関連する以下の助言を得た。

- [redacted]において、[redacted]することは受け入れ可能と考える。また、[redacted]において[redacted]として、[redacted]することは受入れ可能と考える。
- [redacted]が認められない場合には、[redacted]に、[redacted]することは受入れ可能と考える。
- [redacted]を、[redacted]における[redacted]と設定することは受入れ可能と考える。
- [redacted]の考え方に基づき[redacted]することについては、受入れ可能と考える。
- [redacted]に[redacted]ことについては、[redacted]では[redacted]いること、また、[redacted]において[redacted]は、[redacted]こと等を考慮すると、[redacted]と考える。
- 相談者の提示する[redacted]をもって、[redacted]を行える可能性はあると考える。
- [redacted]とすることについて、受入れ可能であるものの、以下の内容についても含める必要がある。
  - [redacted]（[redacted]）
  - [redacted]
  - [redacted]

2.5.1.5.2 [redacted]相談（[redacted]：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]を受け、[redacted]相談を実施し、[redacted]に関連する以下の助言を得た。

- [redacted]における[redacted]に[redacted]を[redacted]をもって、[redacted]を行える可能性はあると考える。
- [redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]に、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]をもって、[redacted]を行える可能性はあると考える。

2.5.1.5.3 [redacted]相談（[redacted]：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]及び[redacted]に関連し、[redacted]相談を実施し、以下の助言を得た。

- [redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]とした[redacted]をもって、[redacted]を行える可能性はあると考える。
- [redacted]及び[redacted]を除いた[redacted]、[redacted]並びに[redacted]とすることについて、[redacted]及び[redacted]は、[redacted]にあたり、[redacted]となることから、[redacted]する必要があると考える。

2.5.1.6 臨床データパッケージ

本承認申請で評価資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1.6-1 に示す。

本承認申請では、成人を対象とした NS87-P1-2 試験（以下「P1-2 試験」）、CLTR0305-101 試験（以下「101 試験」）、CPX351-102 試験（以下「102 試験」）、CLTR0308-204 試験（以下「204 試験」）、CLTR0308-205 試験（以下「205 試験」）、CLTR0310-206 試験（以下「206 試験」）及び CLTR0310-301 試験（以下「301 試験」）、並びに小児を対象とした CPX-MA-1201 試験（以下「1201 試験」）及び AAML1421 試験（以下「1421 試験」）の計 9 試験を評価資料とした。

表 2.5.1.6-1 臨床試験（評価資料）の一覧

地域	試験番号	試験デザイン	対象	主目的
国内	NS87-P1-2	第 I/II 相 オープンラベル、単群	60～75 歳の未治療高リスク AML	薬物動態、安全性、 有効性（CR+CRi 率）
海外	CLTR0305-101	第 I 相 オープンラベル、単群	再発、進行性造血器腫瘍	薬物動態、安全性
海外	CPX351-102	第 I 相 オープンラベル、単群	中等度又は重度の腎機能障害を伴う造血器腫瘍	薬物動態、安全性
海外	CLTR0308-204	第 II 相 オープンラベル、 ランダム化比較	60～75 歳の未治療 AML	有効性（CR 率）、 安全性
海外	CLTR0308-205	第 II 相 オープンラベル、 ランダム化比較	18～65 歳の初回再発 AML	有効性（1 年生存率）
海外	CLTR0310-206	第 II 相 オープンラベル、単群	18～80 歳の急性白血病/MDS	QTcF への影響
海外	CLTR0310-301	第 III 相 オープンラベル、 ランダム化比較	60～75 歳の未治療高リスク AML	有効性（OS）
海外	CPX-MA-1201	第 I 相 オープンラベル、単群	小児及び若年成人の再発又は難治性造血器腫瘍	薬物動態、安全性
海外	AAML1421	第 I/II 相 オープンラベル、単群	小児及び若年成人の再発又は難治性 AML	薬物動態、安全性、有効性（CR+CRp 率）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、AraC と DNR が 5 : 1 のモル比となるように配合したリポソーム注射剤の凍結乾燥製剤である。

2.5.2.1 市販予定製剤と治験用製剤の相違

海外の臨床試験では初期の 101 試験、204 試験及び 205 試験で液体製剤の凍結保存品（凍結製剤）を使用し、206 試験、301 試験、1201 試験、1421 試験及び 102 試験で凍結乾燥製剤を使用した。国内臨床試験の P1-2 試験では海外臨床試験と同じ凍結乾燥製剤を使用した。なお、凍結製剤と凍結乾燥製剤の薬物放出挙動は同等であった。

市販予定製剤は、治験薬と同じ凍結乾燥製剤で、1 バイアル中に 100 units［AraC 100 mg、DNR 塩酸塩 47 mg（DNR として 44 mg）］を含有する。

2.5.2.2 生体試料分析法

リポソーム製剤の血漿中濃度は、通常、総血漿中濃度、リポソーム外濃度及びリポソーム内濃度で示される。本申請で PK を評価した全ての試験において、AraC 及び DNR の総血漿中濃度を、血漿サンプルを酸性化してリポソームを破壊した後、液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS/MS）により測定した。206 試験では、AraC 及び DNR のリポソーム外濃度についても、血漿サンプルを限外ろ過してリポソームを除いた後、LC-MS/MS により測定した。リポソーム内濃度は、総血漿中濃度とリポソーム外濃度の差から算出した。

また、AraC 及び DNR の主要代謝物であるアラビノフラノシルウラシル（AraU）及びダウノルビシノールの血漿中濃度を 101 試験、102 試験及び 206 試験にて、AraC、DNR 及びぞれぞれの主要代謝物の尿中濃度を 206 試験にて LC-MS/MS により測定した。

さらに、本剤にはグルコン酸銅が含まれているため、血清中銅濃度を誘導結合プラズマ発光分析法（ICP-OES）により測定した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の PK は、成人患者を対象とした 101 試験、206 試験、301 試験及び P1-2 試験、並びに小児及び若年成人患者を対象とした 1201 試験及び 1421 試験の成績に基づき評価した。また、102 試験にて中等度及び重度の腎機能障害を伴う成人患者の PK、206 試験にて心再分極に及ぼす影響を評価した。

2.5.3.1 薬物動態学的特性

2.5.3.1.1 分布

日本人高リスク AML 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（P1-2 試験）において、本剤 100 units/m^2 の Day 5 投与後の総 AraC 及び総 DNR の分布容積（Vd）平均値は、それぞれ 6.23 L 及び 6.20 L（概ね 100 mL/kg）であり、本剤投与後にほとんどが血液中に分布すると考えられた。

また、急性白血病患者を対象とした海外第 II 相試験（206 試験）における本剤 100 units/m^2 の Day 1 投与後の総血漿中濃度とリポソーム外濃度の測定では、AraC 及び DNR の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（$AUC_{0\text{-}24hr}$ で AraC 約 2.7%、DNR 約 1.4%）、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。

2.5.3.1.2 代謝

本剤から放出された後、AraC は主に血漿や肝臓に高発現しているシチジンデアミナーゼにより AraU に代謝され [29]、DNR は小腸、大腸及び肝臓等、体内の様々な組織に発現するアルドーケト還元酵素とカルボニル還元酵素により、主として活性代謝物であるダウノルビシノールに代謝される [30, 31, 32]。

2.5.3.1.3 排泄

本剤投与後の AraC の主排泄経路は尿中排泄であり、DNR の主排泄経路は胆汁排泄を介した糞中排泄である。

急性白血病患者を対象とした海外第 II 相試験（206 試験）において、本剤 100 units/m^2 を Day 1、3、5 に、90 分間点滴静注した場合の Day 5 投与後 48 時間での平均尿中排泄率は、AraC 及び AraU で 1.11%及び 69.6%、DNR 及びダウノルビシノールで 3.19%及び 5.80%であった。

2.5.3.1.4 患者における薬物動態

成人の造血器腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験（101 試験）において、本剤 3～134 units/m^2 の漸増投与の結果、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。

成人の急性白血病患者を対象とした海外第 II 相試験（206 試験）において、本剤 100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した際の、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。

小児の造血器腫瘍患者を対象とした 1201 試験にて、本剤 100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した際の総 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 $t_{1/2}$ は成人と同程度であり（小児：AraC 29.4 hr、DNR 26.3 hr、成人 101 試験 101 units/m^2 投与時：AraC 36.9 hr、DNR 25.2 hr）、$t_{1/2}$ 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。本剤投与後の血漿中の総 AraC：総 DNR のモル比は、投与後少なくとも 24 時間は 5：1 に近い値を維持した。

AraC 及び DNR のそれぞれの非リポソーム製剤で報告されている PK パラメータは、AraC（V_d：138 L、CL：272 L/hr、$t_{1/2}$：1～3 hr）[33, 35]と DNR（V_d：1364 L、CL：129 L/hr、$t_{1/2}$：18.5 hr）[34, 35]で著しく異なっている。一方、本剤の PK パラメータは AraC 及び DNR で同程度であった（206 試験で V_d：AraC 7.11 L 及び DNR 6.64 L、CL：0.131 L/hr 及び 0.163 L/hr、$t_{1/2}$：40.4 hr 及び 31.5 hr）。

リポソーム外の AraC 及び DNR の理論上の最大比率は、本剤投与時と非リポソーム製剤投与時の全身クリアランス比から算出することが可能で、AraC について本剤の CL（0.131 L/hr）と非リポソーム製剤の CL（272 L/hr）の比から 0.05%、DNR について本剤の CL（0.163 L/hr）と非リポソーム製剤の CL（129 L/hr）の比から 0.13%と算出できる。したがって、本剤はヒトにおいて、AraC 及び DNR いずれも 99%以上がリポソーム内に封入されて全身循環していることが示唆された。

2.5.3.2 日本人と外国人の薬物動態の類似性

日本人成人高リスク AML 患者を対象とした P1-2 試験及び外国人急性白血病患者を対象とした 206 試験において、本剤 100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した際の、総 AraC、総 DNR 及び銅の PK パラメータを比較した（2.7.2.3.1 項参照）。

日本人における Day 5 投与後の AUC_{tau} 平均値（総 AraC：1430 μg·hr/mL、総 DNR：529 μg·hr/mL 及び銅：352 μg·hr/mL）は、外国人（それぞれ 1900 μg·hr/mL、637 μg·hr/mL 及び 383 μg·hr/mL）と、大きな差は認められなかった。また、日本人の Day 5 投与後の総 AraC 及び総 DNR の $t_{1/2}$ 平均値（32.8 hr 及び 28.7 hr）は、外国人（40.4 hr 及び 31.5 hr）と大きな差は認められなかった。一方、日本人の血中銅濃度がベースラインより高値となった時間（158 hr）は外国人（249 hr）と比較して短く、乖離が認められたが、最終採血ポイントの差異（P1-2 試験：216 hr、206 試験：384 hr）によるものと考えられた。以上より、日本人と外国人で本剤の PK に大きな違いはないことが示唆された。

2.5.3.3 特別な患者集団における薬物動態

2.5.3.3.1 母集団薬物動態解析

外国人成人患者及び外国人小児患者のデータを用いた Population PK 解析（2.7.2.3.6.2 項参照）において、内因性及び外因性の要因が本剤投与後の PK に及ぼす影響について共変量を検討した。

内因性要因としては、典型的な人口統計学的特性［体重、体表面積（BSA）、身長、年齢、性別及び人種］のほか、肝機能マーカー（ビリルビン、ビリルビンカテゴリー、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ）、腎

機能マーカー［クレアチニンクリアランス（CrCL）、血清クレアチニン、腎機能カテゴリー］及び白血球数、外因性要因は製剤及び臨床試験とした。年齢については、連続変数、年齢グループ［小児被験者（1～17 歳）及び成人被験者（18 歳以上）］及び年齢カテゴリー（1～5 歳、6～11 歳、12～17 歳及び 18 歳以上）について解析を行った。

種々の内因性及び外因性の共変量を評価した結果、BSA は AraC 及び DNR のいずれにおいても CL 及び中央コンパートメントの分布容積（Vc）の有意な共変量であったが、年齢を含む、それ以外の要因は有意な共変量ではなかった。したがって、BSA に基づいた本剤の投与量決定は小児患者にも適用でき、AraC 及び DNR の適切な曝露量を得ることができると考えられた。また、軽度及び中等度の腎機能障害並びにベースラインのビリルビンが 3 mg/dL までは、AraC 及び DNR の PK に重要な影響を与えないことが示唆された。

また、上記の Population PK 解析で構築したモデルに、日本人成人患者を対象とした P1-2 試験のデータを含めて、日本人成人患者と外国人成人患者に本剤を投与した際の AraC 及び DNR の PK パラメータに相違があるかを検討した（2.7.2.3.6.3 項参照）。その結果、人種は有意な共変量ではなかったことから、日本人患者に対しても BSA に基づいて本剤を 100 units/m^2 の用量で投与する妥当性が裏付けられた。

2.5.3.3.2 腎機能障害を伴う患者の薬物動態に対する影響

腎機能が正常な成人患者並びに中等度又は重度腎機能障害を伴う成人患者を対象とした海外第 I 相試験（102 試験）にて、中等度又は重度の腎機能障害を伴う成人患者の AraC 及び DNR の PK パラメータは、腎機能が正常な成人患者と比較して顕著な差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（2.7.2.3.4.5 (2)項参照）。

2.5.3.4 曝露-反応解析

2.5.3.4.1 累積投与量に基づく曝露-反応解析

AraC 及び DNR の累積投与量と臨床効果との関係を評価するため、成人高リスク AML 患者を対象とした海外第 III 相試験（301 試験）にて、有効性が得られた被験者（responder）の本剤及び 7+3 療法の AraC 及び DNR の累積投与量を比較する E-R 解析を実施した（2.7.2.3.7.2 (1)項参照）。

その結果、本剤の有効性（OS、CR 率及び CR+CRi 率）は、AraC 及び DNR の累積投与量と関連していた。また、responder の AraC 及び DNR の累積投与量平均値は 7+3 療法よりも本剤の方が少ないことが示された。

2.5.3.4.2 安全性の曝露-反応解析

外国人成人患者及び外国人小児患者のデータを用いて、好中球減少症及び発疹の発現率に対する AraC 及び DNR 曝露の影響を評価するため、ロジスティック回帰モデルを構築して E-R 解析を実施した（2.7.2.3.7.2 (2)項参照）。

その結果、曝露量が高いほど好中球減少症及び発疹の発現率が高いことが示された。なお、小児集団（1201 試験及び 1421 試験）では、AraC の C_{max} は好中球絶対数及び血小板数回復までの期間に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。安全性解析対象集団では、高曝露群ほど有害事象

発現率の増加傾向が認められた。しかし、小児被験者のみを評価した場合、有害事象発現率と曝露量との間に明らかな関連性は認められなかった。

2.5.3.4.3 仮想日本人小児患者での有効性予測

外国人成人高リスク AML 患者を対象とした第 III 相試験（301 試験）の成績から構築された仮想外国人小児高リスク AML 患者での有効性を予測するための E-R 最終モデルを用いて、仮想日本人小児高リスク AML 患者に本剤を 100 units/m^2 の用量で投与したときの有効性（OS、EFS、CR+CRi 率）を予測した（2.7.2.3.7.2 (3)項参照）。なお、AraC 及び DNR の曝露量は高度に相関しているため、本解析では、Population PK で予測した AraC の Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$ を曝露の指標とした。

その結果、仮想日本人小児患者（1～5 歳、6～11 歳、12～17 歳、各群 1000 例）における、OS の中央値はそれぞれ 293、297 及び 297 日、EFS の中央値はそれぞれ 86、87 及び 87 日、CR+CRi 率はそれぞれ 48.6%、48.9%及び 49.0%であった（P1-2 試験の日本人成人患者では OS : 8.58 ヵ月、EFS：4.67 ヵ月、CR+CRi 率 60.0%）。また、いずれの年齢群においても、Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$ の増加に応じて、OS 及び EFS が延長並びに CR+CRi 率が高くなる傾向が示された。

以上から、日本人小児高リスク AML 患者に本剤を成人と同じ 100 units/m^2 の用量で投与した時、日本人成人高リスク AML 患者と同様の臨床有効性が得られると予測された。

2.5.3.5 心再分極に及ぼす影響

外国人急性白血病患者を対象とした第 II 相試験（206 試験）にて、本剤が心再分極に及ぼす影響を検討した（2.7.2.3.7.1 項参照）。

その結果、測定期間全体において Fridericia 補正 QTc（QTcF）に大きな変化はなかった。また、QTcF 変化のカテゴリー分析において、本剤投与後に QTcF の変化が 60 msec 以上、QTcF 値が 500 msec を超える被験者はいなかった。総 AraC、総 DNR、リポソーム外 AraC、リポソーム外 DNR、AraU 又はダウノルビシノールの血漿中濃度と QTc のベースラインからの変化量の関係について、線形混合モデルを用いて検討した結果、回帰直線の傾きは、統計学的に有意ではなく、QTc の変化に濃度影響がなかったことが示唆された。

以上の結果より、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いと評価した。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性は、成人を対象とした国内第 I/II 相試験（P1-2 試験）、海外第 III 相試験（301 試験）、海外第 II 相試験（204 試験、205 試験）、小児及び若年成人を対象とした海外第 I 相試験（1201 試験）及び海外第 I/II 相試験（1421 試験）の成績並びに Population PK 解析、E-R 解析を用いて評価した。各臨床試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

成人/小児	国内/海外 Phase	試験番号	対象患者	有効性解析対象例数	主な有効性評価項目
成人	海外 第 III 相	CLTR0310-301	60～75 歳の未治療高リスク AML[a] 患者	本剤：153 例 7+3 療法：156 例	OS
	国内 第 I/II 相	NS87-P1-2	60～75 歳の未治療高リスク AML[a] 患者	本剤：40 例 第 I 相パート：5 例 第 II 相パート：35 例	CR+CRi 率
	海外 第 II 相	CLTR0308-204	60～75 歳の未治療 AML 患者	本剤：84 例 7+3 療法：41 例	CR 率
		CLTR0308-205	18～65 歳の初回再発 AML 患者	本剤：81 例 救援療法：44 例	1 年生存率
小児及び若年成人	海外 第 I 相	CPX-MA-1201	1～21 歳（用量探索期）及び 1～30 歳（維持期）の再発又は難治性造血器腫瘍患者	本剤：27 例 用量探索期 100 units/m^2：4 例 134 units/m^2：5 例 維持期 100 units/m^2：18 例	CR+CRp+CRi 率
	海外 第 I/II 相	AAML1421	1～21 歳の再発又は難治性 AML 患者	本剤、FLAG：37 例 用量探索期：6 例 有効性評価期：31 例	CR+CRp 率

7+3 療法：シタラビンとダウノルビシンの併用療法、OS：全生存期間、CR：完全寛解、CRi：血球数の回復が不完全な CR、CRp：血小板数の回復が不完全な CR、FLAG：フルダラビン、シタラビン、顆粒球コロニー形成刺激因子の併用療法

a：t-AML、MDS の既往歴がある AML、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

2.5.4.1 対象となった患者集団の特性

2.5.4.1.1 対象となった患者集団

301 試験及び P1-2 試験の対象患者は、申請適応である高リスク AML 患者とし、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 を選択した。301 試験、P1-2 試験及び 204 試験では未治療 AML 患者を対象とし、205 試験は初回 CR 後再発した AML 患者を対象とした。また、AML は高齢者に多い疾患であるが、205 試験では 18 歳以上の成人、1201 試験及び 1421 試験では、1 歳以上の小児及び若年成人患者も含めた。いずれの試験も、年齢、PS 及び各臓器機能に関する基準を設定し、強力化学療法の適応となる患者を選択した。

各試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は 2.7.3.3.1.2 項に示す。

301 試験及び P1-2 試験では、MDS の既往歴がある AML 患者が最も多かった。301 試験、P1-2 試験及び 204 試験の年齢中央値はいずれの試験においても 60 代後半で、男性が女性よりも多く、被験者の大半が ECOG PS 0～1 であった。高リスク AML を対象とした 301 試験及び P1-2 試験では、細胞遺伝学的リスクが予後不良に分類される患者割合が 50%を超えていた。205 試験では、

年齢中央値は 52.0 歳、女性が男性よりもわずかに多く、被験者の大半が ECOG PS 0～1 であった。各試験の二次性 AML（MDS、MPN、MDS/MPN などの既往歴がある AML 及び t-AML）患者の割合は、301 試験 75%、P1-2 試験 91%、204 試験 35%、205 試験 10%であった。

1201 試験及び 1421 試験では、年齢中央値はそれぞれ 5.0 歳、11.0 歳であった。男性よりも女性の方がわずかに多かった。いずれの試験も再発又は難治性の AML の被験者が大多数であり、1201 試験では ALL の被験者も 4 例組み入れられた。被験者の大半が 1201 試験では Karnofsky 又は Lansky の PS スコアが 90 以上、1421 試験では ECOG PS が 0 であった。

2.5.4.1.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異

301 試験及び P1-2 試験に組み入れられた対象集団は、治療成績が不良で他の AML と比較して予後が悪い高リスク AML 患者集団を反映していた。WHO 分類における AML のうち、CMML を除く MPN 又は MDS/MPN の既往を有する患者、APL［t(15;17)］及び予後良好な染色体異常［t(8;21)、inv(16)］を有する患者については、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た。また、小児対象試験では APL 又はダウン症候群を有する患者については、他の有効な治療法があることから対象患者から除外した。

その他、本剤は添加物としてグルコン酸銅を含有しており、急性銅中毒のリスクがあることから、全ての試験において、ウィルソン病又はその他の銅代謝障害のある患者は除外した。

DNR のようなアントラサイクリン系薬剤では、累積投与量に伴う心毒性リスクが報告されている。また、海外第 I 相試験（101 試験）において前治療及び治療期間中のアントラサイクリン累積投与量が 500 mg/m^2 を超える患者で心機能低下が認められた。そのため、それ以降の試験では、アントラサイクリン累積投与量が DNR 換算で 368 mg/m^2（寛解導入療法 1 サイクルを投与すると 500 mg/m^2 となる量）を超える患者（1421 試験では 450 mg/m^2）や、重度の心障害を有する患者、左室駆出率（LVEF）が 50%を下回る患者は除外した。また、活動性の重複癌、コントロール不良の感染症、重度の腎機能障害患者、肝機能障害患者、妊婦及び授乳婦、活動性の中枢神経系（CNS）白血病を示す臨床所見がある患者は除外した。市販後では、これらに該当する患者に投与する際には、患者の状態を十分に観察するよう注意喚起が必要である。

2.5.4.2 試験デザイン

各試験の試験デザインは 2.5.1.4 項に概括した。

2.5.4.2.1 主要評価項目

各有効性評価項目の定義及び解析方法は 2.7.3.1.2 項及び 2.7.3.1.3 項に示す。

がん治療薬の臨床試験において、生存期間は真のエンドポイントであることから、301 試験では OS を、205 試験では 1 年生存率を主要評価項目とし、P1-2 試験や 204 試験でも副次評価項目として設定した。また、成人対象試験では、疾患持続（PD）、寛解到達後の再発、死亡等が認められるまでの期間を示す EFS を副次評価項目として設定した。

P1-2 試験では CR+CRi 率、204 試験では CR 率、1421 試験では CR+CRp 率を主要評価項目として設定した。その他の試験においても CR 率、CR+CRi 率、CR+CRp+CRi 率のいずれかを副次評価項目に設定した。

CR 到達患者では、非寛解の患者と比較して生存期間が改善すること[36]、また、CR 到達患者の方が HSCT 実施後の予後が良好であることが報告されており[37]、寛解率は OS の代替エンドポイントとして第 II 相試験の治療効果判定に広く用いられている。また、CRi 及び CRp は、それぞれ「血球数の不完全な回復」、「血小板数の不完全な回復」以外は CR と同じ基準であり、CRi 及び CRp に到達した患者の治療成績は、CR に到達した患者の治療成績よりも劣るものの寛解が得られなかった患者の治療成績よりも優れていることが示唆されている[36, 38, 39]。

高リスク AML のような、既存の化学療法のみでは良好な長期予後が得られない患者には、唯一治癒の可能性のある HSCT が推奨されていることから、成人対象試験では副次評価項目として HSCT 実施率を設定した。また、骨髄芽球の減少が HSCT 後の予後改善に影響していることが示唆されており[37]、寛解到達や形態学的無白血病状態（MLFS）及び無形成の確認は HSCT 実施判断の基準としても重要である。

2.5.4.2.2 対照群

301 試験及び 204 試験では 7+3 療法を対照とした。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の併用療法（7+3 療法）であり、NCCN ガイドライン（2022 ver.3）においても推奨レジメンの一つである[25]。また、205 試験では、初回再発 AML の標準治療として選択肢の一つとされている救援療法を対照とした[25]。

2.5.4.2.3 用法用量

各試験の治験薬の用法用量を表 2.5.4.2.3-1 及び表 2.5.4.2.3-2 に示す。

造血器腫瘍患者を対象に実施した海外第 I 相試験（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[33, 34]、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（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。投与量について、204 試験及び 205 試験では、地固め療法においても 100 units/m^2 で投与していたが、重篤な血小板減少症及び脳出血が発現したため、安全性を考慮し 301 試験及び P1-2 試験では、地固め療法の用量を 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。

表 2.5.4.2.3-1 各臨床試験の本剤群の用法用量

試験番号	301 試験	P1-2 試験	205 試験	204 試験	1201 試験	1421 試験
投与時間	90 分間			90 分以上	90 分間	
寛解導入療法 1 サイクル	Day 1、3、5に100 units/m^{2}を点滴静注				＜用量探索期＞ Day 1、3、5 に 100 又は 134 units/m^2 を点滴静注 ＜維持期＞ Day 1、3、5 に 100 units/m^2 を点滴静注 [b]	＜用量探索期＞ Day 1、3、5 に 135 units/m^2 を点滴静注 [a] ＜有効性評価期＞ Day 1、3、5に 135 units/m^{2}を点滴静注[b]
寛解導入療法 2 サイクル	Day 1、3 に 100 units/m^2 を点滴静注				―	（FLAG 療法）[c]
地固め療法（最大 2 サイクル）	Day 1、3 に 65 units/m^2 を点滴静注		Day 1、3 に 100 units/m^2 を点滴静注		―	―

a：忍容性が認められないときは100 units/m^{2}に減量可とした。
b：用量探索期で決定した推奨用量を投与
c：FLAG療法［G-CSF：Day 1～5のフルダラビン投与の1時間前に5 μg/kgを静脈内又は皮下投与した。投与はDay 15に再開し、好中球絶対数≧500/μLになるまで継続、フルダラビン：Day 1～5に30 mg/m^{2}を30分間かけて静脈内投与、高用量AraC：Day 1～5のフルダラビン投与開始から4時間後に2000 mg/m^{2}を1～3時間かけて静脈内投与］

表 2.5.4.2.3-2 各臨床試験の対照群の用法用量

	301 試験 7+3 療法群	204 試験 7+3 療法群	205 試験 救援療法群
寛解導入療法 1 サイクル	Day 1～7 に AraC 100 mg/m^2 を持続点滴静注 Day 1～3 に DNR 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与	Day 1～7 に AraC 100 mg/m^2 を持続点滴静注 Day 1～3 に DNR 45 mg/m^2 又は 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与	治験責任医師が既報のレジメンから選択した救援療法を各治験実施医療機関の診療方針に従い実施 例： ・高用量 AraC（+アントラサイクリン系薬剤）：AraC の総投与量 6～36 g/m^2 ・7+3 療法：Day 1～7 に AraC 100～200 mg/m^2 持続点滴静注 ＋Day 1～3 に DNR 45～60 mg/m^2 静脈内投与 ・MEC 療法：Day 1～5 にミトキサントロン 8 mg/m^2 + エトポシド 100 mg/m^2 + AraC 1000 mg/m^2 静脈内投与
寛解導入療法 2 サイクル	Day 1～5 に AraC 100 mg/m^2 を持続点滴静注 Day 1、2 に DNR 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与	Day 1～5 に AraC 100 mg/m^2 を持続点滴静注 Day 1、2 に DNR 45 mg/m^2 又は 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与	
地固め療法（最大 2 サイクル）	Day 1～5 に AraC 100 mg/m^2 を持続点滴静注 Day 1、2 に DNR 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与	治験責任医師が以下の療法から、適切な地固め療法を選択した。 ・AraC 100～200 mg/m^2 を 5～7 日間持続点滴静注［+アントラサイクリン系薬剤（IDA 又は DNR）静脈内投与］ ・AraC 1.0～1.5 g/m^2 を 4～6 日間点滴静注	

2.5.4.3 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点

301 試験では、主要評価項目として死亡例数が 236 例に達した時点までの OS を解析した。さらに長期有効性として追跡期終了時点（ランダム化から最長 5 年）までの OS を解析した。OS はランダム化から死亡日（死因は問わない）までの期間とし、最終追跡調査時点で死亡していなかった被験者は最後に生存が確認された日付で打ち切りとした。また、OS の解析に移植が交絡因子として影響を及ぼすことが考えられるため、HSCT 実施例の生存期間を移植前処置開始時点で打ちきりとする感度分析を実施した。OS は、Kaplan-Meier 法を用いて、各治療群の全生存率を推定し、

層別因子として年齢と AML サブタイプを用いた層別 Log rank 検定により本剤と 7+3 療法を比較した。

204 試験の 7+3 療法群では、寛解導入療法後も AML が持続しクロスオーバー判定基準を満たす場合には、本剤群にクロスオーバーが認められていた。そのため、OS の解析では、クロスオーバーによる影響を考慮する必要がある。

P1-2 試験では対照群を設定しておらず、主要評価項目の寛解導入療法後の寛解率については、301 試験の本剤群の寛解率を参考に期待寛解率を 50%、7+3 療法群における寛解率を参考に閾値寛解率 30%と設定し、本試験の成功基準とした。なお、P1-2 試験では、最終被験者の寛解導入療法終了時点でカットオフしたデータを用いて有効性評価を行っていることから、OS 等の評価は十分な追跡期間による結果は得られていないことに留意する必要がある。

2.5.4.4 有効性の主要な結果

2.5.4.4.1 全生存期間（OS）

301 試験 ITT 集団における、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、ハザード比（95%CI）は 0.69（0.52～0.90）であり（図 2.5.4.4.1-1）、本剤群では 7+3 療法群よりも OS の有意な延長が認められた（片側 P=0.003、層別 Log rank 検定）。

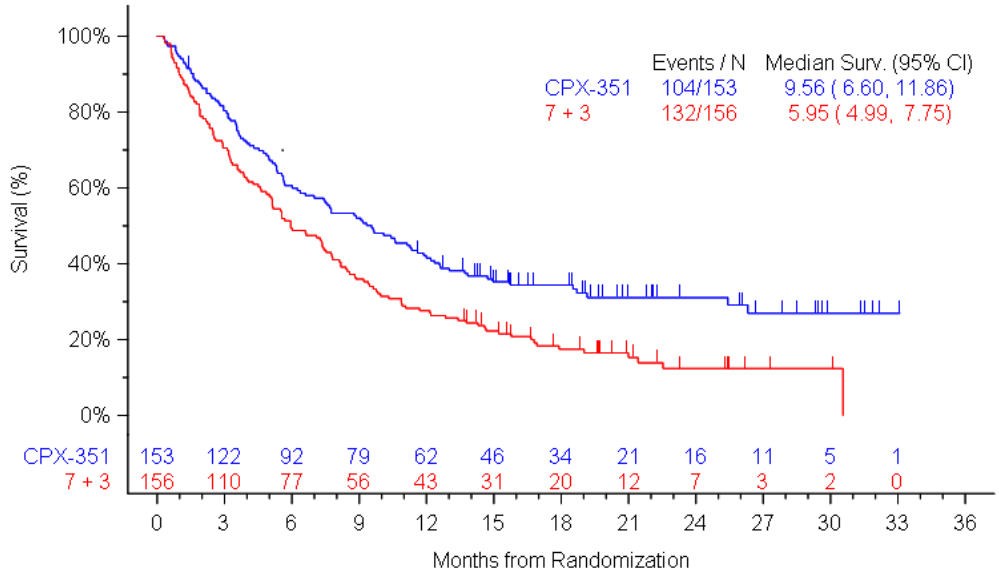


図 2.5.4.4.1-1 301 試験の主要評価項目：OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

CPX-351：本剤群、7+3：7+3 療法群
推定生存曲線から 7+3 療法群の OS 中央値を 0.526 年と仮定すると、OS の最終解析を実施するためには 236 例の死亡イベントが必要となることから、死亡例が 236 例に達した時点でカットオフした。

［5.3.5.1-1 Figure 3 を引用］

HSCT 実施時点を打ち切りとした感度分析による OS 中央値は本剤群 7.75 ヵ月、7+3 療法群 5.55 ヵ月であり、本剤群で OS の延長が認められたが、ハザード比（95%CI）は 0.81（0.60～1.09）であり、統計学的な有意差は認められなかった（片側 P=0.082、層別 Log rank 検定）。

また、追跡期間 5 年終了までの OS 中央値は、本剤群 9.33 ヵ月、7+3 療法群 5.95 ヵ月、ハザード比（95%CI）は 0.70（0.55～0.91）で、本剤群では 7+3 療法群よりも OS の有意な延長が認められた。

P1-2 試験（第 II 相パート）における、最終被験者の寛解導入療法終了時点での OS 中央値（90%CI）は 8.58（6.77～13.28）ヵ月であり、1 年生存率（90% CI）は 36.58（20.12～53.21）%であった。P1-2 試験（第 II 相パート）と 301 試験の本剤群の OS 中央値は同程度であった。

204 試験では未治療 AML 患者を対象としているため、追跡調査期間が 1 年では短く、いずれの群も 1 年後に半数以上が生存しており、1 年時点の OS 中央値は未達であった。1 年生存率は本剤群 53.6%（45/84 例）、7+3 療法群 56.1%（23/41 例）であった［7+3 療法群には、7+3 療法群から本剤群へクロスオーバーとなった被験者 24%（10/41 例）を含む］。また、事後解析による追跡期間（ランダム化から 2 年まで）も含めた OS 中央値は、本剤群 14.7 ヵ月、7+3 療法群 12.9 ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められなかった（P=0.61、Log rank 検定）[28)]。しかし、部分集団解析において、二次性 AML の 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）[28)]。

205 試験における 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、本剤群で良好な傾向が認められたが、群間で有意差は認められなかった（P=0.4256、両側 Fisher の直接確率検定）。また、OS 中央値（95% CI）は、本剤群 259（178～336）日、救援療法群 191（105～284）日、ハザード比（95% CI）は 0.75（0.5～1.2）であり、群間で有意差は認められなかった（P=0.1929、Log rank 検定）。

2.5.4.4.2 寛解率

成人対象の各試験の寛解率を表 2.5.4.4.2-1 に示す。

301 試験における CR 率は本剤群 37.3%、7+3 療法群 25.6%であり、本剤群の方が 7+3 療法群よりも有意に高かった（片側 P=0.020、層別 Mantel-Haenszel 検定）。CR+CRi 率も、本剤群 47.7%、7+3 療法群 33.3%と本剤群の方が 7+3 療法群よりも有意に高かった（片側 P=0.008、層別 Mantel-Haenszel 検定）。なお、CR+CRi 到達例の寛解持続期間の中央値は、本剤群 6.93 ヵ月、7+3 療法群 6.11 ヵ月で、ハザード比（95%CI）は 0.77（0.47～1.26）であり、本剤群と 7+3 療法群で寛解持続期間に統計学的な有意差は認められなかった（片側 P=0.147、層別 Log rank 検定）。

P1-2 試験（第 II 相パート）における CR 率は 40.0%（14/35 例）、CR+CRi 率は 60.0%（21/35 例）であった。CR 又は CRi 到達の割合の点推定（90% CI）は 60.0%（44.7%～74.0%）で、90%CI の下限値 44.7%は閾値寛解率 30%を超え、本試験の成功基準を達成した。また、到達の割合の点推定 60.0%は被験者数設定時に用いた期待寛解率 50%を上回った。P1-2 試験（第 II 相パート）の CR+CRi 率は、301 試験の本剤群と比較して同等以上であった。

204 試験における CR 率は、群間で有意差は認められなかったが、事後解析による CR+CRi 率は本剤群 66.7%（56/84 例）、7+3 療法群 51.2%（21/41 例）であり、本剤群の方が 7+3 療法群よりも高い傾向が認められた。CR+CRi 率の部分集団解析では、特に二次性 AML 集団（本剤群 51.7%、7+3 療法群 26.7%）及び予後不良集団（本剤群 77.3%、7+3 療法群 38.5%）では、本剤群の方が 7+3 療法群よりも高い傾向を示した。

205 試験では、CR 率、CRi 率、CR+CRi 率のいずれにおいても群間で同程度であった。

表 2.5.4.4.2-1 成人対象臨床試験の寛解率

	301 試験		P1-2 試験（第 II 相）	204 試験		205 試験	
	本剤	7+3 療法	本剤	本剤	7+3 療法	本剤	救援療法
N	153	156	35	84	41	81	44
CR+CRi	73 (47.7)[a]	52 (33.3)[a]	21 (60.0)	56 (66.7)[b]	21 (51.2)[b]	40 (49.4)	18 (40.9)
95%CI	－	－	－	55.5, 76.6[b]	35.1, 67.1[b]	38.1, 60.7	26.3, 56.8
P 値	－		－	0.0712[b, c]		0.4531[d]	
CR	57 (37.3)[e]	40 (25.6)[e]	14 (40.0)	41 (48.8)	20 (48.8)	30 (37.0)	14 (31.8)
95% CI	－	－	－	37.7, 60.0	32.9, 64.9	26.6, 48.5	18.6, 47.6
P 値	－		－	0.5745[c]		0.6953[d]	
CRi	16 (10.5)	12 (7.7)	7 (20.0)	15 (17.9)[b]	1 (2.4)[b]	10 (12.3)	4 (9.1)
95% CI	－	－	－	10.4, 27.7[b]	0.6, 16.5[b]	6.1, 21.5	2.5, 21.7
P 値	－		－	0.0108[b, c]		0.7687[d]	

n(%)、CI：信頼区間
解析対象集団：301 試験　ITT 集団、P1-2 試験（第 II 相パート）　FAS、204 試験及び 205 試験　有効性解析対象集団
a：オッズ比（95% CI）は 1.77 (1.11, 2.81)、年齢と AML タイプによって層別化された Mantel-Haenszel 検定による片側 P 値=0.008
b：事後解析、c：片側 Fisher の直接確率検定
d：両側 Fisher の直接確率検定
e：オッズ比（95% CI）は 1.69 (1.03, 2.78)、年齢と AML タイプによって層別化された Mantel-Haenszel 検定による片側 P 値=0.020

［5.3.5.1-1 Table 9、5.3.5.2-1 表 11.2.1.1.1-1、5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1、5.3.5.1-3 Table 16 を改変］

1201 試験において、AML 患者の 100 units/m^2 合計群（用量探索期と維持期の 100 units/m^2 群の合計）18 例では、本剤を単回サイクル投与後の CR 到達及び CRi 到達は各 16.7%（3 例）で、CRp 到達は認められなかった。全寛解率（CR+CRp+CRi）は 33.3%（6/18 例）であった。AML 患者のうち、134 units/m^2 群 5 例では、CR 到達が 40.0%（2 例）で、CRp 及び CRi 到達は認められなかった。全寛解率（CR+CRp+CRi）は 40.0%（2/5 例）であった。

1421 試験において、1 サイクル後の全寛解率（CR+CRp+CRi）は 75.7%（28/37 例）で、Jung and Kim 法を用いて推定した 1 サイクル後の全寛解率（CR+CRp+CRi）は 76%、Koyama and Chen 法により算出した 90%CI（P 値）は 61%～85%（P＜0.001）であった。

2.5.4.4.3 無イベント生存期間（EFS）

301 試験における EFS 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）は 0.74（0.58～0.96）で、本剤群では 7+3 療法群と比較して EFS の有意な延長が認められた（片側 P=0.011、層別 Log rank 検定）。

P1-2 試験（第 II 相パート）における EFS 中央値（90% CI）は、4.67（2.04～6.05）ヵ月であり、301 試験の本剤群と比較して同等以上であった。

204 試験におけるランダム化から 1 年時点の EFS 中央値は本剤群 161 日、7+3 療法群 55 日、ハザード比（95% CI）は 0.70（0.5～1.1）であり、7+3 療法群に比べて、本剤群で延長する傾向が認められた（P=0.0971、Log rank 検定）。

205 試験における 1 年 EFS の中央値（95% CI）は、本剤群 75（43～128）日、救援療法群 43（24～70）日で、ハザード比（95% CI）は 0.67（0.4～1.0）であり、救援療法に比べ、本剤群で延長する傾向が認められた（P=0.0557、Log rank 検定）。

2.5.4.4.4 形態学的無白血病状態（MLFS）率及び無形成率

301 試験における MLFS 率は、本剤群 69.0%、7+3 療法群 55.5%であり、本剤群の方が 7+3 療法群よりも有意に高かった（片側 P=0.017、層別 Mantel-Haenszel 検定）。

P1-2 試験（第 II 相パート）における MLFS 率は、75.8%（25/33 例）であり、301 試験の本剤群と比較して同等以上であった。

204 試験における無形成率は、本剤群 71.4%（60/84 例）、7+3 療法群 41.5%（17/41 例）であり、本剤群の方が高かった。同様に、寛解導入療法 1 サイクル 14 日目までに無形成となった割合は、本剤群 65.5%（55/84 例）、7+3 療法群 36.6%（15/41）であり、本剤群の方が高かった。

205 試験における無形成率は、本剤群 76.5%（62/81 例）、救援療法群 54.5%（24/44 例）であり、本剤群の方が高かった。同様に、寛解導入療法 1 サイクル 14 日目までに無形成となった割合は、本剤群 75.3%（61/81 例）、救援療法群 52.3%（23/44 例）であり、本剤群の方が高かった。

2.5.4.4.5 造血幹細胞移植（HSCT）実施率

301 試験において、主要評価解析データカットオフまでに HSCT を実施した被験者は、本剤群 52 例（34.0%）、7+3 療法群 39 例（25.0%）であり、本剤群の方が 7+3 療法群と比べて HSCT に移行した被験者が多かった（片側 P=0.049、層別 Mantel-Haenszel 検定）。

P1-2 試験（第 II 相パート）における、最終被験者の寛解導入療法終了時点での HSCT 実施率は、31.4%（11/35 例）であり、301 試験の本剤群と比較して同程度であった。

また、204 試験では、本剤群 15.5%（13/84 例）、7+3 療法群 24.4%（10/41 例）、205 試験では、本剤群 46.9%（38/81 例）、救援療法群 47.7%（21/44 例）であった。

301 試験で HSCT 実施時点を起点とした時の OS 中央値は本剤群では未達、7+3 療法群で 10.25 ヵ月、ハザード比（95% CI）は 0.46（0.24～0.89）であり、本剤群では 7+3 療法群と比較して OS の有意な延長が認められた（片側 P=0.009、層別 Log rank 検定）。追跡期間 5 年終了までにおける HSCT 実施時点を起点とした時の OS 中央値は、本剤群では未達、7+3 療法群で 10.25 ヵ月、ハザード比（95% CI）は 0.51（0.28～0.90）であり、同様に良好な成績が得られた（図 2.5.4.4.5-1）。

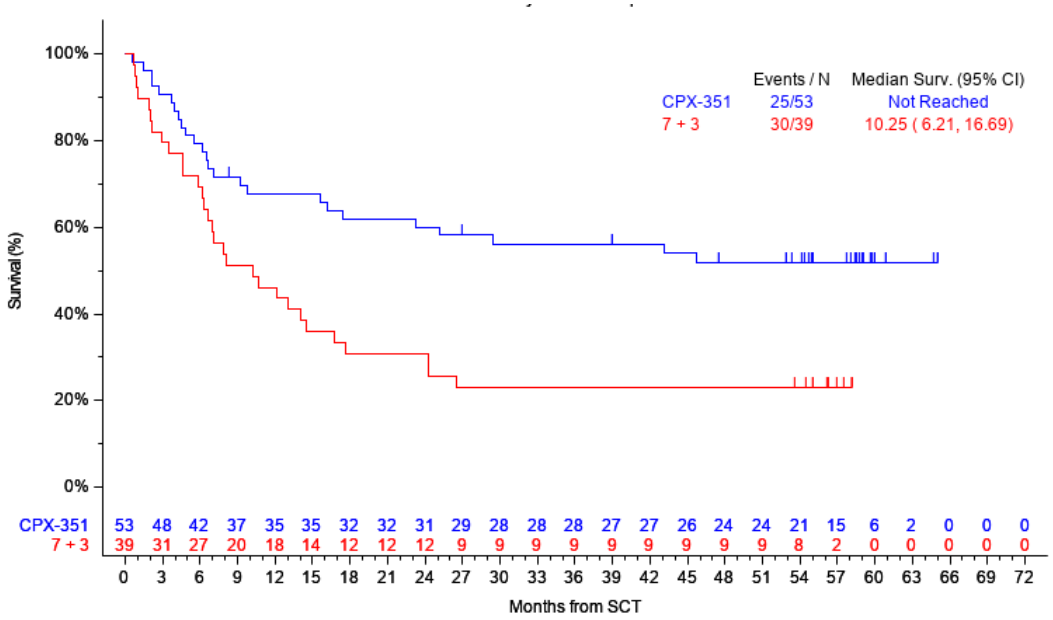


図 2.5.4.4.5-1 301 試験の副次評価項目：HSCT 実施時点を起点とした OS の Kaplan-Meier 曲線（追跡期間 5 年終了まで）（ITT-HSCT 解析対象集団）

CPX-351：本剤群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 CSR Addendum Figure 2 を引用］

2.5.4.5 部分集団解析

（1） 年齢別の有効性

301 試験における年齢カテゴリーごとの OS 中央値は、60～69 歳の被験者の本剤群で 9.63 ヵ月、7+3 療法群で 6.87 ヵ月、ハザード比（95% CI）は 0.68（0.49～0.95）、70～75 歳の被験者の OS 中央値は本剤群で 8.87 ヵ月、7+3 療法群で 5.62 ヵ月、ハザード比（95% CI）は 0.55（0.36～0.84）であり、両年齢カテゴリーともに本剤群では 7+3 療法群と比較して OS の延長が認められた。また、60～69 歳の被験者の CR 率は、本剤群で 39.6%（38/96 例）、7+3 群で 26.5%（27/102 例）、70～75 歳では本剤群で 33.3%（19/57 例）、7+3 群で 24.1%（13/54 例）であり、両年齢カテゴリーともに本剤群で良好な結果が得られた。MLFS 率及び HSCT 実施率についても同様に、両年齢カテゴリーともに本剤群で高かった（表 2.5.4.5-1）。

表 2.5.4.5-1　301 試験における年齢別の有効性（ITT 集団）

	60～69 歳		70～75 歳	
	本剤 N=96	7+3 療法 N=102	本剤 N=57	7+3 療法 N=54
OS　N	96	102	57	54
中央値（ヵ月）	9.63	6.87	8.87	5.62
ハザード比（95%CI）	0.68 (0.49, 0.95)		0.55 (0.36, 0.84)	
寛解率　N	96	102	57	54
CR+CRi　n(%)	48 (50.0)	37 (36.3)	25 (43.9)	15 (27.8)
CR　n(%)	38 (39.6)	27 (26.5)	19 (33.3)	13 (24.1)
CRi　n(%)	10 (10.4)	10 (9.8)	6 (10.5)	2 (3.7)
CR のオッズ比（95%CI）	1.82 (1.00, 3.32)		1.58 (0.69, 3.62)	
MLFS 率[a]　N	82	77	44	42
到達率　n(%)	54 (65.9)	43 (55.8)	33 (75.0)	23 (54.8)
オッズ比（95%CI）	1.52 (0.80, 2.89)		2.48 (0.99, 6.18)	
HSCT 実施率　N	96	102	57	54
実施率　n(%)	36 (37.5)	33 (32.4)	16 (28.1)	6 (11.1)
オッズ比（95%CI）	1.25 (0.70, 2.25)		3.12 (1.12, 8.72)	

CI：信頼区間
a：MLFS 解析対象集団

［5.3.5.1-1 Table 14.2.1.2.2、14.2.1.3.2、14.2.1.4.1、14.2.2.5.1.1 を改変］

P1-2 試験における年齢カテゴリーごとの OS 中央値は、60～69 歳の被験者で 8.25 ヵ月、70～75 歳の被験者で 10.72 ヵ月、寛解導入療法期間中の寛解（CR+CRi）率は、60～69 歳で 63.2%（12/19 例）、70～75 歳で 56.3%（9/16 例）、MLFS 率は、60～69 歳で 73.7%（14/19 例）、70～75 歳で 78.6%（11/14 例）であり、いずれも年齢カテゴリーに関係なく同程度であった。HSCT 実施率は、60～69 歳で 52.6%（10/19 例）、70～75 歳で 6.3%（1/16 例）であり、HSCT 実施例のほとんどは 60～69 歳の被験者であった。

（2）　高リスク AML の分類ごとの有効性

301 試験における高リスク AML の分類別の OS では、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴あり）を除く、全ての AML 分類において、本剤群は 7+3 療法群と比較して OS の延長が認められた。

HMA 治療歴の有無を問わず、MDS 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 では、本剤群は 7+3 療法群と比較して CR+CRi 率が高かった。

MLFS 率は、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴なし）を除く、全ての AML 分類で本剤群が高く、また HSCT 実施率も全ての分類において本剤群が 7+3 療法群と比較して高く、より多くの被験者で HSCT への移行が可能となった。

以上より、ほぼ全ての高リスク AML 分類に対し、本剤の有効性が認められた。

P1-2 試験における高リスク AML 分類別の OS 中央値は、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴なし）24 例で 10.72 ヵ月であった。また、対象例数が少ないが、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴あり）5 例で 6.77 ヵ月、MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML 3 例で 8.58 ヵ月、CMML の既往歴がある AML 1 例で 9.40 ヵ月であった。t-AML の 2 例では未達であった。

寛解率、MLFS 率及び HSCT 実施率は、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴なし）でそれぞれ 62.5%（15/24 例）、81.8%（18/22 例）、29.2%（7/24 例）であった。また、対象例数が少ないが、t-AML ではいずれも 100.0%（2/2 例）であり、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴あり）で 40.0%（2/5 例）、60.0%（3/5 例）、0%（0/5 例）、MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML で 66.7%（2/3 例）、66.7%（2/3 例）、33.3%（1/3 例）であった。CMML の既往歴がある AML 1 例は寛解及び MLFS に到達せず、HSCT を実施した。

（3） 染色体異常リスク別の有効性

301 試験における染色体異常リスク別の OS 中央値は、予後良好群で本剤群 19.15 ヵ月、7+3 療法群 9.95 ヵ月、予後中間群で、本剤群 12.58 ヵ月、7+3 療法群 7.62 ヵ月、予後不良群で、本剤群 6.60 ヵ月、7+3 療法群 5.16 ヵ月であり、染色体異常リスクに関係なく、本剤群で OS の延長傾向が認められた。寛解（CR、CR+CRi）率、MLFS 率、HSCT 実施率については、例数が極端に少なかった予後良好群を除き、本剤群では 7+3 療法群と比べて良好な傾向が認められた。

P1-2 試験における染色体異常リスク別の OS 中央値は予後中間群で未達、予後不良群で 7.43 ヵ月であり、301 試験の本剤群と比較して同等以上であった。CR+CRi 率は、予後中間群で 64.7%（11/17 例）、予後不良群で 60.9%（14/23 例）であり、染色体異常リスクに関係なく全体集団と同様の寛解率が得られた。また、MLFS 率、HSCT 実施率についても、301 試験の本剤群と比較して同等以上の結果が得られた。

204 試験における予後良好群の被験者の CR 率は、本剤群で 100.0%（1/1 例）、7+3 群で 0.0%（0/0 例）、予後中間群では本剤群で 46.3%（25/54 例）、7+3 療法群で 53.8%（14/26 例）、予後不良群では本剤群で 50.0%（11/22 例）、7+3 療法群で 38.5%（5/13 例）であった。事後解析による予後良好群の CR+CRi 率は、本剤群で 100.0%（1/1 例）、7+3 療法群で 0.0%（0/0 例）、予後中間群では本剤群で 61.1%（33/54 例）、7+3 療法群で 57.7%（15/26 例）、予後不良群では本剤群で 77.3%（17/22 例）、7+3 療法群で 38.5%（5/13 例）であり、染色体異常リスクに関係なく、本剤群では 7+3 療法群と比べて高い傾向を示した。

（4） 遺伝子変異別の有効性

301 試験における主な遺伝子変異別の OS 中央値は、FLT3 変異陽性 AML 患者で本剤群 10.25 ヵ月、7+3 療法群 4.60 ヵ月であり、本剤群で OS の延長傾向が認められた。NPM1 及び CEBPA 変異陽性 AML 患者でも同様の傾向が認められた。

寛解（CR、CR+CRi）率についても、いずれの遺伝子変異陽性 AML 患者においても、本剤群では 7+3 療法群と比べて良好な傾向が認められた。

なお、いずれの遺伝子変異陽性被験者も少ないことから解釈には注意する必要がある。

2.5.4.6 観察された効果の臨床的意義

高リスク AML のような予後不良の疾患に対する化学療法の有益性を評価するうえで、OS は真のエンドポイントであり、治療の重要な指標となる。また、既存の化学療法のみでは良好な長期予後が得られない患者では、唯一治癒の可能性のある HSCT が推奨されるが、CR 到達患者の方が

HSCT 実施後の予後が良好であることから、寛解導入療法後の寛解到達や MLFS 到達は、HSCT への移行において重要な指標となる。

高リスク AML 患者を対象とした 301 試験では、本剤投与により、標準治療として用いられている 7+3 療法と比べて OS の有意な延長が認められた。また、70 歳以上の患者においても本剤投与により OS の延長が確認された。CR 率、CR+CRi 率、MLFS 率、HSCT 実施率においても 7+3 療法と比べて本剤投与の方が有意に高かった。また、後治療の影響をうけない EFS についても、本剤投与により 7+3 療法と比べて有意な延長が認められた。

日本人高リスク AML 患者を対象とした P1-2 試験においても、301 試験と同等以上の CR 率、CR+CRi 率、MLFS 率が示された。また、最終被験者が寛解導入療法終了時点までの成績であるが、HSCT 実施率、OS、EFS についても 301 試験と同等又は同等以上の成績が得られており、本剤の有効性が期待できると考える。

高リスク AML 患者において、本剤投与による OS 延長の臨床的意義は大きく、また、寛解に導入させることは、病勢進行を遅延させ HSCT 実施につながることから、本剤投与により高い寛解率が得られることの臨床的意義は大きいと考えられる。

2.5.4.7 小児患者における有効性

AML の診断基準や治療方法等の医療環境に国内外、成人と小児の間に大きな違いはなく、初発・再発難治を問わず治療には主に AraC とアントラサイクリンの併用が用いられている（2.5.1.2.4 項）。

また、Population PK 解析により年齢や人種は有意な共変量ではなく、BSA に基づく本剤投与量の補正を行うことで、小児及び若年成人患者に対しても本剤の適切な曝露量を得られることが示された（2.5.3.3.1 項）。

小児及び若年成人患者を対象とした 1201 試験、1421 試験ともに寛解到達例が複数認められ、小児及び若年成人患者においても寛解が期待できることが示された。

また、外国人を対象とした臨床試験（101 試験、206 試験、301 試験、1201 試験及び 1421 試験）から構築した Population PK モデルにアメリカ疾病予防管理センターの Growth chart より算出した仮想小児 BSA をあてはめ、仮想小児の AUC を算出した。この仮想小児の AUC を外国人成人高リスク AML 患者対象の 301 試験の PK パラメータ及び有効性に基づいて構築した高リスク AML の E-R 解析モデルにあてはめ、外国人小児高リスク AML 患者の有効性を予測すると、小児集団において成人と同様に曝露量に応じた有効性が示された。さらに、P1-2 試験を含めた Population PK モデルに日本人の仮想小児 BSA をあてはめて日本人仮想小児 AUC を算出し、同様に E-R 解析した場合も、日本人小児高リスク AML 患者で成人高リスク AML 患者と同様の曝露量に応じた有効性が予測された（2.7.3.3.3.2(2)項、2.5.3.4.3 項参照）。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性評価には、成人を対象とした国内第 I/II 相試験（P1-2 試験）、海外第 III 相試験（301 試験）、海外第 II 相試験（204 試験、205 試験、206 試験）、海外第 I 相試験（101 試験、102 試験）、小児及び若年成人を対象とした海外第 I 相試験（1201 試験）及び海外第 I/II 相試験（1421 試験）の成績を用いて評価した。P1-2 試験では、最終被験者の寛解導入療法終了時点でカットオフしたデータを用いた。また、301 試験では、死亡に関する情報のみ、追跡期終了（ランダム化から最長 5 年）までのデータを含めた。

2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害事象

本剤（AraC 及び DNR）を用いた強力な寛解導入療法により、骨髄抑制に伴う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、凝固障害が懸念される。

DNR のようなアントラサイクリン系薬剤では、累積投与量に関連して心機能に影響を及ぼす懸念があり、DNR 塩酸塩の非リポソーム製剤（ダウノマイシン静注用）の添付文書 [31] では、DNR 総投与量が 25 mg/kg を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなると記載されている。

また、AraC の非リポソーム製剤（キロサイド注）の添付文書 [40]では、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と記載されている。

その他、本剤は添加剤としてグルコン酸銅（100 units あたり銅 14 mg）を含有しており、潜在的な急性銅中毒が懸念される。また、抗がん剤やリポソーム注射剤の投与では、infusion-related reaction や過敏性反応が懸念される。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

骨髄抑制に伴う血球数減少及び回復を確認するために、白血球数、好中球数、血小板数など血液学的検査をモニタリングした。

心機能検査としては、通常の心電図検査の他に、心エコー及び multiple-gated acquisition（MUGA）スキャンを用いて、LVEF 等をモニタリングした。

血清中銅濃度については、臨床検査及び PK 測定（P1-2 試験、206 試験のみ）により経時的にモニタリングした。

2.5.5.3 動物における毒性学的情報

本剤を用いた遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験は実施していない。

本剤の有効成分である AraC 及び DNR は、いずれも遺伝毒性が認められている。また、がん原性試験において AraC ではがん原性は認められていないものの、DNR ではヒトや動物での発がん性が認められている。AraC は催奇形性、発達遅滞作用、DNR は胚死亡率の増加、催奇形性及び精子形成障害作用が認められている。

これらのことから、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る。

2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴

成人及び小児対象臨床試験の対象患者の年齢及び疾患分類は 2.5.4.1 項に示した。また、成人対象の臨床薬理試験である 206 試験では、年齢中央値（範囲）は 67（37～80）歳、疾患タイプは AML 24 例（92.3%）、ALL 2 例（7.7%）、101 試験では、年齢中央値（範囲）は 62（23～81 歳）、疾患タイプは AML 43 例（89.6%）、ALL 3 例（6.3%）、MDS 2 例（4.2%）であった。

2.5.5.4.2 曝露の程度

いずれの試験も全例が寛解導入療法 1 サイクルの投与を実施した。

P1-2 試験では、寛解導入療法 2 サイクルを実施したのは 17.0%（8/47 例）、地固め療法を実施したのは 53.2%（25/47 例）であった。本剤の累積投与量平均値は 447.4 units/m^2 であり、個々の BSA より算出した累積投与量平均値は 731.2 units（AraC 731.2 mg + DNR 321.7 mg）であった。

301 試験では、寛解導入療法 2 サイクルを実施したのは本剤群 31%（48/153 例）、7+3 療法群 34%（51/151 例）、地固め療法を実施したのはそれぞれ 32%（49/153 例）、21%（32/151 例）であった。本剤の累積投与量平均値は 420.4 units/m^2 であり、個々の BSA より算出した累積投与量平均値は 823.2 units［AraC 935.0 mg（1 例の代替療法での AraC 投与量を含む）+ DNR 362.2 mg］であった。これは、7+3 療法群の累積投与量平均値（AraC 2217.1 mg、DNR 492.3 mg）と比べて低かった。

204 試験では、寛解導入療法 2 サイクルを実施したのは本剤群 20.0%（17/85 例）、7+3 療法群 29.3%（12/41 例）、地固め療法を実施したのはそれぞれ 43.5%（37/85 例）、36.6%（15/41 例）であった。本剤の累積投与量平均値は 450.8 units/m^2 であり、個々の BSA より算出した累積投与量平均値は 882.4 units（AraC 882.4 mg + DNR 388.2 mg）であった。これは、7+3 療法群の累積投与量平均値（AraC 4775.0 mg、DNR 433.3 mg）と比べて低かった。

205 試験では、寛解導入療法 2 サイクルを実施したのは本剤群 12.3%（10/81 例）、救援療法群 6.8%（3/44 例）、地固め療法を実施したのはそれぞれ 24.7%（20/81 例）、18.2%（8/44 例）であった。本剤の累積投与量平均値は 379.2 units/m^2 であり、個々の BSA より算出した累積投与量平均値は 740.5 units（AraC 740.5 mg + DNR 325.8 mg）であった。

206 試験では、寛解導入療法 2 サイクルを実施したのは 12%（3/26 例）、地固め療法を実施したのは 12%（3/26 例）であった。個々の BSA より算出した本剤の累積投与量平均値は 696.2 units であった。

101 試験では、3～134 units/m^2 を投与した全コホートで、寛解導入療法 2 サイクルを実施したのは 31.3%（15/48 例）、地固め療法を実施したのは 14.6%（7/48 例）であった。本剤の累積投与量の範囲は 9～804 units/m^2 で、全コホートの累積投与量平均値は 322.4 units/m^2 であった。

1201 試験では寛解導入療法 2 サイクルや地固め療法は実施されず、個々の BSA より算出した本剤の累積投与量平均値は、100 units/m^2 合計群 22 例で 272.59 units、134 units/m^2 群 5 例で 466.32 units であった。

1421 試験では寛解導入療法 2 サイクルで 38 例全例に FLAG 療法が行われた。地固め療法は実施されなかった。本剤の累積投与量平均値は、AraC 500.1 mg 及び DNR 220.1 mg であった。

2.5.5.5 有害事象

1421 試験以外の試験において、投与群に関わらず、全例に有害事象が認められ、約 90%以上の患者に Grade 3 以上の有害事象が認められた。

2.5.5.5.1 比較的よくみられる有害事象

いずれの試験においても本剤群で 50%以上（1421 試験は約 50%）に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症であった。その他、いずれかの試験で 50%以上に発現した有害事象は、血小板減少症、白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、貧血などの血球数減少に関連する事象、下痢、悪心、便秘、口内炎などの胃腸障害、限局性浮腫、斑状丘疹状皮疹、発疹、疲労、発熱であった。

本剤投与により懸念される有害事象や発現率の高い有害事象について、P1-2 試験及び 301 試験の成績を以下に示す（2.7.4.2.1.6 項参照）。

（1） 感染症に関連する有害事象

感染症に関連する有害事象の発現率は、P1-2 試験で 97.9%（46/47 例）であり、301 試験では本剤群 92.8%（142/153 例）、7+3 療法群 92.7%（140/151 例）と、群間で同程度であった。301 試験では、Grade 3 以上の有害事象発現率（本剤群 83.7%、7+3 療法群 86.1%）は群間で同程度であったが、重篤な有害事象の発現率（30.1%、22.5%）は、7+3 療法群よりも本剤群で発現率が高かった。

10%以上に発現した感染症に関連する有害事象は、P1-2 試験で発熱性好中球減少症 85.1%、発熱 38.3%、肺炎 25.5%、301 試験で発熱性好中球減少症（本剤群 69.9%、7+3 療法群 71.5%）、悪寒（26.8%、27.2%）、肺炎（24.2%、19.9%）、発熱（22.2%、16.6%）であった。7+3 療法群と比較して本剤群で 5%以上発現率が高い事象は、発熱（22.2%、16.6%）及び菌血症（9.8%、2.6%）であった。5%以上発現した Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、P1-2 試験では発熱性好中球減少症 80.9%、肺炎 17.0%、発熱 10.6%、敗血症、医療機器関連感染が各 6.4%、301 試験では発熱性好中球減少症（本剤群 68.0%、7+3 療法群 70.9%）、肺炎（19.6%、14.6%）、敗血症（9.2%、7.3%）、菌血症（9.8%、2.0%）であり、Grade 3 以上の肺炎及び菌血症の発現率は本剤群の方が高い傾向が認められた。

（2） 出血性の有害事象

出血性の有害事象の発現率は、P1-2 試験で 42.6%（20/47 例）であり、301 試験では本剤群 74.5%（114/153 例）、7+3 療法群 59.6%（90/151 例）であった。301 試験では、本剤群の方が 7+3 療法群よりも有害事象の発現率が高かったが、Grade 3 以上の有害事象（本剤群 11.8%、7+3 療法群 8.6%）、重篤な有害事象の発現率（5.9%、6.6%）は群間で同程度であった。

10%以上に発現した出血性の有害事象は、P1-2 試験で播種性血管内凝固、鼻出血が各 10.6%、301 試験で鼻出血（本剤群 35.9%、7+3 療法群 17.9%）、口腔内出血（10.5%、5.3%）、点状出血（13.7%、11.9%）であり、7+3 療法群と比較して本剤群で 5%以上発現率が高い事象は、鼻出血（35.9%、17.9%）、口腔内出血（10.5%、5.3%）及び血性水疱（9.2%、3.3%）であった。しかし、

5%以上発現した Grade 3 以上の出血性の有害事象は、P1-2 試験の播種性血管内凝固 6.4%のみであり、301 試験で認められた鼻出血のほとんどが Grade 2 以下であった。

（3） 心疾患に関連する有害事象

心疾患に関連する有害事象の発現率は、P1-2 試験で 29.8%（14/47 例）であり、301 試験では本剤群 75.2%（115/153 例）、7+3 療法群 74.8%（113/151 例）と群間で同程度であった。

10%以上に発現した心疾患に関連する有害事象は、P1-2 試験で末梢性浮腫 10.6%、301 試験で末梢性浮腫（本剤群 40.5%、7+3 療法群 50.3%）、頻脈（15.0%、11.3%）、肺水腫（8.5%、10.6%）、心房細動（6.5%、10.6%）であり、7+3 療法群と比較して本剤群で 5%以上発現率が高い事象は認められなかった。また、5%以上に発現した Grade 3 以上の心疾患に関連する有害事象は、301 試験の駆出率減少（5.2%、5.3%）、肺水腫（2.6%、5.3%）であった。

P1-2 試験、301 試験の本剤群では、前治療及び治療期間中のアントラサイクリン累積投与量が 500 mg/m^2 以上の患者はいなかった。301 試験における心疾患に関連する有害事象発現率は、前治療及び治療期間中のアントラサイクリン累積投与量が 250 mg/m^2 未満で本剤群 73.0%（103/141 例）及び 7+3 療法群 64.9%（50/77 例）、250～500 mg/m^2 未満で 100.0%（12/12 例）及び 85.9%（61/71 例）と両群とも累積投与量増加により発現率が高まった。

心疾患に関連する重篤な有害事象発現率は、アントラサイクリン累積投与量が 250 mg/m^2 未満では本剤群 14.9%（21/141 例）、7+3 療法群 11.7%（9/77 例）と同程度であったが、250 mg/m^2 以上では本剤群 8.3%（1/12 例）、7+3 療法群 20.3%（15/74 例）と本剤群の方が低かった。また、7+3 療法群でのみ、うっ血性心不全及び心房細動による死亡が確認された。

（4） 発疹に関連する有害事象

発疹に関連する有害事象の発現率は、P1-2 試験で 70.2%（33/47 例）、301 試験の本剤群で 54.9%（84/153 例）、7+3 療法群で 37.1%（56/151 例）であった。301 試験では、本剤群の方が 7+3 療法群よりも有害事象の発現率、Grade 3 以上の有害事象（本剤群 5.2%、7+3 療法群 2.0%）が高かったが、重篤な有害事象の発現は両群とも認められなかった。

10%以上に発現した発疹に関連する有害事象は、P1-2 試験で発疹 42.6%、薬疹 19.1%、301 試験で発疹（本剤群 28.8%、7+3 療法群 21.9%）であったが、いずれの事象も非重篤で、ほとんどが Grade 2 以下であった。

（5） 過敏症に関連する有害事象

過敏症に関連する有害事象の発現率は、P1-2 試験で 85.1%（40/47 例）、301 試験の本剤群で 76.5%（117/153 例）、7+3 療法群で 65.6%（99/151 例）であった。301 試験では、本剤群の方が 7+3 療法群よりも有害事象の発現率、Grade 3 以上の有害事象（本剤群 19.0%、7+3 療法群 14.6%）、重篤な有害事象の発現率（11.1%、7.9%）が高かったが、死亡に至った有害事象（0.7%、2.6%）は本剤群の方が低かった。

いずれかで 10%以上に発現したのは、P1-2 試験で発疹 42.6%、口内炎 34.0%、薬疹 19.1%、301 試験で発疹（本剤群 28.8%、7+3 療法群 21.9%）、そう痒症（15.0%、8.6%）、口内炎（9.8%、10.6%）

であったが、いずれの事象もほとんどが Grade 2 以下であった。5%以上に発現した Grade 3 以上の過敏症反応に関連する有害事象は、301 試験の呼吸不全（本剤群 7.2%、7+3 療法群 6.6%）であり、群間で同程度であった。

2.5.5.5.2 対照群と発現率が異なる副作用

301 試験の群間で 10%以上発現率が異なる副作用は、鼻出血（本剤群 24%、7+3 療法群 8.6%）、下痢（33%、52%）、食欲減退（23%、35%）であった。

204 試験の群間で 10%以上発現率が異なる副作用は、発熱性好中球減少症（本剤群 40.0%、7+3 療法群 29.3%）、口内炎（32.9%、19.5%）、疲労（29.4%、17.1%）、菌血症（22.4%、12.2%）、発疹（56.5%、34.1%）、脱毛症（5.9%、17.1%）であった。

205 試験の群間で 10%以上発現率が異なる副作用は、発熱性好中球減少症（本剤群 34.6%、救援療法群 22.7%）、発疹（55.6%、20.5%）、菌血症（13.6%、27.3%）であった。

2.5.5.5.3 死亡

疾患進行による死亡を含む試験期間中の死亡率は、P1-2 試験で 48.9%、301 試験（最長 5 年）で本剤群 81.0%、7+3 療法群 92.7%、204 試験で本剤群 49.4%、7+3 療法群（本剤群へのクロスオーバー例を含む）48.8%、205 試験で本剤群 64.2%、救援療法群 72.7%、206 試験で 19.2%、101 試験で 72.9%、1201 試験で 37.0%、1421 試験で 31.6%であった。301 試験及び 205 試験では、本剤群の方が対照群よりも死亡率が低かった。

また、治療に関連する早期死亡の指標と考えられる投与開始 30 日以内及び 60 日以内の死亡率は、P1-2 試験で 6.4%及び 8.5%、301 試験の本剤群 5.9%及び 14.4%、7+3 療法群 10.6%及び 21.2%、204 試験の本剤群 3.5%及び 4.7%、7+3 療法群 7.3%及び 14.6%、205 試験の本剤群 7.4%及び 14.8%、救援療法群 4.5%及び 15.9%、206 試験で 0%及び 7.7%であった。301 試験及び 204 試験の投与開始 30 日以内及び 60 日以内の死亡率は、本剤群の方が 7+3 療法群よりも低かった。

死亡に至った有害事象は、P1-2 試験では 8.5%（4/47 例）に認められ、肺炎 2 例、敗血症、脳出血が各 1 例であった。いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

301 試験では、死亡に至った有害事象は本剤群 20%（31/153 例）、7+3 療法群 19%（29/151 例）に認められ、いずれかの群で 2%以上発現したのは、敗血症（本剤群 4.6%、7+3 療法群 1.3%）、疾患進行（3.9%、4.0%）、多臓器不全（1.3%、2.6%）、呼吸不全（0.7%、2.0%）であった。本剤群の敗血症 4 例、多臓器不全、中枢神経系出血、細菌性肺炎、肺炎及び脳出血の各 1 例、7+3 療法群の敗血症及び呼吸不全の各 2 例、多臓器不全、心停止、心房細動、うっ血性心不全、心肺停止、脳出血、急性呼吸不全及び肺出血の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

204 試験では、死亡に至った有害事象は本剤群 11.8%（10/85 例）、7+3 療法群 17.1%（7/41 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上発現したのは、敗血症（本剤群 2.4%、7+3 療法群 4.9%）、疾患進行（3.5%、0%）であった。本剤群の敗血症 2 例、脳ヘルニア、呼吸不全の各 1 例、7+3 療法群の敗血症 1 例、肺水腫及び心停止の 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

205 試験では、死亡に至った有害事象は、本剤群で 23.5%（19/81 例）、救援療法群で 20.5%（9/44 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上発現したのは、肺炎（本剤群 4.9%、救援療法群 4.5%）、敗血症（4.9%、0%）、敗血症性ショック（2.5%、0%）、急性骨髄性白血病（2.5%、4.5%）であった。本剤群の敗血症 2 例、呼吸窮迫、肺炎及び呼吸不全の各 1 例は因果関係が否定されなかった。

206 試験では、死亡に至った有害事象は 7.7%（2/26 例）に認められ、敗血症及び再発急性骨髄性白血病が各 1 例（3.8%）であった。敗血症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

101 試験では、死亡に至った有害事象は 31.3%（15/48 例）に認められ、2 例以上発現したのは、呼吸不全 6.3%、疾患進行、頭蓋内出血が各 4.2%であった。肺炎、下痢/高ナトリウム血症、敗血症、血小板減少症/口内炎/菌血症の各 1 例は因果関係が否定されなかった。

1201 試験では死亡に至った有害事象は認められず、1421 試験では、死亡に至った有害事象は、死亡（MedDRA/PT）2.6%（1/38 例）が認められ、因果関係は否定された。

2.5.5.5.4 重篤な有害事象

P1-2 試験では、重篤な有害事象は 51.1%（24/47 例）に認められ、5%以上に発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 23.4%、肺炎 14.9%、発熱 8.5%であった。

301 試験では、重篤な有害事象は本剤群 59%（90/153 例）、7+3 療法群 43%（65/151 例）に認められ、本剤群の方が 7+3 療法群より発現率が高かった。いずれかの群で 5%以上発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（本剤群 7.8%、7+3 療法群 5.3%）、敗血症（7.8%、3.3%）、呼吸不全（7.2%、5.3%）、肺炎（6.5%、4.0%）、駆出率減少（5.9%、6.0%）であった。

204 試験では、重篤な有害事象は、本剤群 55.3%（47/85 例）、7+3 療法群 39.0%（16/41 例）に認められ、本剤群の方が 7+3 療法群より発現率が高かった。いずれかの群で 5%以上発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（本剤群 10.6%、7+3 療法群 9.8%）、敗血症（8.2%、4.9%）、発熱（8.2%、0.0%）、菌血症（7.1%、2.4%）であった。

205 試験では、重篤な有害事象の発現率は、本剤群 65.4%（53/81 例）、救援療法群 50.0%（22/44 例）に認められ、本剤群の方が救援療法群より発現率が高かった。いずれかの群で 5%以上発現した重篤な有害事象は、菌血症（本剤群 13.6%、救援療法群 13.6%）、敗血症（9.9%、2.3%）、発熱性好中球減少症及び肺炎（各 8.6%、4.5%）であった。

206 試験では、重篤な有害事象は 31%（8/26 例）に認められ、5%以上発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 27%であった。

101 試験では、重篤な有害事象は 75.0%（36/48 例）に認められた。5%以上発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 22.9%、肺炎 10.4%、発熱及び呼吸不全が各 6.3%であった。

1201 試験では、重篤な有害事象は、100 units/m^2 合計群 81.8%（18/22 例）、134 units/m^2 群 100%（5/5 例）で認められた。100 units/m^2 合計群で 5%以上発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 77.3%、低酸素症 18.2%、敗血症 13.6%、高血圧、肺感染、上気道性喘鳴が各 9.1%であった。

1421 試験では、重篤な有害事象発現率は 55.3%（21/38 例）で、5%以上に発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 28.9%、斑状丘疹状皮疹 15.8%、肺感染、大腸炎、発熱、高血糖が各 5.3%であった。

2.5.5.5.5 投与中止に至った有害事象

P1-2 試験では、投与中止に至った有害事象は 10.6%（5/47 例）に認められ、肺炎 6.4%、大腿骨頚部骨折、脳出血が各 2.1%であった。

301 試験では、投与中止に至った有害事象は本剤群 2.0%（3/153 例）、7+3 療法群 1.3%（2/151 例）に認められ、本剤群で心不全、心筋症、急性腎不全が各 0.7%、7+3 療法群で駆出率減少 1.3%であった。

204 試験では、投与中止に至った有害事象は本剤群 2.4%（2/85 例）、7+3 療法群 2.4%（1/41 例）であり、本剤群で呼吸不全、急性腎不全が各 1.2%、7+3 療法群で精神病性障害 2.4%であった。

101 試験では、投与中止に至った有害事象は 8.3%（4/48 例）発現し、脳血管発作/頭蓋内出血、血小板減少症/口内炎/菌血症、心嚢液貯留/発熱/肺炎/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疾患進行が各 1 例であった。

205 試験、206 試験、1421 試験では、投与中止に至った有害事象は認められなかった。1201 試験では投与中止に至った有害事象は収集していない。

2.5.5.5.6 臨床検査値及び生理学的所見

2.5.5.5.6.1 血小板数及び好中球数回復までの期間

301 試験にて寛解導入療法 1 サイクルのみを受け CR に到達した被験者では、寛解導入療法開始から好中球数回復（≧1000/μL）までの期間の中央値は本剤群 37 日、7+3 療法群 29 日、血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間の中央値は本剤群 40 日、7+3 療法群 30 日であり、本剤群で 7+3 療法群と比較して回復までの期間が延長した（2.7.4.3.1 項参照）。本剤は 7+3 療法と比較して AraC 及び DNR の血漿中半減期が長いため、骨髄抑制期が遷延し、好中球数や血小板数が回復するまでの期間が長くなったと考えられる。

P1-2 試験の第 II 相パートにて寛解導入療法 1 サイクルのみを受け CR に到達した被験者では、本剤投与後の好中球数及び血小板数回復までの期間中央値は、いずれも 35 日であった。

2.5.5.5.6.2 血清中銅濃度の変動

いずれの試験においても、血清中銅濃度は本剤投与後に一過性に上昇した。

P1-2 試験の PK 評価では、t_{max} の中央値は約 2 時間（投与終了約 0.5 時間後）であり、Day 5 投与 96 時間後の血清中銅濃度は、Day 1 投与前の血清中銅濃度付近まで減少した。臨床検査による銅濃度のモニタリングにおいても、Day 5 時点で上昇が確認されたが、治療期終了時にはベースライン時と同程度となった（平均値はベースライン時：129.6 μg/dL、Day 5：206.1 μg/dL、終了時：128.8 μg/dL）。急性の銅中毒の徴候又は症状が認められた被験者はいなかった。

2.5.5.5.6.3 心機能検査

P1-2 試験では、心電図検査において臨床上重要な異常所見は認められなかった。投与後の LVEF 最小値が 50%未満となった被験者が 1 例認められたが、一過性であり心疾患等の所見は認められなかった。

301 試験、204 試験では、心電図検査において臨床上重要な異常所見が認められた被験者の割合及び投与開始後に LVEF 最小値が 50%未満となった被験者割合は、本剤群と対照群で同程度であった。

101 試験では、前治療及び治療期間中のアントラサイクリン累積投与量が 500 mg/m^2 を超える 2 例において、うっ血性心不全の徴候及び症状（息切れ、低酸素症、起座呼吸）を伴う臨床的に有意な左室機能の低下（投与後の LVEF が 50%未満で LVEF 低下が 10%以上）が認められた。

2.5.5.6 各試験結果の類似性及び相違点

（1） 日本人成人患者を対象とした P1-2 試験と外国人成人患者を対象とした 301 試験

P1-2 試験と 301 試験で本剤投与により発現する事象は類似していた（2.7.4.5.1.4 項参照）。

試験間で発現傾向が大きく異なるのは、血小板減少症、貧血、白血球減少症、好中球減少症であった。これらは骨髄抑制による血球数減少を有害事象と扱うかどうかの違いであり、いずれの試験においても多くの検査値において本剤投与後に Grade 4 まで血球数が減少し、血球数減少の推移について大きな差異は認められなかった。

（2） 外国人成人患者を対象とした 301 試験と外国人小児患者を対象とした 1201 試験

小児を対象とした 1201 試験では、301 試験より血球数減少や貧血の発現率が高い傾向が認められた（2.7.4.5.1.2 (2)項参照）。これらは骨髄抑制による血球数減少を有害事象と扱うかどうかの違いであり、いずれの試験においても血球数が減少することを確認している。その他に、小児試験でのみ発現が懸念される事象はなかった。

（3） 60～75 歳の患者を対象とした 301 試験と 20～66 歳の患者を対象とした 205 試験

205 試験の対象患者には 20～59 歳の患者が 79%含まれていたが、60～75 歳を対象とした 301 試験と事象ごとの発現傾向は類似していた（2.7.4.5.1.2 (2)項参照）。

2.5.5.7 部分集団における有害事象発現率の差異

（1） 性別

P1-2 試験、301 試験ともに性別で Grade 3 以上の副作用、重篤な有害事象の発現率は同程度であり、性別による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.5.1.1 項参照）。

（2） 年齢別

P1-2 試験、301 試験ともに年齢カテゴリー別（60～69 歳、70～75 歳）の Grade 3 以上の副作用、重篤な有害事象等の発現率は同程度であった（2.7.4.5.1.2 (1)項参照）。

（3） 疾患タイプ別

301 試験において、高リスク AML タイプ別［t-AML、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴なし）、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴あり）、MDS に関連する細胞遺伝学的異常を

有する AML、CMML の既往歴がある AML］で Grade 3 以上の副作用や重篤な有害事象等の発現率に大きな違いはなかった（2.7.4.5.1.3 項参照）。

（4） 腎機能別

P1-2 試験及び 301 試験ともに、重度腎機能障害（CrCL＜30 mL/min）の患者は対象患者から除外していた。

P1-2 試験及び 301 試験ともに、腎機能が正常（CrCL≧90 mL/min）、軽度腎機能障害（60～＜90 mL/min）、中等度腎機能障害（30～＜60 mL/min）の患者群で Grade 3 以上の副作用、重篤な有害事象等の発現率は同程度であり、腎機能による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.5.1.5 (1)項参照）。

また、海外第 I 相試験（102 試験）にて、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を対象に、本剤の PK 及び安全性を評価した（2.7.4.5.1.5 (2)項参照）。

試験期間中に 21 例全例で有害事象が認められ、副作用発現率は、腎機能正常群 100.0%（7/7 例）、中等度腎機能障害群 87.5%（7/8 例）、重度腎機能障害群 66.7%（4/6 例）であった。また、全例で Grade 3 以上の有害事象が認められた。

死亡に至った有害事象は腎機能正常群で肺炎/心肺停止 1 例、中等度腎機能障害群で呼吸窮迫 1 例、呼吸不全/脳血管発作 1 例が認められ、重篤な有害事象発現率は、腎機能正常群 42.9%（3/7 例）、中等度腎機能障害群 37.5%（3/8 例）、重度腎機能障害群 33.3%（2/6 例）であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

中等度又は重度の腎機能障害患者で明らかに発現率が高まる有害事象は認められなかった。

（5） 肝機能別

P1-2 試験及び 301 試験ともに、スクリーニング時にビリルビン値≧2.0 mg/dL の患者は除外しており、ベースライン時にビリルビン値＞3.0 mg/dL の患者は 301 試験の本剤群 1 例のみであった。P1-2 試験及び 301 試験ともに、ベースライン時のビリルビン値が＜1.2 mg/dL、1.2～3.0 mg/dL の患者群で Grade 3 以上の副作用、重篤な有害事象等の発現率は同程度であり、肝機能障害による明らかな影響は認められなかった（2.7.4.5.1.6 項参照）。

2.5.5.8 投与量、投与期間と有害事象

2.5.5.8.1 投与量

101 試験において、本剤を 3、6、12、24、32、43、57、76、101、134 units/m^2 投与した際の副作用発現率は、3～24 units/m^2 で 50.0%（4/8 例）、32～76 units/m^2 で 71.4%（10/14 例）、101 units/m^2 で 100.0%（20/20 例）、134 units/m^2 で 100.0%（6/6 例）であり、投与量に依存して高くなった（2.7.4.2.1.1 (3) 2)項参照）。しかし、Grade 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現率に用量依存性は確認されなかった。

口内炎、悪心、下痢、疲労及び発疹の副作用発現率は用量依存の傾向が認められた。発熱性好中球減少症、菌血症及び脱毛症は、101 units/m^2 及び 134 units/m^2 投与群でのみ発現した。また、

134 units/m^2 投与群の 6 例のうち 3 例に、DLT として、うっ血性心不全、高血圧クリーゼ及び 56 日を超える持続性血球減少症が観察され、本剤の最大耐量は 101 units/m^2 であった。

2.5.5.8.2 投与期間

P1-2 試験及び 301 試験における治療時期別（寛解導入療法期、地固め療法期）の有害事象発現率は、寛解導入療法期の方が地固め療法期よりも高かった（2.7.4.2.1.1 (4)項参照）。

寛解導入療法期と治療期全体の有害事象発現率は、ほぼ同等であり、治療期中に発現した有害事象の多くは、寛解導入療法期に発現したことが示された。地固め療法期で発現率が高まる事象は認められなかった。

2.5.5.9 長期投与時の安全性

本剤の投与は、寛解導入療法で最大 2 サイクルまで、寛解到達患者で行う地固め療法で最大 2 サイクルまでとしており、長期間投与することは想定していない。

2.5.5.10 有害事象の予防、軽減、管理方法

造血器腫瘍の治療では、一般的に悪心・嘔吐の予防のため制吐剤の投与が行われる。

また、骨髄抑制に伴い発現する感染症や出血に関連する有害事象の管理方法としては、血液学的検査値を含めたモニタリングを行い、抗菌剤や抗真菌薬の予防投与、また必要に応じて、輸血及び血球増殖因子等の支持療法を適切に実施し、有害事象をコントロールする必要がある。

また、心疾患を予防するためには、投与前にアントラサイクリンの累積投与量を確認し、心電図や MUGA スキャン、心エコー等による心機能のモニタリング結果とあわせて、地固め療法を大量 AraC 療法に変更するなど治療レジメンを検討する必要がある。

本剤投与時には infusion-related reaction や過敏症反応について十分にモニタリングする必要がある。本剤投与後に過敏症反応が発現した場合、症状の程度により、投与中断や注入時間の延長、ジフェンヒドラミンやデキサメタゾン等による対症療法を実施することで症状をコントロールすることが推奨される。

本剤投与により発疹関連の有害事象が発現することが想定されるが、抗ヒスタミン薬やステロイド剤の投与等、適切な対症療法を行うことでコントロール可能であると考えられる。

銅中毒となった場合、悪心、嘔吐、下痢、黄疸、精神状態の変化、循環虚脱などが症状として現れる。一般的に食事や薬物で摂取した過剰な銅は肝臓の肝細胞に取り込まれ、胆汁中に排泄される。臨床試験で認められた血中銅濃度の上昇は一過性であり、対症療法なしに正常値に戻っていることから、本剤投与時の血中銅濃度を随時モニタリングする必要はないと考える。

2.5.5.11 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.5.11.1 過量投与

いずれの臨床試験においても、本剤の過量投与は認められなかった。

2.5.5.11.2 依存性、反跳現象、乱用

本剤投与により、薬物乱用又は依存性を疑わせる非臨床試験及び臨床試験の報告は得られていない。また、本剤投与に伴う薬物乱用、離脱症状又は反跳減少を評価するための特定の試験は実施されていない。

2.5.5.12 世界における市販後使用経験

2.5.5.12.1 世界における使用経験

本剤は、2023 年 4 月現在、世界 30 ヵ国以上の国及び地域にて販売されている。

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）によると、2022 年 8 月までの推定累積曝露患者数は [redacted] 例である。

2017 年 8 月 3 日～2022 年 8 月 2 日までに報告された自発報告及び文献情報からの副作用 1319 件（非重篤 435 件、重篤 884 件）のうち、20 件以上報告された重篤な副作用は、発熱性好中球減少症 72 件、死亡 46 件、敗血症 32 件、好中球減少症 31 件、肺炎 24 件、好中球減少性敗血症 23 件であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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（MDS 等の血液疾患から移行、細胞傷害性化学療法等の治療により発症）があり、二次性に発症した AML は WHO 分類[2)]において「AML-MRC」及び「治療に関連した骨髄性腫瘍」が該当するが、これらの AML（本申請では「高リスク AML」と定義）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[15, 16, 17)]。

AML の発生数のピークは国内外ともに 60～70 歳代であり、65 歳以上の患者が過半数を占めている[4, 5, 6)]。成人 AML のうち高リスク AML の割合は、国内において AML-MRC が 29%、t-AML が 13%と報告されており[7)]、海外でもその割合は同様である（それぞれ 24～35%及び 10～20%）[2)]。一方、小児 AML 患者数は、年間 180 例前後と報告されており、小児特有の AML である AML-DS、APL 及びそれ以外の AML の 3 病型に大別される[8)]。小児における AML 全体の罹患率は 0 歳児で最も高く、次いで AML-DS が多く発症する 1～4 歳児で高いことが国内外において報告されている[9, 10)]。

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、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[15, 16, 17)]。小児においても、高リスク AML は予後不良であり[20, 21, 22)]、小児 AML-MRC の 3 年間無増悪生存率は 37.1%[21)]、小児 t-AML の 5 年全生存率は 54.9%[22)]と報告されている。

以上より、高リスク AML 患者は他の AML に比べて予後が不良であり、有効な治療選択肢が望まれている。

2.5.6.1.2 現行の治療

造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版補訂版）[12)]及び NCCN ガイドライン（2022 年 ver.3）[25)]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[14)]。なお、NCCN ガイドラインでは、強力化学療法が適応とならない患者に対しては、ベネトクラクスと HMA の併用療法やゲムツズマブオゾガマイシン、glasdegib（日本未承認）等の治療薬が推奨されている[25)]。

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[2]。7+3 療法以外では、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 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、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 を受けることができないことも多い[23, 24]。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 *de novo* 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[26]。

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[20, 21]、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[22, 27]、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、日本では、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。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 生存期間の延長

海外の高リスク AML 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を 7+3 療法と比較検討した 301 試験において、OS 中央値は本剤群で 9.56 ヵ月、7+3 療法群で 5.95 ヵ月、ハザード比（95%CI）は 0.69（0.52～0.90）であり、7+3 療法群に対して本剤群で OS の有意な延長が認められた（片側 P=0.003、層別 Log rank 検定）。また、追跡期間 5 年終了時点においても、OS 中央値は、本剤群 9.33 ヵ月、7+3 療法群 5.95 ヵ月、ハザード比（95%CI）は 0.70（0.55～0.91）であり、本剤群で OS の有意な延長が示された。なお、生存期間について部分集団解析を実施したところ、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）］。

国内では、日本人の高リスク AML 患者を対象とした NS87-P1-2 試験において、第 II 相パートにおける OS 中央値（90%CI）は 8.58（6.77～13.28）ヵ月であり、1 年生存率（90%CI）は、36.58（20.12～53.21）%であった。これらの成績は、301 試験における本剤群の成績と同程度であった。また、P1-2 試験における 70 歳以上の患者の OS 中央値は 10.72 ヵ月であり、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。なお、本申請では、P1-2 試験は、最終被験者の寛解導入療法終了時点でカットオフしたデータにおける成績を用いており、追跡調査期間が非常に限られているため、追跡期間の更なる延長により OS 成績向上の可能性があることに留意する必要がある。

また、301 試験において、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）は 0.74（0.58～0.96）であり、本剤群で 7+3 療法群と比較して EFS の有意な延長が認められた（片側 P=0.011、層別 Log rank 検定）。P1-2 試験の第 II 相パートにおける EFS 中央値（90%CI）は、4.67（2.04～6.05）ヵ月であり、301 試験の本剤群の結果と同等以上であった。

近年の再発又は難治性 AML 患者に対する治療成績向上により、後治療が OS 成績へ少なからず影響しているとの報告があり [41]、後治療の影響のない EFS 成績の向上は、本剤による純粋な有効性を示唆していると考えられる。

2.5.6.2.2 HSCT 移行率の向上

同種 HSCT は AML の根治的治療となる可能性があるが、高齢者ではしばしば重大な合併症を併発しており、移植に関連した合併症等による死亡率が高まるため、HSCT を実施できる患者は限られる [24]。

301 試験において、データカットオフまでに HSCT を実施した被験者（ITT-HSCT 解析対象集団）は、本剤群 52 例（34.0%）、7+3 療法群 39 例（25.0%）であり、本剤群の方が 7+3 療法群と比べて HSCT に移行した被験者が多かった（片側 P=0.049、層別 Mantel-Haenszel 検定）。HSCT 実施を起点とした時の OS 中央値は本剤群では未達、7+3 療法群で 10.25 ヵ月、ハザード比（95%CI）は 0.46（0.24～0.89）であり、本剤群では 7+3 療法群と比較して OS の有意な延長が認められた（片側 P=0.009、層別 Log rank 検定）。追跡期間 5 年終了時点における HSCT 実施を起点とした時の OS 中央値は、本剤群では未達、7+3 療法群で 10.25 ヵ月、ハザード比（95%CI）は 0.51（0.28～0.90）であり、本剤群で同様に良好な OS 成績が得られた。

また、P1-2 試験の第 II 相パートにおける HSCT 実施率は 31.4%（11/35 例）であり、追跡調査期間が短いにもかかわらず、301 試験の本剤群と同等の結果であった。

以上を踏まえると、予後不良な因子により HSCT 実施が困難な高リスク AML 患者において、本剤投与により、HSCT 実施率を高められたことが、OS 成績の向上に大きく寄与したと考えられた。

2.5.6.2.3 寛解（CR 又は CRi）率の改善

301 試験において、寛解導入療法終了時点の CR 率は本剤群 37.3%、7+3 療法群 25.6%であり、本剤群の方が 7+3 療法群よりも有意に高かった（片側 P=0.020、層別 Mantel-Haenszel 検定）。また、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 療法群よりも有意に高かった（片側 P=0.008、層別 Mantel-Haenszel 検定）。なお、CR+CRi 到達例の寛解持続期間の中央値は、本剤群 6.93 ヵ月、7+3 療法群 6.11 ヵ月で、ハザード比（95%CI）は 0.77（0.47～1.26）であり、本剤群と 7+3 療法群で寛解持続期間に統計学的な有意差は認められなかった（片側 P=0.147、層別 Log rank 検定）。

P1-2 試験において、第 II 相パートの CR 率は 40.0%（14/35 例）、CR+CRi は 60.0%（21/35 例）であり、301 試験と同等以上の寛解率が得られた。

高リスク AML のように化学療法のみでは長期予後が見込めない患者に対しては、寛解に導入させることで、病勢進行を遅延させ、HSCT につなげることが治療目標の一つとされており [42]、本剤投与により高い寛解率が得られることの臨床的な意義は大きいと考えられる。

2.5.6.2.4 総曝露量の減少

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。

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。以上より、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（表 2.5.6.2.4-1）。

表 2.5.6.2.4-1 有効性が得られた被験者における累積投与量平均値（301 試験）

	本剤		7+3 療法		本剤／7+3 療法	
	AraC[a]	DNR	AraC	DNR	AraC	DNR
OS[b]	1216.5 mg	381.7 mg	2060.8 mg	515.5 mg	59.0%	74.0%
CR[c]	924.1 mg	406.6 mg	3488.5 mg	643.7 mg	26.5%	63.2%
CR+CRi[c]	1143.9 mg	400.2 mg	3157.2 mg	614.4 mg	36.2%	65.1%

a：治験実施計画書に従い地固め療法の代替療法として AraC を投与した被験者 1 例の投与量（17100 mg）を含む
b：データカットオフ時点で生存していた被験者（本剤群 49 例、7+3 療法群 24 例）の累積平均投与量
c：CR（本剤群 57 例、7+3 療法群 40 例）又は CR+CRi（本剤群 73 例、7+3 療法群 52 例）が得られた被験者の累積平均投与量

［5.3.5.3-1 Table 2.1-1, Table 2.1-2, Table 2.1-3, Table 2.1-4, Table 2.1-5, Table 2.1-6 を改変］

2.5.6.2.5 早期（30 又は 60 日）死亡率の低さ

301 試験において、治療開始後 30 日以内及び 60 日以内の死亡率は、本剤群で 5.9%（9/153 例）及び 14.4%（22/153 例）、7+3 療法群で 10.6%（16/151 例）及び 21.2%（32/151 例）であり、早期死亡率は 7+3 療法群と比べて本剤群で低かった。なお、P1-2 試験では、追跡調査期間が短く全死亡例数が少ないため、単純な比較は困難であるが、30 日以内の死亡例は 3 例、60 日以内の死亡例は 4 例であった。

AML に対する強力化学療法実施にあたり、早期死亡は大きなリスクであり、高齢者では特にそのリスクが高くなる。早期死亡率を減らすことは本剤の投与例にとって大きなベネフィットとなると考えられる。

2.5.6.2.6 用法・用量の利便性

AML に対して従来用いられている強力な化学療法である 7+3 療法は、寛解導入療法 1 サイクルにおいて入院下で AraC を 7 日間持続注入するとともに DNR を 3 日間投与する必要があるが、本剤による寛解導入療法は、入院下で実施するものの 1 日おきに 90 分間の点滴を 3 回実施すれば 1 サイクル目の投与は完結する。また、5+2 療法を用いた地固め療法では 5 日間の持続注入のために入院が必要であるのに対して、本剤は 90 分間の点滴を 1 日おきに 2 回実施すれば 1 サイクルの投与は完結する。したがって、7+3 療法では寛解導入療法及び地固め療法中には入院での治療が必須となるが、本剤治療の場合、地固め療法では患者の状態が良好で、治療環境が整っていれば外来での治療も可能となる。また、薬剤の注入時間も大幅に短縮されるため、患者の生活の質（QOL）の改善も期待できる。

2.5.6.2.7 小児患者に対する有効性

小児及び若年成人の再発又は難治性造血器腫瘍患者を対象とした 1201 試験において、AML 患者で 100 units/m^2 投与群 18 例の CR 率は 16.7%（3 例）、CRi 率は 16.7%（3 例）であり、全寛解（CR+CRp+CRi）率は 33.3%（6 例）であった。また、小児及び若年成人の再発又は難治性 AML 患者を対象とした 1421 試験において、1 サイクル後の全寛解率（CR+CRp+CRi）は 75.7%（28/37 例）であった。以上より、1201 試験、1421 試験ともに寛解到達例が複数認められ、小児及び若年成人患者においても寛解が期待できることが示された。なお、小児患者における本剤の安全性プロファイルは成人における結果と類似していた。

小児の再発又は難治性 AML 患者を対象とした 1201 試験における PK パラメータは、海外成人 AML 患者を対象とした 206 試験の PK パラメータと大きな違いはなかった。さらに、海外成人対象 5 試験の Population PK 解析の結果、AraC、DNR ともに、クリアランス及び分布容積は BSA に大きく依存していたが、年齢は有意な共変量ではなかった。以上から、BSA に基づく本剤投与量の補正を行うことで、小児及び若年成人患者に対しても本剤の適切な曝露量を得られることが示された。

また、未治療の小児高リスク AML 患者に対する有効性を推定するため、E-R 解析を実施したところ、小児集団においても、成人と同様に曝露量に応じた有効性が得られることが示唆された。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 骨髄抑制の遷延

本剤は、現在の標準治療である 7+3 療法と比較して AraC 及び DNR の血漿中半減期が長いため、骨髄抑制期が遷延し、好中球数や血小板数が回復するまでの期間が 8～10 日程度長くなる傾向がある。したがって、本剤による治療後には血球減少に起因する感染症や出血に関連する事象の発現に十分留意する必要がある。

301 試験では、感染症に関連する有害事象発現率は、本剤群 92.8%（142/153 例）、7+3 療法群 92.7%（140/151 例）と同程度であった。Grade 3 以上の有害事象発現率は、本剤群で 83.7%、7+3 療法群で 86.1%、Grade 5 の有害事象発現率は、本剤群で 7.2%、7+3 療法群で 2.6%であった。最も高頻度に観察された感染症に関連する有害事象は、発熱性好中球減少症（本剤群：69.9%、7+3 療

法群:71.5%）であった。7+3 療法群と比較して本剤群で 5%以上発現率が高い事象は、発熱（22.2%、16.6%）及び菌血症（9.8%、2.6%）であった。出血性の有害事象発現率は、本剤群 74.5%（114/153 例）、7+3 療法群 59.6%（90/151 例）であり、本剤群で高かった。ほとんどの有害事象が Grade 2 以下であり、Grade 3 以上の有害事象発現率は、本剤群で 11.8%（18/153 例）、7+3 療法群で 8.6%（13/151 例）、Grade 5 の有害事象は、両群で各 4 例（2.6%）のみであった。最も高頻度に観察された出血性の有害事象は、鼻出血（本剤群：35.9%、7+3 療法群：17.9%）であった。7+3 療法群と比較して本剤群で 5%以上発現率が高い事象は、鼻出血（35.9%、17.9%）、口腔内出血（10.5%、5.3%）及び血性水疱（9.2%、3.3%）であった。

P1-2 試験では、感染症に関連する有害事象発現率は 97.9%（46/47 例）であった。10%以上発現した感染症に関連する有害事象は、発熱性好中球減少症 85.1%、発熱 38.3%、肺炎 25.5%であった。感染症に関連する有害事象のほとんどは Grade 3 であり、Grade 4 は敗血症 1 例、Grade 5 では肺炎 2 例、敗血症 1 例が認められた。発熱は、Grade 1 が 9 例、Grade 2 が 4 例、Grade 3 が 5 例であった。出血性の有害事象発現率は 42.6%（20/47 例）であった。10%以上発現した出血性の有害事象は、播種性血管内凝固、鼻出血が各 10.6%であった。出血性の有害事象の多くは Grade 2 以下であり、Grade 3 の事象は播種性血管内凝固 3 例、上部消化管出血、下部消化管出血、活性化部分トロンボプラスチン時間延長が各 1 例、Grade 4 は 0 例、Grade 5 は脳出血 1 例が認められた。

感染症や出血に関連する有害事象は重篤な転帰に至るリスクがあり、血液学的検査値を含めた詳細なモニタリングが必要であるが、実施すべき処置等は、現在の標準治療における対応と同様である。本剤治療を受ける患者には、抗菌剤や抗真菌薬の予防投与、また必要に応じて、輸血及び血球増殖因子等の支持療法を適切に実施し、有害事象をコントロールすることで感染や出血等骨髄抑制に関連する有害事象のリスクは低減できると考えられる。

2.5.6.3.2 心毒性

アントラサイクリン系薬剤は、累積投与量に関連した心毒性リスクが報告されている。本剤には DNR が含まれており、また、投与対象集団には心疾患のリスクが比較的高い高齢者が含まれているため、心毒性は留意すべきリスクと考えられる。

301 試験において、心疾患に関連する有害事象発現率は、本剤群 75.2%（115/153 例）、7+3 療法群 74.8%（113/151 例）であり、同程度であった。Grade 3 以上の有害事象発現率は、本剤群 20.9%（32/153 例）、7+3 療法群 22.5%（34/151 例）であった。いずれかの群で 10%以上に認められた心疾患に関連する有害事象は、末梢性浮腫（本剤群 40.5%、7+3 療法群 50.3%）、頻脈（15.0%、11.3%）、肺水腫（8.5%、10.6%）、心房細動（6.5%、10.6%）であり、7+3 療法群と比較して本剤群で 5%以上発現率が高い事象は認められなかった。

なお、前治療及び治療期間中のアントラサイクリン累積投与量別（DNR 換算、低用量：＜250 mg/m^2、中用量：250～＜500 mg/m^2、高用量：≧500 mg/m^2）の心疾患に関連する有害事象発現率は、本剤群で低用量 73.0%（103/141 例）、中用量 100.0%（12/12 例）、7+3 療法群で低用量 64.9%（50/77 例）、中用量 85.9%（61/71 例）、高用量 66.7%（2/3 例）であった。本剤群では高用量投与した患者は認められなかった。評価例数に偏りがあるため単純な比較は困難であるものの、

アントラサイクリン累積投与量が多い被験者で有害事象の発現率は高い傾向であった。心疾患に関連する重篤な有害事象発現率は、低用量では本剤群 14.9%（21/141 例）、7+3 療法群 11.7%（9/77 例）と同程度であったが、中用量又は高用量では本剤群 8.3%（1/12 例）、7+3 療法群 20.3%（15/74 例）と本剤群の方が低かった。また、7+3 療法群でのみ、うっ血性心不全及び心房細動による死亡が確認された。

P1-2 試験において、心疾患に関連する有害事象発現率は 29.8%（14/47 例）であり、10%以上発現した心疾患に関連する有害事象は、末梢性浮腫 10.6%であった。心疾患に関連する有害事象の多くは、Grade 2 以下であり、Grade 3 はうっ血性心不全、心不全、浮腫、駆出率減少が各 1 例、Grade 4 は心タンポナーデ、肺水腫が各 1 例であり、Grade 5 の事象は認められなかった。

なお、アントラサイクリン累積投与量については、低用量（＜250 mg/m^2）の被験者がほとんど（93.6%）であったため、累積投与量別の評価は困難であった。

上記のとおり、7+3 療法と比べ本剤により心疾患に関連する有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかったが、観察期間が限定された臨床試験における成績であり、心毒性に及ぼす長期的影響については、完全には確立されていない。したがって、本剤投与中においては、心電図や MUGA スキャン、心エコー等による心機能評価を行うことが重要となる。特に心毒性が高まるリスク因子を有する患者においては、適切な頻度でモニタリングを実施すべきである。なお、心機能障害のある患者では、治療を続けるベネフィットがリスクを上回る場合に限り、本剤の投与が推奨される。

2.5.6.3.3 発疹

301 試験において、発疹に関連する有害事象発現率は、本剤群 54.9%（84/153 例）、7+3 療法群 37.1%（56/151 例）であり、本剤群で高かった。なお、副作用発現率は、本剤群 35.9%（55/153 例）、7+3 療法群 23.8%（36/151 例）であった。ほとんどの有害事象は Grade 2 以下であり、Grade 3 以上の有害事象発現率は、本剤群 5.2%（8/153 例）、7+3 療法群 2.0%（3/151 例）であった。10%以上に認められた発疹に関連する有害事象は、発疹（本剤群：28.8%、7+3 療法群：21.9%）であり、7+3 療法群と比較して本剤群で 5%以上発現率が高い事象も発疹のみであった。

P1-2 試験において、発疹に関連する有害事象発現率は 70.2%（33/47 例）、副作用発現率は 38.3%（18/47 例）であった。10%以上に発現した発疹に関連する有害事象は、発疹 42.6%及び薬疹 19.1%であったが、本剤との因果関係が否定されなかったのは、それぞれ 21.3%及び 2.1%であった。発疹に関連する有害事象の多くは、Grade 2 以下であり、Grade 3 以上は発疹が 2 例、斑状丘疹状皮疹及びそう痒性皮疹が各 1 例であった。

以上、本剤投与により発疹に関連する有害事象が発現することが想定されるが、抗ヒスタミン薬やステロイド剤の投与等による適切な対症療法を行うことでコントロール可能であると考えられる。

2.5.6.3.4 過敏症反応

301 試験において、過敏症に関連する有害事象発現率は、本剤群 76.5%（117/153 例）、7+3 療法群 65.6%（99/151 例）であり、本剤群でやや高かった。Grade 3 以上の有害事象発現率は、本剤群 19.0%（29/153 例）、7+3 療法群 14.6%（22/151 例）であった。いずれかの群で 10%以上に認められた過敏症に関連する有害事象は、発疹（本剤群：28.8%、7+3 療法群：21.9%）、そう痒症（15.0%、8.6%）、口内炎（9.8%、10.6%）であり、7+3 療法群と比較して本剤群で 5%以上発現率が高い事象は、発疹とそう痒症のみであった。

P1-2 試験において、過敏症に関連する有害事象発現率は 85.1%（40/47 例）、副作用発現率は 59.6%（28/47 例）であった。10%以上に発現した過敏症に関連する有害事象は、発疹 42.6%、口内炎 34.0%及び薬疹 19.1%であったが、本剤との因果関係が否定されなかったのは、それぞれ 21.3%、31.9%及び 2.1%であった。過敏症に関連する有害事象の多くは、Grade 2 以下であり、Grade 3 以上は発疹及びアレルギー性輸血反応が各 2 例、口内炎、アナフィラキシー反応、斑状丘疹状皮疹及びそう痒性皮疹が各 1 例であった。

DNR 及び AraC 投与例においては、重度又は致死性の infusion-related reaction を含む過敏症反応が報告されており、本剤投与時には過敏症反応について十分にモニタリングする必要がある。本剤投与後に過敏症反応が発現した場合、症状の程度により、投与中断や注入速度の低下、ジフェンヒドラミンやデキサメタゾン等による対症療法を実施することで症状をコントロールすることが推奨される。なお、本剤は、AraC、DNR 又は製剤の成分に対する重篤な過敏症が明らかになっている患者には禁忌である。

2.5.6.3.5 評価の限界及び不確実性

本剤の臨床試験においては、妊婦、授乳婦及び重度の肝機能障害の患者を対象から除外しており、これらの特定の背景を有する患者集団におけるリスクは不明である。また、ウィルソン病やその他の銅関連代謝障害の既往歴のある患者についても除外されており、これらの患者に対する安全性は不明である。また、小児患者における安全性データは限られている。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

AML は、成人で最も多くみられる急性白血病であり、65 歳以上の高齢者が過半数を占めており、予後不良で死亡率は高い。本邦では高齢化が進んでおり、AML の罹患率が加齢とともに高まることを考えると、それに伴い AML 患者数は今後も増えると予想される。厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室の患者調査においても、AML 患者数は 2017 年集計までは約 7,000 人と報告されていたが、2020 年集計においては約 11,000 人に増加している [3)]。AML に対する治療は、強力化学療法として AraC とアントラサイクリン系薬剤を併用する 7+3 療法が基本となるが、MDS から移行した AML や t-AML 等、高リスク AML 患者では、予後が不良となる白血病細胞側及び患者側因子を多く持ち、治療成績は不良である。しかしながら、成人・小児共に、高リスク AML に対して有効な標準的治療は存在しておらず、新たな治療選択肢が望まれている。

本剤は、海外第 III 相試験である 301 試験において、高リスク AML 患者を対象に 7+3 療法に対する有効性及び安全性を比較検討したところ、OS において 7+3 療法を上回る生存期間延長効果が検証された。また、本剤投与により、HSCT を受けた患者の割合は増加し、移植後の転帰も良好であった。301 試験では、OS 延長に加え、寛解率においても標準治療である 7+3 療法より有意に良好な成績が得られた。なお、これらの有効性は、治療選択肢がより少なく、アンメットメディカルニーズの高い 70 歳以上の患者群でも示された。

国内では、301 試験と同様、高リスク AML 患者を対象に本剤を投与した P1-2 試験において、主要評価項目である寛解率で、301 試験と同等以上の成績が得られ、OS 等、その他の副次評価項目においても、海外試験と遜色ない成績が得られた。これらの結果から、本剤は日本人の高リスク AML 患者においても有効性の期待できる薬剤であることが示唆された。

小児においては、1201 試験及び 1421 試験の結果、再発又は難治性の AML 患者においても、寛解が得られることが示され、PK パラメータや安全性プロファイルは成人における成績と類似していた。未治療の小児 AML 患者に対する有効性に関する治療成績は得られていないものの、Population PK モデルを用いた E-R 解析の結果、成人と同様、曝露量に応じた有効性が期待できると考えられた。

本剤は、有効な治療選択肢のない高リスク AML 患者において高い寛解率や OS 延長効果が得られるだけではなく、7+3 療法に比べて総曝露量を減らすことができ、また、用法・用量の改善により治療中の患者の QOL 向上にも寄与できる可能性がある。以上より、本剤は、高リスク AML 患者に対して、既存治療を上回るベネフィットをもたらすことができると考えられる。

本剤の安全性に関して、301 試験における本剤群の有害事象の種類や発現率は、7+3 療法群と大きな違いはなく、安全性プロファイルは類似していた。また、P1-2 試験において、日本人における有害事象の発現傾向は海外と同様であった。

本剤投与時の主要なリスクとしては、骨髄抑制の遷延による感染症や出血事象が挙げられるが、必要な予防処置や対症療法は 7+3 療法等の標準治療と同様であり、臨床検査値等のモニタリングや、抗菌薬、抗真菌薬等の予防投与等により十分にコントロール可能である。また、本剤は DNR を含んでおり、累積投与量による心毒性のリスクが懸念されるが、投与前後の心機能評価のモニタリングや、アントラサイクリン累積投与量や合併症に基づきリスクがベネフィットを上回ると判断される場合にのみ本剤を投与することで心毒性のリスクを低減することは可能である。その他、発疹や過敏症反応等、本剤投与により副作用の発現が想定されるが、適切な対症療法を行うことによりマネジメント可能であると考えられる。

以上を踏まえ、本剤の有効性及び安全性評価により、高リスク AML 患者に本剤を投与することで得られるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、本剤は国内の高リスク AML 患者に対する治療において有益と判断した。

2.5.7 参考文献

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/ ＜資料番号 5.4-1＞
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. ＜資料番号 5.4-2＞
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=0000032212145&tclass5val=0 ＜資料番号 5.4-3＞
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=0000032212144&tclass5val=0 ＜資料番号 5.4-4＞
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. ＜資料番号 5.4-5＞
6. National Cancer Institute, Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute myeloid leukemia (AML). Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html ＜資料番号 5.4-6＞
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. ＜資料番号 5.4-7＞
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. ＜資料番号 5.4-8＞
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. ＜資料番号 5.4-9＞
10. Age-adjusted and age-specific SEER cancer incidence rates (2014-2018), National Cancer Institute, SEER cancer stasistics review 1975-2018. ＜資料番号 5.4-10＞
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 ＜資料番号 5.4-11＞
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. ＜資料番号 5.4-12＞
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. ＜資料番号 5.4-13＞

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. ＜資料番号 5.4-14＞

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. ＜資料番号 5.4-15＞

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. ＜資料番号 5.4-16＞

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. ＜資料番号 5.4-17＞

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. ＜資料番号 5.4-18＞

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. ＜資料番号 5.4-19＞

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. ＜資料番号 5.4-20＞

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. ＜資料番号 5.4-21＞

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. ＜資料番号 5.4-22＞

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. ＜資料番号 5.4-23＞

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. ＜資料番号 5.4-24＞

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 ＜資料番号 5.4-25＞

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. ＜資料番号 5.4-26＞

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. ＜資料番号 5.4-27＞

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. ＜資料番号 5.4-28＞

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. ＜資料番号 5.4-29＞

30. Bachur NR, Huffman DH. Daunorubicin metabolism: estimation of daunorubicin reductase. Br J Pharmacol. 1971;43:828-33. ＜資料番号 5.4-30＞

31. ダウノマイシン静注用 20 mg 添付文書（2021 年 2 月改訂版） ＜資料番号 5.4-31＞

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. ＜資料番号 5.4-32＞

33. Cytarabine injection [package insert]. Mylan Institutional LLC: Rockford, IL USA; September 2014. ＜資料番号 5.4-33＞

34. Daunorubicin hydrochloride injection [package insert]. Bedford, OH USA; June 2013. ＜資料番号 5.4-34＞

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. ＜資料番号 5.4-35＞

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. ＜資料番号 5.4-36＞

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/ ＜資料番号 5.4-37＞

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. ＜資料番号 5.4-38＞

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. ＜資料番号 5.4-39＞

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） ＜資料番号 5.4-40＞

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. ＜資料番号 5.4-41＞

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. ＜資料番号 5.4-42＞

43. 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 ＜資料番号 5.4-54＞

44. 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 ＜資料番号 5.4-55＞

45. 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 ＜資料番号 5.4-56＞

46. Tarlock K, et al. Acute Myelogenous Leukemia.in Children In: Wintrobe's Clinical Hematology 14th Edition. Wolters Kluwer; 2018. p.1656-78. (Chapter 78) ＜資料番号 5.4-57＞