2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 7

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AraC	cytarabine：シタラビン
AraU	arabinofuranosyluracil：アラビノフラノシルウラシル
CHAPS	3- [3- (cholamidopropyl) dimethylammonio]-1-propanesulfonate：3-［3-（コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ］-1-プロパンスルホン酸
CL	clearance：全身クリアランス
DNR	daunorubicin：ダウノルビシン
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クラマトグラフィー質量分析法
ICP-OES	inductive coupled plasma-optical emission spectrometry：誘導結合プラズマ発光分析法
IVR	*in vitro* release：*in vitro* 遊離
PK	pharmacokinetic：薬物動態
THU	tetrahydrouridine：テトラヒドロウリジン
Vc	central volume of distribution：中央コンパートメントの分布容積

2.7.1.1 背景及び概観

NS-87 はシタラビン（AraC）とダウノルビシン（DNR）が 5 : 1 のモル比となるように配合した凍結乾燥リポソーム注射剤であり、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。

NS-87 の製剤開発の経緯の詳細は「2.3.P.2 製剤開発の経緯」に記載した。

2.7.1.1.1 臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤

海外の臨床試験では液体製剤の凍結保存品（以下、凍結製剤）及び凍結乾燥製剤の 2 種類が使用され、海外で市販されている製剤は凍結乾燥製剤である。また、国内の臨床試験で使用された製剤及び市販予定製剤は、凍結乾燥製剤である。国内及び海外の臨床試験で使用した製剤の概要を表 2.7.1.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1.1-1 国内及び海外の臨床試験で使用した製剤の概要

国内/海外	成人/小児	相	試験番号	内容	剤形
国内	成人	第 I/II 相	NS87-P1-2	高リスク AML 患者を対象としたオープンラベル試験	凍結乾燥製剤
海外	成人	第 I 相	CLTR0305-101	進行性造血器腫瘍患者を対象としたオープンラベル用量漸増試験	凍結製剤
			CPX351-102	中等度及び重度の腎機能障害を伴う造血器腫瘍患者を対象とした薬物動態及び安全性検討試験	凍結乾燥製剤
		第 II 相	CLTR0308-204	60～75 歳の未治療 AML 患者を対象とした 7+3 療法対照比較試験	凍結製剤
			CLTR0308-205	65 歳以下の成人初回再発 AML 患者を対象とした救援療法対照比較試験	凍結製剤
			CLTR0310-206	急性白血病患者及び MDS 患者を対象とした薬物動態及び QTc 評価試験	凍結乾燥製剤
		第 III 相	CLTR0310-301	未治療高リスク AML 患者を対象とした 7+3 療法対照比較試験	凍結乾燥製剤
	小児	第 I 相	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薬物動態、安全性及び忍容性検討試験	凍結乾燥製剤
		第 I/II 相	AAML1421	小児及び若年成人の再発又は難治性 AML 患者を対象とした用量設定試験	凍結乾燥製剤

2.7.1.1.2 生体試料分析法

本資料において、総血漿中濃度とは、NS-87 に内包された薬物の血漿中濃度と生体内で NS-87 の外の薬物（フリー体）の血漿中濃度の合計を意味する。NS-87 に内包された血漿中濃度は、総血漿中濃度からフリー体の血漿中濃度を差し引くことで算出した。なお、総血漿中濃度は、血漿サンプルを酸性化し、リポソームを破壊した後、AraC 及び DNR を測定した。フリー体血漿中濃度は、血漿サンプルを限外ろ過し、リポソームを除いた後、AraC 及び DNR を測定した。

国内臨床試験では、AraC 及び DNR の総血漿中濃度を液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS/MS）を用いて測定した。NS-87 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）を用いて測定した（表 2.7.1.1.2-1）。

海外臨床試験では、AraC 及び DNR の総血漿中濃度並びに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 LC-MS/MS 法を用いて測定した。さらに CLTR0310-206 試験では、AraC 及び DNR のフリー体血漿中濃度並びに AraC、DNR、AraU 及びダウノルビシノールの尿中濃度を LC-MS/MS 法で、血清中銅濃度を ICP-OES 法を用いて測定した（表 2.7.1.1.2-2）。

ほとんどの血漿中薬物濃度測定では、酵素阻害剤であるテトラヒドロウリジン（THU）をサンプル採取時又は処理時に添加した。THU は、血漿中 AraC のシチジンデアミナーゼによる AraU への代謝を阻害する。酵素は NS-87 のリポソーム内に入ることができないため、シチジンデアミナーゼによる代謝はリポソームの外部のみで起こる。また、DNR は THU の影響を受けない。以上より、THU は、AraC フリー体及び AraU の血漿中濃度を正確に測定するために使用した。THU を添加しない場合、サンプル中で AraC フリー体から AraU への代謝が起こるが、フリー体比率が極めて小さいため、総 AraC 濃度への THU の影響は無視できた。総 DNR、DNR フリー体及びダウノルビシノールの血漿中濃度に THU は影響を及ぼさなかった。なお、シチジンデアミナーゼはヒトの尿中には存在しない。したがって、THU は尿サンプルに使用しなかった。

血漿中フリー体濃度測定では、デキストロースをサンプル採取時に添加した。デキストロースは、血漿中のリポソームを安定化（処理及び凍結中の遊離又は破壊を防止）し、フリー体を正確に測定するために使用した。

尿中濃度測定法では、3-［3-（コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ］-1-プロパンスルホン酸（CHAPS）を添加した。CHAPS は、保存容器への非特異的な薬物の吸着を防ぐために使用した。

表 2.7.1.1.2-1 国内の臨床試験で用いた分析法の概要

試験番号 資料番号 評価/参考	測定試料	測定対象物質	項目		THU 有無	該当する臨床試験
M18-0169-01 5.3.1.4-1 評価	血漿	総 AraC	定量範囲（μg/mL） 相対誤差（%） 変動係数（%）	0.100～50.0 -6.7～0.0 1.9～9.9	有	NS87-P1-2
		総 DNR	定量範囲（μg/mL） 相対誤差（%） 変動係数（%）	0.0500～25.0 -3.3～7.6 2.0～4.2		
F218-0039 5.3.1.4-2 評価	血清	銅	定量範囲（μg/mL） 真度（%） 精度（%CV）	0.5～20 99～101 2	無	NS87-P1-2

表 2.7.1.1.2-2 海外の臨床試験で用いた分析法の概要

試験番号 資料番号 評価/参考	測定試料	測定対象物質	項目		THU有無	該当する臨床試験
TNJS06-020 5.3.1.4-3 評価	血漿	総 AraC	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	50.0～10000 -8.0～-2.5 3.8～10.6	無	CLTR0305-101
TNJS07-262 5.3.1.4-4 評価	血漿	AraU	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	10.0～1000 -5.8～-0.3 3.4～7.2	無	CLTR0305-101
TNJS06-020a 5.3.1.4-5 評価	血漿	総 AraC	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	5.00～2000 -4.8～9.1 1.2～6.8	有	CLTR0310-206 CLTR0310-301 CPX-MA-1201 AAML1421
		AraU	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	5.00～2000 1.9～6.0 1.3～8.6		
TNJS14-096 5.3.1.4-6 評価	血漿	総 AraC	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	1000～100000 2.3～4.1 1.8～4.6	有	CLTR0310-206 CLTR0310-301 CPX-MA-1201 AAML1421
TNJS06-021 5.3.1.4-7 評価	血漿	総 DNR	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	10.0～1000 -6.5～-4.0 1.9～6.8	無	CLTR0305-101
		ダウノルビシノール	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	2.00～200 -6.5～-3.5 0.0～2.6		
TNJS06-021a 5.3.1.4-8 評価	血漿	総 DNR	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	5.00～2000 3.3～12.2 2.7～4.0	有	CLTR0310-206 CLTR0310-301 CPX-MA-1201 AAML1421
		ダウノルビシノール	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	3.83～1530 6.1～12.0 2.4～5.1		
TNJS14-095 5.3.1.4-9 評価	血漿	総 DNR	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	1000～100000 -2.0～2.6 2.0～4.0	有	CLTR0310-206 CLTR0310-301 CPX-MA-1201 AAML1421
TNJS14-057 5.3.1.4-10 評価	血漿	AraC フリー体	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	5.00～2000 5.6～7.1 3.8～14.8	有	CLTR0310-206
		DNR フリー体	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	5.00～2000 0.8～10.8 3.6～6.7		
12072.123118 5.3.1.4-11 評価	血漿	総 AraC	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	50.0～50000 -1.33～-0.800 2.02～3.29	有	CPX-MA-1201 AAML1421 CPX351-102
		AraU	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	5.0～5000 -1.87～0.400 1.76～5.16		
12069.123118 5.3.1.4-12 評価	血漿	総 DNR	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	50.0～50000 0.800～4.00 2.32～6.81	有	CPX-MA-1201 AAML1421 CPX351-102
		ダウノルビシノール	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	5.0～5000 -4.80～-0.400 2.13～6.87		

表 2.7.1.1.2-2 海外の臨床試験で用いた分析法の概要（続き）

試験番号 資料番号 評価/参考	測定試料	測定対象物質	項目		THU有無	該当する臨床試験
TNJS14-122 5.3.1.4-13 評価	尿	AraC	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	250～100000 -1.1～0.1 1.5～6.7	無	CLTR0310-206
		AraU	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	250～100000 -2.8～0.8 2.2～8.5		
TNJS14-121 5.3.1.4-14 評価	尿	DNR	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	5.00～2000 2.5～16.6 1.7～3.1	無	CLTR0310-206
		ダウノルビシノール	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	3.83～1530 0.8～9.7 1.4～8.7		
13373.123118 5.3.1.4-15 評価	尿	AraC	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	250～100000 -5.47～-0.667 1.73～2.21	無	CPX351-102
		AraU	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	125～50000 -4.80～0.800 1.78～4.14		
		DNR	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	10.0～4000 -4.00～1.00 1.33～1.96		
		ダウノルビシノール	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	10.0～4000 -4.30～-0.667 1.20～4.68		
16731.170920 5.3.1.4-16 評価	尿	ダウノルビシノール	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	10.0～4000 -3.67～0.00 1.67～4.51	無	CPX351-102
RTI-1243-AN 5.3.1.4-17 評価	血清	銅	定量範囲（ng/mL） 真度（%Bias） 精度（%CV）	50～2000 0.1～5.1 1.5～5.0	無	CLTR0310-206

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 凍結製剤と凍結乾燥製剤を比較した *in vitro* 試験

凍結製剤から凍結乾燥製剤への変更は、製品の安定性、商業的流通性、臨床現場での調製の容易さを考慮して行われた。

2 種類の製剤で異なる点は、製造方法における凍結乾燥工程の有無、リポソームの外相組成、容量及びバイアルサイズのみである。品質試験の結果より、2 種類の製剤の間に有効性や安全性に影響を与える顕著な品質の差は認めなかった。また、凍結製剤と凍結乾燥製剤の薬物放出挙動を比較検討した結果、薬物放出挙動は同等であることが示された（2.3.P.2.2 項参照）。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 凍結製剤と凍結乾燥製剤の PK 比較

凍結製剤と凍結乾燥製剤の PK の差があるかどうか検討するため、母集団薬物動態解析により共変量解析を実施した（JAZP-PCS-102：5.3.3.5-1）。母集団薬物動態解析には、凍結製剤を投与した 38 例と凍結乾燥製剤を投与した 157 例のデータを使用した。その結果、AraC では、製剤の違

いによる PK パラメータへの影響は無かった。一方、DNR では、凍結製剤を使用した被験者は凍結乾燥製剤と比べて全身クリアランス（CL）が 16%低下、中央コンパートメントの分布容積（Vc）が 19%小さい値となる可能性が示された。DNR の CL 及び Vc の変化があった場合、総血漿中濃度の用量線形性及び半減期の変化が予想されるが、変化はわずかであり、PK パラメータへの影響は小さいため、凍結製剤と凍結乾燥製剤の臨床上の安全性及び有効性に大きな差はないと判断した。

2.7.1.4 付録

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 海外第 I 相：進行性造血器腫瘍患者を対象としたオープンラベル用量漸増試験（試験番号 CLTR0305-101 試験） 5
2.7.2.2.2 海外第 II 相：急性白血病患者及び MDS 患者を対象とした薬物動態及び QTc 評価試験（CLTR0310-206 試験） 8
2.7.2.2.3 海外第 III 相：未治療高リスク AML 患者を対象とした 7+3 療法対照比較試験（CLTR0310-301 試験） 18
2.7.2.2.4 海外第 I 相：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薬物動態、安全性及び忍容性検討試験（CPX-MA-1201 試験） 19
2.7.2.2.5 海外第 I/II 相：小児及び若年成人の再発又は難治性 AML 患者を対象とした用量設定試験（AAML1421 試験） 21
2.7.2.2.6 海外第 I 相：中等度及び重度の腎機能障害を伴う造血器腫瘍患者を対象とした薬物動態及び安全性検討試験（CPX351-102 試験） 23
2.7.2.2.7 国内第 I/II 相：高リスク AML 患者を対象としたオープンラベル試験（NS87-P1-2 試験） 27
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.2.3.1 日本人と外国人の薬物動態の比較 31
2.7.2.3.2 一般薬物動態 31
2.7.2.3.3 分布、代謝、排泄の特徴 32
2.7.2.3.4 内因性要因 33
2.7.2.3.5 外因性要因 35
2.7.2.3.6 母集団薬物動態解析 35
2.7.2.3.7 曝露－反応解析 50
2.7.2.4 特別な試験 57
2.7.2.5 付録 58

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AE	adverse event：有害事象
AIC	Akaike information criterion：赤池情報量規準
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
AraC	cytarabine：シタラビン
AraU	1-β (beta)-D-arabinofuranosyluracil：アラビノフラノシルウラシル uracil arabinoside：ウラシルアラビノシド
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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 $AUC_{0\text{-}t(last)}$：0 時点から測定可能な時間 t 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
BMI	body mass index：ボディマス指数
BSA	body surface area：体表面積
BSV	between-subject variability：被験者間変動
C_{48hr}	concentration at 48 hr：投与後 48 時間における血漿中濃度
CL	total body clearance：全身クリアランス
CL_{ss}	total body clearance at steady state：定常状態における全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
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 platelet or neutrophil recovery：血球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
EFS	event-free survival：無イベント生存期間
E-R	exposure-response：曝露-反応
MDS	myelodysplastic syndromes：骨髄異形成症候群
M:P 率	metabolite to parent exposure ratio：代謝物の親化合物に対する曝露比
NA	not available：設定せず
NC	not calculate：算出せず
NCI-CTC	National Cancer Institute – comment toxicity criteria：国立がん研究所副作用基準
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

Q	peripheral clearance：末梢クリアランス
Q1	first quartile：第一四分位
Q2	second quartile：第二四分位
Q3	third quartile：第三四分位
Q4	fourth quartile：第四四分位
QTc	corrected QT：補正 QT 間隔
QTcB	corrected QT according to Bazett：Bazett 補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT according to Fridericia：Fridericia 補正 QT 間隔
R_{acc}	accumulation ratio：蓄積比
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 期での推奨用量
RSE	relative standard error：相対二乗誤差
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	half-life：半減期
TEAE	treatment emergent adverse events：治験薬投与開始後に発現した有害事象
T>Baseline	time over baseline：薬物未投与時の血清中銅濃度から算出した 95%信頼区間の上限を上回った時間
t_{max}	time to maximum concentration：最高濃度到達時間
Vc	central volume of distribution：中心コンパートメントの分布容積
V_d	volume of distribution：分布容積
Vp	peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady-state：定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution based on the terminal phase：消失相から算出した分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。なお、NS-87 はシタラビン（AraC）及びダウノルビシン（DNR）を配合したリポソーム製剤であるため、ヒト生体試料を用いた *in vitro* での薬物代謝試験及び薬物間相互作用試験は実施していない。

NS-87 の臨床薬理は、国内の成人高リスク急性骨髄性白血病（AML）患者を対象とした NS87-P1-2 試験（以下「P1-2 試験」）、海外の成人進行性造血器腫瘍患者を対象とした CLTR0305-101 試験（以下「101 試験」）、成人急性白血病及び骨髄異形成症候群（MDS）患者を対象とした CLTR0310-206 試験（以下「206 試験」）、成人未治療高リスク AML 患者を対象とした CLTR0310-301 試験（以下「301 試験」）、中等度及び重度の腎機能障害を伴う成人造血器腫瘍患者を対象とした CPX351-102 試験（以下「102 試験」）、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 CPX-MA-1201 試験（以下「1201 試験」）、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 AAML1421 試験（以下「1421 試験」）の成績に基づき評価した。

上記 7 試験全てにおいて、寛解導入療法 1 サイクルでの、AraC 及び DNR それぞれの総血漿中濃度［NS-87 のリポソームに内包された薬物と NS-87 のリポソーム外の薬物（フリー体）の血漿中濃度の合計］を測定し、206 試験では AraC 及び DNR のフリー体濃度も測定した。血漿中のフリー体濃度は低く、循環血中の AraC 及び DNR のほとんどはリポソームに内包されたままであったことから、総血漿中濃度に基づく薬物動態（PK）解析は、基本的には NS-87 に内包された薬物の血漿中動態を示すものと考える。

また、101 試験、206 試験及び 102 試験では、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測定した。

これらの PK 試験の要約を表 2.7.2.5-1 及び表 2.7.2.5-2 に示す。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の概要

	試験番号 実施国	相	対象	試験の目的	PK 解析に用いた用量 (units/m^2)	例数	資料番号 (CTD2.7.6)	資料区分
海外	CLTR0305-101 米国	I	成人	PK、安全性	3、6、12、24、32、43、57、76、101、134	48	5.3.3.2-1 (2.7.6.1)	評価
	CLTR0310-206 米国	II		PK、有効性、安全性（QTcF 評価）	100	26	5.3.4.2-1 (2.7.6.3)	評価
	CLTR0310-301 米国・カナダ	III		有効性、安全性、PK	100	153	5.3.5.1-1 (2.7.6.4)	評価
	CPX-MA-1201 米国	I	小児	PK、有効性、安全性	用量探索期：100、134 維持期：100	27	5.3.5.2-2 (2.7.6.8)	評価
	AAML1421 米国・カナダ	I/II		PK、有効性、安全性	用量探索期：135 有効性評価期：135	38	5.3.5.2-3 (2.7.6.9)	評価
	CPX351-102 米国・カナダ	I	成人	PK（腎機能による影響）、安全性	100	21	5.3.3.3-1 (2.7.6.2)	評価
国内	NS87-P1-2 日本	I/II		PK、有効性、安全性	100	47	5.3.5.2-1 (2.7.6.7)	評価

NS-87 1 unit=AraC 1.00 mg+DNR 0.44 mg

実施した母集団薬物動態（Population PK）解析及び曝露-反応（E-R）解析の概要を表 2.7.2.1-2 に示す。AraC 及び DNR の変動要因の評価や AML 小児患者への投与量の適切性を評価するため、

さらに、日本人及び外国人の成人患者の曝露に関する変動要因の評価や日本人 AML 小児患者への投与量の適切性を評価するため、Population PK 解析を実施した。また、曝露量と有効性、安全性の関係の検討、小児患者の有効性推定のため、E-R 解析を実施した。

表 2.7.2.1-2 Population PK 解析及び E-R 解析一覧

解析	報告書番号	目的	使用したデータの試験番号	資料番号	資料区分
Population PK	JAZP-PCS-102	曝露量に対する変動要因を評価	101 試験、206 試験、301 試験	5.3.3.5-1	参考
	JAZP-PMX-CPX351-1032_PPK	年齢が動態に与える影響の検討	101 試験、206 試験、301 試験、1201 試験、1421 試験	5.3.3.5-2	評価
E-R	CPX-351 EXPOSURE-RESPONSE REPORT v1.0	曝露量と有効性、安全性の関係の検討	206 試験、301 試験	5.3.4.2-2	参考
	JAZP-PMX-CPX351-1032_ER	曝露量と有効性、安全性の関係の検討	101 試験、206 試験、301 試験、1201 試験、1421 試験	5.3.4.2-3	参考
	JAZP-PMX-CPX351-2171_SIM	小児の高リスク AML の有効性をシミュレーション	301 試験	5.3.4.2-4	参考
Population PK/E-R	NISH-PMX-CPX351-2924	日本人と外国人の AML 患者における差異を評価 仮想の日本人小児の高リスク AML 患者における有効性をシミュレーション	101 試験、206 試験、301 試験、1201 試験、1421 試験、P1-2 試験	5.3.3.5-3	評価

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 海外第 I 相：進行性造血器腫瘍患者を対象としたオープンラベル用量漸増試験（試験番号 CLTR0305-101 試験）

（資料番号 5.3.3.2-1、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］患者を対象に、NS-87 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 を検討するために、非ランダム化、オープンラベル、単群、用量漸増試験にて海外第 I 相試験を実施した。

NS-87 の用法・用量は、漸増スキームに則って決定し、コホート 1 で 3 units/m^2、コホート 2 で 6 units/m^2、コホート 3 で 12 units/m^2、コホート 4 で 24 units/m^2、コホート 5 で 32 units/m^2、コホート 6 で 43 units/m^2、コホート 7 で 57 units/m^2、コホート 8 で 76 units/m^2、コホート 9 で 101 units/m^2、コホート 10 で 134 units/m^2 を投与した。寛解導入療法 1 サイクルは、Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注し、寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして同じ用法用量を繰り返した。また、寛解到達後は地固め療法（1 サイクルのみ）として、寛解導入療法と同じ用量を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。

コホート 10（134 units/m^2）で 6 例中 3 例に DLT が確認されたため、コホート 9（101 units/m^2）を最大耐量とし、予備的な有効性データを得るために 14 例の被験者を追加し、101 units/m^2 を投与した。

投与された 48 例のうち 39 例（男性 26 例、女性 13 例）が PK 解析対象集団であった。39 例中 30 例が白人、3 例がヒスパニック、2 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、4 例がアジア人であった。年齢は 24～81 歳であり、体重（平均値 ± 標準偏差）は、61.0 ± 23.0～109.9 ± 40.7 kg の範囲であった。

各用量において寛解導入療法 1 サイクルの総 AraC、総 DNR、AraU 及びダウノルビシノールの PK を検討した。最大耐量の 101 units/m^2 を投与した後の総 AraC、総 DNR、AraU 及びダウノルビシノールの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1-1 に示す。

総 AraC、総 DNR、AraU 及びダウノルビシノールの血漿中濃度推移は、初期の分布が最小で、一次速度過程に従った消失を示した。総 AraC：総 DNR のモル比は、いずれの日においても、望ましい比 5:1 付近で 24 時間まで維持された（総 DNR に対する総 AraC のモル比の投与後 24 時間の平均値は、Day 1 で 3.33～5.85、Day 5 で 5.38～6.89 であった）。

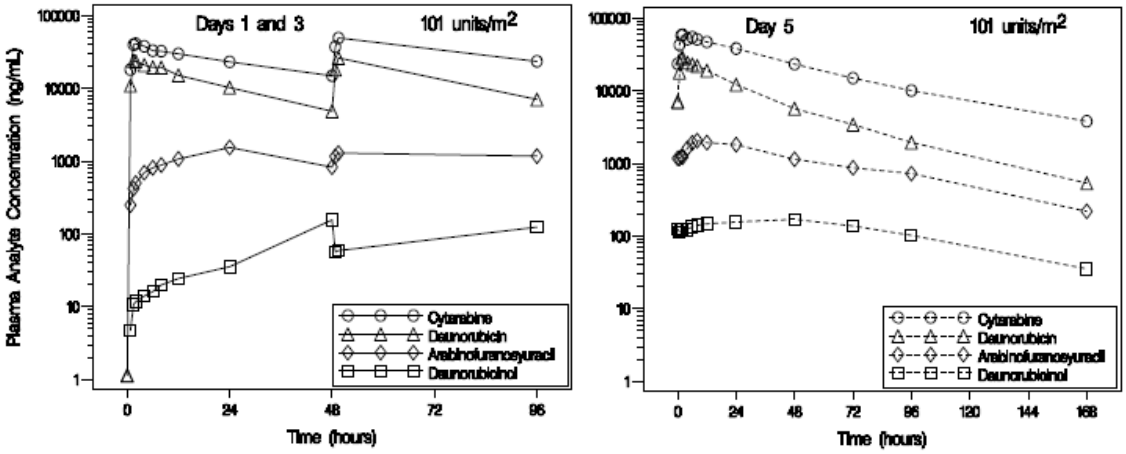


図 2.7.2.2.1-1 寛解導入療法 1 サイクル Day 1、3、5 の血漿中濃度推移（101 units/m^2）（101 試験）

各ポイントは平均値（n=13）

［5.3.3.2-1 Figure 2 を引用］

総 AraC 及び総 DNR に関して、Day 1 投与後における C_{max} と用量、$AUC_{0\text{-}inf}$ と用量との間、Day 5 投与後における C_{max} と用量、$AUC_{0\text{-}tau}$ 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（図 2.7.2.2.1-2 及び図 2.7.2.2.1-3）。

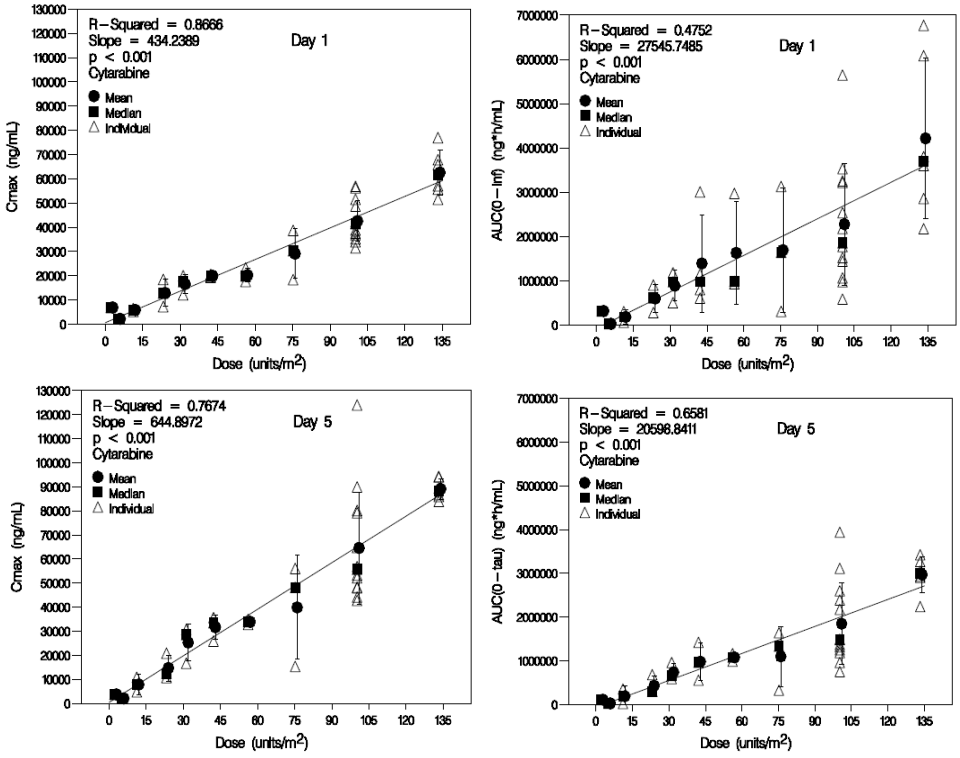


図 2.7.2.2.1-2 3～134 units/m^2 の NS-87 を点滴静注した時の総 AraC の C_{max} 並びに AUC の平均値±標準偏差、中央値及び個体値と用量との関係（Day 1 及び 5）（101 試験）

［5.3.3.2-1 PK-report Figure 16 を引用］

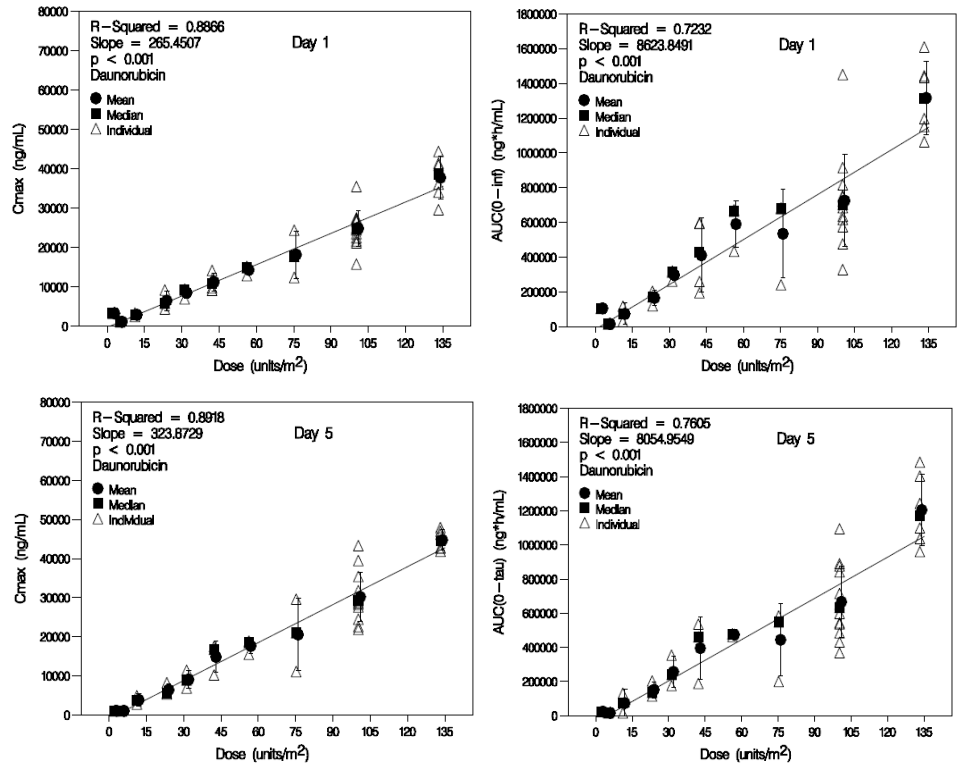


図 2.7.2.2.1-3 3～134 units/m^2 の NS-87 を点滴静注した時の総 DNR の C_{max} 並びに AUC の平均値±標準偏差、中央値及び個体値と用量との関係（Day 1 及び 5）（101 試験）

［5.3.3.2-1 PK-report Figure 17 を引用］

2.7.2.2.2 海外第 II 相：急性白血病患者及び MDS 患者を対象とした薬物動態及び QTc 評価試験（CLTR0310-206 試験）

（資料番号 5.3.4.2-1、評価資料）

18～80 歳の急性白血病患者又は MDS 患者を対象に、NS-87 の安全性、PK 及び Fridericia 補正 QT（QTcF）への影響を評価するために、オープンラベル、非ランダム化、単群試験にて海外第 II 相試験を実施した。

NS-87 の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。また、寛解到達後は地固め療法（最大 4 サイクルまで）として、65 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。

投与された全例（26 例）が PK 解析対象集団であった。被験者のうち 14 例が男性、12 例が女性であり、25 例が白人、1 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。被験者の年齢範囲は 37 歳～80 歳、平均年齢（標準偏差）は、65.2（9.31）歳で、被験者の 77%は 60 歳以上であった。疾患タイプは AML 24 例、ALL 2 例であり、MDS はいなかった。

（1） AraC 及び AraU

1） 総 AraC

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 及び 5 の総 AraC の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-1 に、Day 1 及び 5 の PK パラメータを表 2.7.2.2.2-1 及び表 2.7.2.2.2-2 に示す。

総 AraC の t_{max} の中央値は Day 1 及び 5 ともに投与開始後約 2 時間（投与終了の約 0.5 時間後）であった。C_{max} の平均値（標準偏差）は Day 1 で 46000（12600）ng/mL、Day 5 で 62200（20900）ng/mL であり、その後、一次速度過程に従い消失した。総 AraC の $t_{1/2}$ 平均値は約 40 時間であり、非リポソーム製剤（約 1～3 時間）[1)]と比較して長かった。Day 5 の平均血漿中濃度は Day 1 より約 30%高く推移した。蓄積比（R_{acc}、Day 5 の AUC_{tau}／Day 1 の $AUC_{0\text{-}48hr}$）の平均値は 1.39 であり、NS-87 100 units/m^2 を 1 日おきに 3 回投与した後、総 AraC がわずかに蓄積することが示唆された。

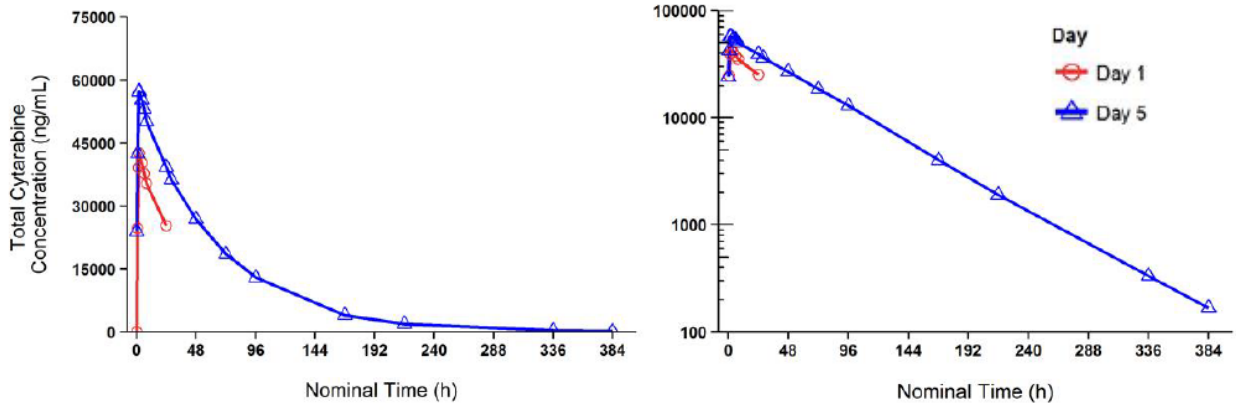


図 2.7.2.2.2-1 Day 1 及び 5 の血漿中総 AraC 濃度推移（206 試験）

各ポイントは平均値（n=26）

［5.3.4.2-1 Figure 3 を引用］

表 2.7.2.2.2-1 Day 1 の血漿中総 AraC 濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	AUC_{0-48hr} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·hr/mL)
N	26	26	26	15	26
平均値	NC	46000	765000	1110000	765000
標準偏差	NC	12600	216000	344000	217000
変動係数%	NC	27.3	28.3	31.0	28.3
幾何平均値	NC	44500	735000	1060000	735000
幾何変動係数%	NC	27.5	29.9	33.1	29.9
中央値	2.01	44800	759000	1060000	760000
最小値	0.78	27000	395000	533000	395000
最大値	6.07	80300	1220000	1910000	1220000

NC：算出せず

［5.3.4.2-1 Table 7 を引用］

表 2.7.2.2.2-2 Day 5 の血漿中総 AraC 濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)	CL_{ss} (L/hr)	V_z (L)	$t_{1/2}$ (hr)	R_{acc}
N	26	26	26	26	26	26	26	15
平均値	NC	62200	1130000	1900000	0.131	7.11	40.4	1.39
標準偏差	NC	20900	441000	844000	0.0791	3.50	9.77	0.428
変動係数%	NC	33.7	39.2	44.3	60.2	49.2	24.2	30.7
幾何平均値	NC	58900	1040000	1710000	0.113	6.38	39.1	1.33
幾何変動係数%	NC	34.6	44.5	52.8	58.1	50.0	28.0	36.0
中央値	2.00	62100	1150000	1970000	0.104	6.03	42.5	1.37
最小値	0.75	35000	432000	596000	0.0511	2.14	19.1	0.535
最大値	8.33	111000	2240000	4110000	0.324	16.5	57.6	2.13

NC：算出せず

R_{acc}：蓄積比（Day 5 投与後の AUC_{tau}／Day 1 投与後の AUC_{0-48hr}）

［5.3.4.2-1 Table 8 を引用］

2） 総 AraC、リポソームに内包された AraC 及び AraC フリー体

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 の総 AraC、NS-87 のリポソームに内包された AraC（リポソーム AraC）及び NS-87 のリポソーム外の AraC（AraC フリー体）の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-2 に、リポソーム AraC 及び AraC フリー体の PK パラメータを表 2.7.2.2.2-3 及び表 2.7.2.2.2-4 に示す。

リポソーム AraC の血漿中濃度は、総 AraC の血漿中濃度よりわずかに低いものの（総 AraC と比較して C_{max} で約 98%、AUC_{0-24hr} で約 100%）、ほぼ同様の推移を示した。一方、AraC フリー体の血漿中濃度は、総 AraC 及びリポソーム AraC と比べ著しく低いものの（総 AraC と比較して C_{max} で約 4%、AUC_{0-24hr} で約 2.7%）、t_{max} は遅延した。

Day 1 投与後の採血ポイントごとの総 AraC に対する AraC フリー体の比率は、2.20%から 3.51%の範囲であった。

以上の血漿中濃度推移及び比率より、体循環している AraC のほとんどがリポソームに内包されたままであることが示された。

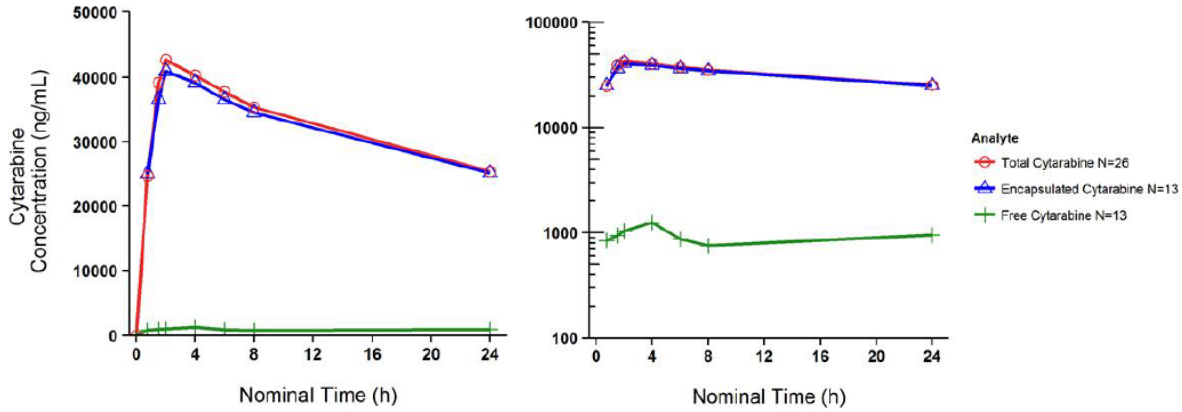


図 2.7.2.2.2-2 Day 1 の総 AraC、リポソーム AraC 及び AraC フリー体の平均血漿中濃度推移（206 試験）

［5.3.4.2-1 Figure 4 を引用］

表 2.7.2.2.2-3 Day 1 のリポソーム AraC の血漿中濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	AUC_{0-48hr} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·hr/mL)
N	13	13	13	10	13
平均値	NC	45300	747000	1200000	747000
標準偏差	NC	14800	222000	358000	222000
変動係数%	NC	32.6	29.8	29.7	29.7
幾何平均値	NC	43200	716000	1150000	716000
幾何変動係数%	NC	32.6	31.3	35.5	31.3
中央値	2.03	42500	729000	1200000	730000
最小値	0.78	26700	384000	520000	384000
最大値	6.07	77600	1180000	1790000	1180000

NC：算出せず

［5.3.4.2-1 Table 9 を引用］

表 2.7.2.2.2-4 Day 1 の AraC フリー体濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	AUC_{0-48hr} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·hr/mL)
N	13	13	13	1	13
平均値	NC	1850	20800	35500	20800
標準偏差	NC	989	7930	NC	7950
変動係数%	NC	53.6	38.1	NC	38.1
幾何平均値	NC	1670	19600	NC	19700
幾何変動係数%	NC	47.0	35.9	NC	35.9
中央値	2.28	1620	20400	NC	20400
最小値	0.78	928	10900	NC	10900
最大値	24.03	4540	41500	NC	41600

NC：算出せず

［5.3.4.2-1 Table 10 を引用］

3） 総 AraC 及び AraU

寛解導入療法 1 サイクルの Day 5 の総 AraC 及び AraU の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-3 に、Day 1 及び 5 の PK パラメータを表 2.7.2.2.2-5 及び表 2.7.2.2.2-6 に示す。

AraU の t_{max} の中央値は、Day 1 及び 5 ともに投与開始後約 8 時間であった。C_{max} の平均値（標準偏差）は Day 1 で 710（214）ng/mL、Day 5 で 1240（252）ng/mL であり、それぞれの時間点における総 AraC の C_{max} の平均値の 1.70%及び 2.26%であった。$AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値（標準偏差）は Day 1 で 13500（3480）ng·hr/mL、Day 5 で 25000（5670）ng·hr/mL であり、Day 5 の総 AraC に対する AraU の比率は、3.22%であった。

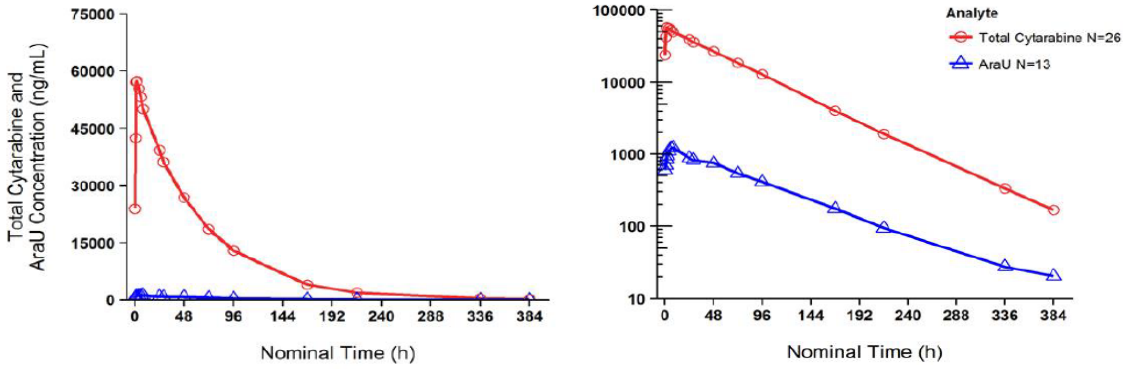


図 2.7.2.2.2-3 Day 5 の総 AraC 及び AraU の平均血漿中濃度推移（206 試験）

［5.3.4.2-1 Figure 5 を引用］

表 2.7.2.2.2-5 Day 1 の血漿中 AraU 濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·hr/mL)	M:P 率 C_{max} (%)	M:P 率 AUC (%)
N	13	13	13	13	13	13
平均値	NC	710	13500	13500	1.70	2.00
標準偏差	NC	214	3480	3490	0.881	1.21
変動係数%	NC	30.2	25.9	25.9	51.9	60.6
幾何平均値	NC	685	13100	13100	1.53	1.77
幾何変動係数%	NC	27.1	24.2	24.3	47.3	50.6
中央値	8.03	679	12800	12800	1.41	1.82
最小値	7.93	473	9400	9400	0.844	0.882
最大値	24.03	1310	22300	22300	4.12	5.62

NC：算出せず
M:P 率（%）：AraU／総 AraC×100

［5.3.4.2-1 PK report Table 4-6 を引用］

表 2.7.2.2.2-6 Day 5 の血漿中 AraU 濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	M:P 率 C_{max} (%)	M:P 率 AUC (%)
N	13	13	13	13	13	13	13	13
平均値	NC	1240	25000	44000	104000	60.3	2.26	3.22
標準偏差	NC	252	5670	11300	43800	15.6	0.865	1.47
変動係数%	NC	20.3	22.7	25.6	42.1	25.9	38.2	45.8
幾何平均値	NC	1220	24500	42700	94700	58.2	2.11	2.99
幾何変動係数%	NC	18.1	19.7	25.0	49.2	30.0	40.6	40.3
中央値	8.00	1150	24200	43700	101000	65.6	2.20	2.85
最小値	5.78	991	18800	25800	39400	32.5	1.12	1.64
最大値	8.33	1960	41900	73400	184000	82.0	3.93	7.39

NC：算出せず
M:P 率（%）：AraU／総 AraC×100

［5.3.4.2-1 PK report Table 4-7 を引用］

4） 尿中排泄

AraC 及び AraU の尿中排泄率を表 2.7.2.2.2-7 に示す。

1 回の投与間隔（48 時間）での平均排泄率（標準偏差）は、AraC で 1.11（0.354）%、AraU で 69.6（33.9）%であり、両者を合わせた総尿中排泄率は 70.7（33.8）%であった。腎クリアランスの平均値は、AraC で 0.00167 L/hr、AraU で 3.81 L/hr であった。

表 2.7.2.2.2-7 AraC 及び AraU の尿中排泄率（206 試験）

	AraC			AraU			合計
	排泄量 (mg)	累積排泄率 (%)	腎クリアランス (L/hr)	排泄量 (mg)	累積排泄率 (%)	腎クリアランス (L/hr)	排泄率 (%)
N	6	6	6	6	6	6	6
平均値	2.22	1.11	0.00167	136	69.6	3.81	70.7
標準偏差	0.748	0.354	0.00102	56.6	33.9	2.02	33.8
変動係数%	33.6	31.7	60.9	41.6	48.7	52.9	47.8
幾何平均値	2.11	1.06	0.00140	128	64.2	3.38	65.4
幾何変動係数%	38.6	35.9	75.7	38.5	44.1	58.8	43.1
中央値	2.23	1.15	0.00168	112	53.1	3.67	45.0
最小値	1.11	0.576	0.000581	92.5	43.9	1.88	54.5
最大値	3.35	1.67	0.00334	237	132	6.92	133

［5.3.4.2-1 Table 11 を引用］

（2） DNR 及びダウノルビシノール

1） 総 DNR

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 及び 5 の総 DNR の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-4 に、Day 1 及び 5 の PK パラメータを表 2.7.2.2.2-8 及び表 2.7.2.2.2-9 に示す。

総 DNR の t_{max} の中央値は Day 1 及び 5 ともに投与開始後 2 時間（投与終了の約 0.5 時間後）であった。C_{max} の平均値（標準偏差）は Day 1 で 23100（6590）ng/mL、Day 5 で 26000（8510）ng/mL であり、その後、一次速度過程に従い消失した。総 DNR の平均 $t_{1/2}$ は約 30 時間であり、非リポソーム製剤（約 18.5 時間）[2)]と比較して長かった。Day 5 の血漿中濃度は Day 1 よりわずかに高く推移した。R_{acc}（Day 5 の AUC_{tau}／Day 1 の $AUC_{0\text{-}48hr}$）の平均値は 1.26 であり、NS-87 100 units/m^2 を 1 日おきに 3 回投与した後、総 DNR がわずかに蓄積することが示唆された。

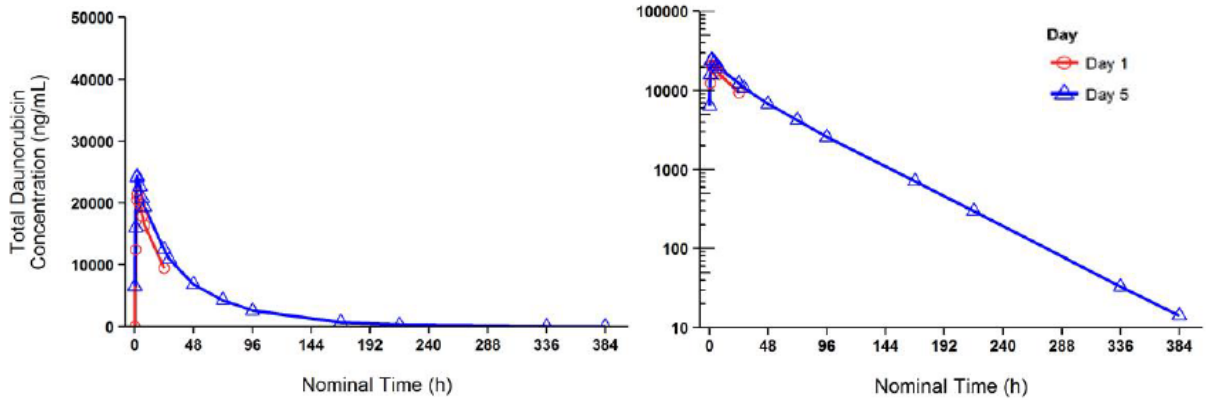


図 2.7.2.2.2-4 Day 1 及び 5 の総 DNR の血漿中濃度推移（206 試験）

各ポイントは平均値（n=26）

［5.3.4.2-1 Figure 8 を引用］

表 2.7.2.2.2-8 Day 1 の総 DNR 濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	AUC_{0-48hr} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·hr/mL)
N	26	26	26	25	26
平均値	NC	23100	340000	499000	340000
標準偏差	NC	6590	87900	144000	88000
変動係数%	NC	28.5	25.9	28.9	25.9
幾何平均値	NC	22300	328000	477000	329000
幾何変動係数%	NC	27.8	27.6	32.3	27.6
中央値	2.00	22200	335000	498000	335000
最小値	0.78	13600	179000	219000	179000
最大値	4.37	42400	524000	732000	524000

NC：算出せず

［5.3.4.2-1 Table 12 を引用］

表 2.7.2.2.2-9 Day 5 の総 DNR 濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)	CL_{ss} (L/hr)	V_z (L)	$t_{1/2}$ (hr)	R_{acc}
N	26	26	26	26	26	26	26	25
平均値	NC	26000	415000	637000	0.163	6.64	31.5	1.26
標準偏差	NC	8510	140000	244000	0.0868	2.44	9.00	0.302
変動係数%	NC	32.7	33.6	38.4	53.3	36.8	28.5	23.9
幾何平均値	NC	24900	391000	588000	0.145	6.28	30.0	1.22
幾何変動係数%	NC	30.9	37.6	44.6	50.3	33.9	35.3	29.0
中央値	2.00	24600	429000	652000	0.138	5.94	32.2	1.28
最小値	0.75	15900	186000	238000	0.0762	3.78	11.8	0.495
最大値	6.02	53800	715000	1210000	0.372	14.2	47.9	1.75

NC：算出せず

R_{acc}：蓄積比（Day 5 投与後の AUC_{tau}／Day 1 投与後の AUC_{0-48hr}）

［5.3.4.2-1 Table 13 を引用］

2） 総 DNR、リポソームに内包された DNR 及び DNR フリー体

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 の総 DNR、NS-87 のリポソームに内包された DNR（リポソーム DNR）及び NS-87 のリポソーム外の DNR（DNR フリー体）の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-5 に、リポソーム DNR 及び DNR フリー体の PK パラメータを表 2.7.2.2.2-10 及び表 2.7.2.2.2-11 に示す。

総 DNR、リポソーム DNR 及び DNR フリー体の血漿中濃度は、いずれも投与終了後まもなく C_{max} に達し、ほぼ同様の推移を示した。リポソーム DNR は総 DNR よりわずかに低く（総 DNR と比較して C_{max} で約 98%、AUC_{0-24hr} で約 96%）推移したが、DNR フリー体は、総 DNR より約 100 倍低かった（総 DNR と比較して C_{max} で約 2.3%、AUC_{0-24hr} で約 1.4%）。

Day 1 投与後の採血ポイントごとの総 DNR に対する DNR フリー体の比率は、0.883%から 1.86%の範囲であった。

以上の血漿中濃度推移及び比率より、体循環している DNR のほとんどがリポソームに内包されたままであることが示された。

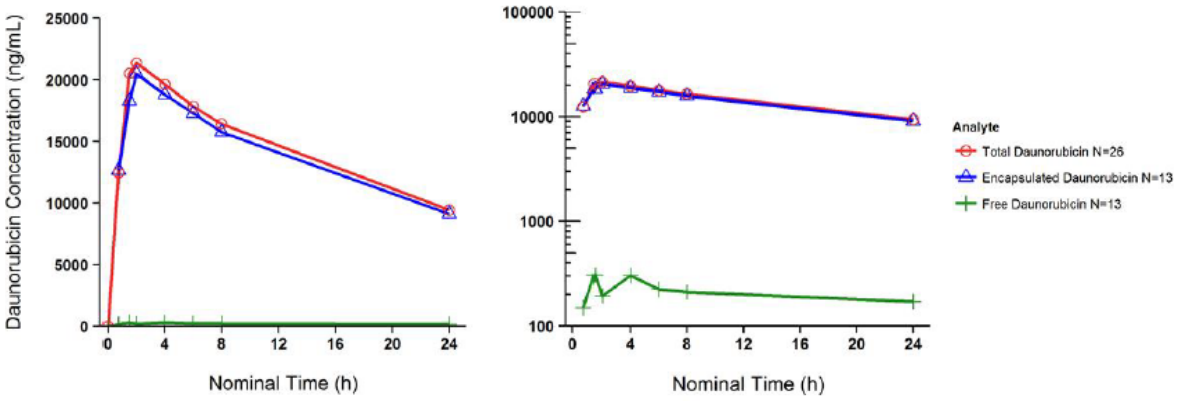


図 2.7.2.2.2-5 Day 1 の総 DNR、リポソーム DNR 及び DNR フリー体の平均血漿中濃度推移（206 試験）

［5.3.4.2-1 Figure 9 を引用］

表 2.7.2.2.2-10 Day 1 のリポソーム DNR の血漿中濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·hr/mL)
N	13	13	13	12	13
平均値	NC	22600	328000	476000	312000
標準偏差	NC	7660	93700	150000	110000
変動係数%	NC	34.0	28.6	31.4	35.4
幾何平均値	NC	21500	316000	453000	292000
幾何変動係数%	NC	31.3	29.7	35.0	41.7
中央値	2.00	20600	324000	448000	296000
最小値	0.78	13800	177000	216000	117000
最大値	4.37	41800	517000	720000	517000

NC：算出せず

［5.3.4.2-1 Table 14 を引用］

表 2.7.2.2.2-11 Day 1 の DNR フリー体の血漿中濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·hr/mL)
N	13	13	12	0	13
平均値	NC	522	4760	NC	4500
標準偏差	NC	529	1760	NC	1930
変動係数%	NC	101	37.0	NC	42.8
幾何平均値	NC	391	4480	NC	4100
幾何変動係数%	NC	78.1	37.6	NC	50.6
中央値	3.97	281	4680	NC	4640
最小値	0.78	238	2170	NC	1380
最大値	24.03	1890	9010	NC	9010

NC：算出せず

［5.3.4.2-1 Table 15 を引用］

3） 総 DNR 及びダウノルビシノール

寛解導入療法 1 サイクルの Day 5 の総 DNR 及びダウノルビシノールの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-6 に、Day 1 及び 5 の PK パラメータを表 2.7.2.2.2-12 及び表 2.7.2.2.2-13 に示す。

ダウノルビシノールの t_{max} の中央値は、Day 1 で 24 時間、Day 5 で約 26 時間であった。C_{max} の平均値（標準偏差）は Day 1 で 36.6（6.17）ng/mL、Day 5 で 147（52.3）ng/mL であり、それぞれの時間点における総 DNR の C_{max} の平均値の 0.165%及び 0.570%であった。$AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値（標準偏差）は Day 1 で 690（110）ng·hr/mL、Day 5 で 2880（948）ng·hr/mL であり、Day 5 の総 DNR に対するダウノルビシノールの比率は、1.79%であった。

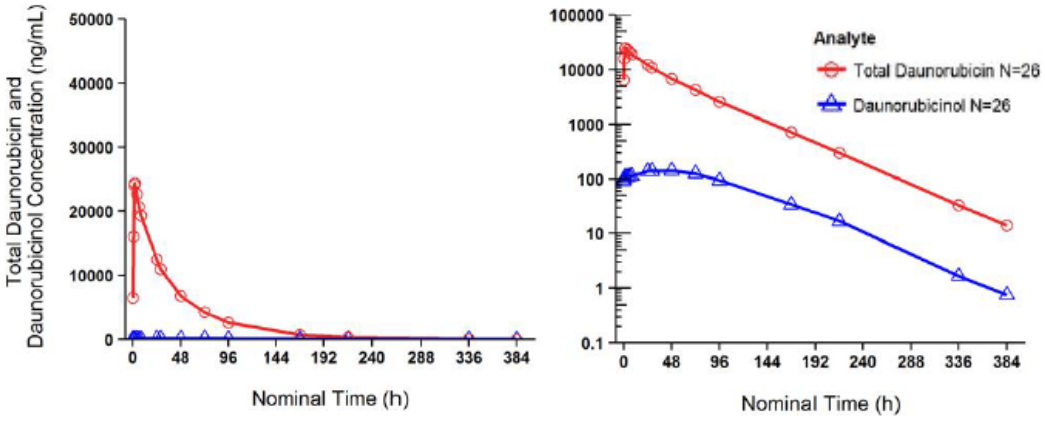


図 2.7.2.2.2-6 Day 5 の総 DNR 及びダウノルビシノールの平均血漿中濃度推移（206 試験）

［5.3.4.2-1 Figure 10 を引用］

表 2.7.2.2.2-12 Day 1 の血漿中ダウノルビシノール濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·hr/mL)	M:P 率 C_{max} (%)	M:P 率 AUC (%)
N	26	26	26	26	26	26
平均値	NC	36.6	690	690	0.165	0.210
標準偏差	NC	6.17	110	110	0.0406	0.0394
変動係数%	NC	16.9	15.9	16.0	24.6	18.8
幾何平均値	NC	36.0	680	681	0.161	0.207
幾何変動係数%	NC	18.8	17.3	17.4	23.3	18.5
中央値	24.00	37.0	709	709	0.154	0.197
最小値	0.78	21.8	397	397	0.104	0.155
最大値	24.12	45.6	972	973	0.271	0.294

NC：算出せず
M:P 率（%）：ダウノルビシノール／総 DNR×100

［5.3.4.2-1 PK report Table 4-13 を引用］

表 2.7.2.2.2-13 Day 5 の血漿中ダウノルビシノール濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	M:P 率 C_{max} (%)	M:P 率 AUC (%)
N	26	26	26	26	26	26	26	26
平均値	NC	147	2880	6240	17900	43.9	0.570	1.79
標準偏差	NC	52.3	948	2270	9350	10.7	0.168	0.443
変動係数%	NC	35.7	32.9	36.4	52.2	24.4	29.4	24.8
幾何平均値	NC	136	2710	5790	15100	42.7	0.545	1.73
幾何変動係数%	NC	43.1	38.4	44.0	73.0	24.1	32.3	25.7
中央値	26.24	144	2910	6150	18000	43.2	0.589	1.82
最小値	1.50	52.8	1160	2170	3240	26.9	0.257	1.15
最大値	48.00	227	4410	9840	41400	70.2	0.966	2.59

NC：算出せず
M:P 率（%）：ダウノルビシノール／総 DNR×100

［5.3.4.2-1 PK report Table 4-14 を引用］

4） 尿中排泄

DNR 及びダウノルビシノールの尿中排泄率を表 2.7.2.2.2-14 に示す。

1 回の投与間隔（48 時間）での平均排泄率（標準偏差）は、DNR で 3.19（0.912）%、ダウノルビシノールで 5.80（2.49）%であり、両者を合わせた総尿中排泄率は 9.00（3.21）%であった。腎クリアランスの平均値は、DNR で 0.00610 L/hr、ダウノルビシノールで 1.13 L/hr であった。

表 2.7.2.2.2-14 DNR 及びダウノルビシノールの尿中排泄率（206 試験）

	DNR			ダウノルビシノール			合計
	排泄量 (mg)	累積排泄率 (%)	腎クリアランス (L/hr)	排泄量 (mg)	累積排泄率 (%)	腎クリアランス (L/hr)	排泄率 (%)
N	6	6	6	6	6	6	6
平均値	2.77	3.19	0.00610	5.00	5.80	1.13	9.00
標準偏差	0.756	0.912	0.00284	1.79	2.49	0.738	3.21
変動係数%	27.3	28.6	46.5	35.8	42.9	65.3	35.7
幾何平均値	2.70	3.09	0.00554	4.78	5.46	0.936	8.60
幾何変動係数%	25.8	27.8	51.4	32.1	37.9	77.2	32.6
中央値	2.39	2.82	0.00565	4.61	5.24	0.913	6.03
最小値	2.14	2.40	0.00330	3.55	3.63	0.388	7.88
最大値	4.00	4.35	0.00967	8.42	10.6	2.24	15.0

［5.3.4.2-1 Table 16 を引用］

（3） AraC 及び DNR のモル比

総 AraC 及び総 DNR の濃度（モル単位）について、Day 1 及び 5 の各採血時間で比較した。

総 DNR に対する総 AraC の平均モル比は Day 1 及び 5 ともに投与 24 時間はおおむね望ましい比で維持された。平均モル比は、Day 1 で 4.28（1.5 時間時）から 5.85（24 時間時）、Day 5 で 5.11（1.5 時間時）から 6.77（24 時間時）であった。

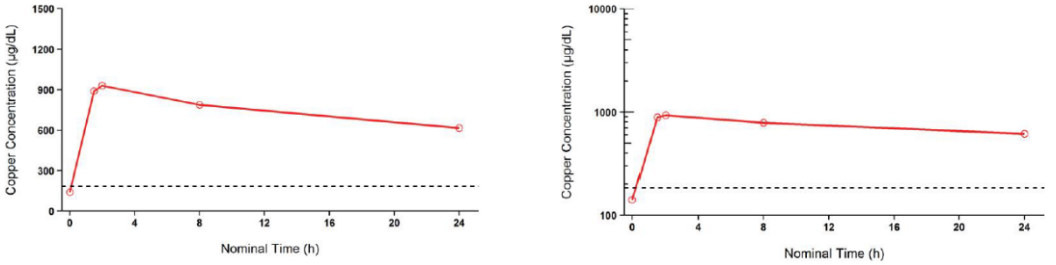
（4） 血清中銅

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 及び 5 の血清中銅濃度推移を図 2.7.2.2.2-7 に、Day 1 及び 5 の PK パラメータを表 2.7.2.2.2-15 及び表 2.7.2.2.2-16 に示す。

血清中銅濃度は、NS-87 投与終了直後にピークとなり、t_{max} の中央値は 2 時間（投与終了の約 0.5 時間後）であった。

蓄積率については Day 1 の $AUC_{0\text{-}48hr}$ が算出できなかったため評価できなかった。Day 5 投与後の T>Baseline（薬物未投与時の血清中銅濃度から算出した 95%信頼区間の上限を上回った時間）は 249 時間（10.4 日）であった。

【Day 1】



【Day 5】

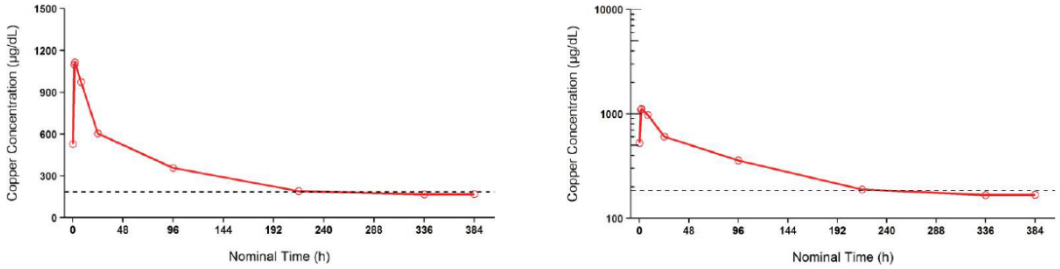


図 2.7.2.2.2-7 Day 1 及び 5 の血清中銅濃度推移（206 試験）

各ポイントは平均値（n=26）
破線は薬物未投与時の血清中銅濃度から算出した 95%信頼区間の上限（184 µg/dL）

［5.3.4.2-1 Figure 13 を引用］

表 2.7.2.2.2-15 Day 1 の血清中銅濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (µg/dL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (µg·hr/dL)
N	24	24	24
平均値	NC	963	7010
標準偏差	NC	232	4000
変動係数%	NC	24.1	57.1
幾何平均値	NC	937	6470
幾何変動係数%	NC	24.1	36.6
中央値	2.00	987	6210
最小値	1.50	626	4220
最大値	7.93	1500	24700

NC：算出せず

［5.3.4.2-1 Table 18 を引用］

表 2.7.2.2.2-16 Day 5 の血清中銅濃度に基づく PK パラメータ（206 試験）

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·hr/mL)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)	T>Baseline (hr)
N	25	25	25	24	25
平均値	NC	1130	121000	38300	249
標準偏差	NC	306	34300	12300	100
変動係数%	NC	27.0	28.3	32.1	40.3
幾何平均値	NC	1090	116000	36600	227
幾何変動係数%	NC	26.6	29.2	31.9	49.0
中央値	2.00	1140	126000	34200	213
最小値	0.00	733	63400	18900	76.5
最大値	8.33	1860	221000	74800	384

NC：算出せず
T＞Baseline：薬物未投与時の血清中銅濃度から算出した 95%信頼区間の上限を上回った時間

［5.3.4.2-1 Table 19 を引用］

2.7.2.2.3 海外第 III 相：未治療高リスク AML 患者を対象とした 7+3 療法対照比較試験（CLTR0310-301 試験）

（資料番号 5.3.5.1-1、評価資料）

60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者を対象に、NS-87 の有効性を AraC 及び DNR の併用療法（7+3 療法）との比較により評価するために、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較にて海外第 III 相試験を実施した。

高リスク AML は、治療関連 AML（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。適格性が確認された被験者 309 例を NS-87 群と 7+3 療法群に 1：1 にランダムに割付けた。ランダム化時、年齢及び AML サブタイプで層別化した。

NS-87 群の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。また、寛解到達後は地固め療法（最大 2 サイクルまで）として、65 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。

NS-87 を投与した 153 例中 131 例の被験者から PK データを取得した。131 例のうち 79 例が男性、52 例が女性であり、108 例が白人、6 例が黒人、6 例がアジア人、1 例がアメリカンインディアン/ネイティブ、10 例がその他であった。年齢の中央値は 68 歳（範囲：60～75 歳）、体重の中央値は 79.9 kg（範囲：48.9～138.9 kg）であった。

各被験者からの PK サンプルの採取時点は少なく、まばらであったので、寛解導入療法期の Day 5 の血漿中曝露量を評価するため、総 AraC 及び総 DNR の最終的な Population PK モデルを用いて、各被験者の濃度推移を予測し、AUC_{tau} を求めた（表 2.7.2.2.3-1）。

その結果、301 試験における総 AraC 及び総 DNR の AUC_{tau} の予測値の平均値及び変動係数%は、206 試験の AUC_{tau} 値（表 2.7.2.2.2-2 及び表 2.7.2.2.2-9）と類似していた。

表 2.7.2.2.3-1 総 AraC 及び総 DNR の AUC 推定値（301 試験）

	AUC_{tau}（μg·hr/mL）N=130 [a]	
	総 AraC	総 DNR
平均値	1910	619
標準偏差	962	253
変動係数%	50.4	40.9
幾何平均値	1640	564
幾何変動係数%	66.7	47.9
中央値	1750	559
最小値	197	123
最大値	5020	1220
95%信頼区間下限	1740	576
95%信頼区間上限	2070	663

a：131 例の被験者から PK データを取得したが、1 例は Day 5 に NS-87 を投与しなかったため除外した。

［5.3.3.5-1 Table 7.4:1 を引用］

2.7.2.2.4 海外第 I 相：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薬物動態、安全性及び忍容性検討試験（CPX-MA-1201 試験）

（資料番号 5.3.5.2-2、評価資料）

1～21 歳（用量探索期）、1～30 歳（維持期）の再発又は難治性造血器腫瘍患者を対象に、NS-87 の推奨用量、毒性、忍容性及び PK を検討するために、オープンラベル、用量漸増、医師主導、pilot 試験にて海外第 I 相試験を実施した。

対象疾患は t-AML、並びに再発又は難治性の AML、ALL 及びアグレッシブリンパ腫とした（アグレッシブリンパ腫の登録はなかった）。

用量探索期では、9 例の被験者に Rolling 6 デザインを用いて、用量レベル 1（100 units/m^2）又は用量レベル 2（134 units/m^2）を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。100 units/m^2 を投与した 4 例では DLT は認められず、134 units/m^2 では 5 例中 2 例に DLT が確認されたため、100 units/m^2 を推奨用量とした。

維持期では、18 例の被験者に用量探索期で決定した推奨用量である 100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。

なお、髄液中に顕微鏡的病変を認める被験者及び中枢神経系（CNS）白血病リスクの高い被験者には AraC を治験責任医師の判断で髄腔内投与した。AraC は、1 歳以上 2 歳未満には 30 mg、2 歳以上 3 歳未満には 50 mg、3 歳以上には 70 mg を週 1 回以上、Week 2 及び Week 3 に投与した。

投与された全例（27 例）を PK 解析対象集団とした。27 例のうち 13 例が男性、14 例が女性であり、21 例が白人、2 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、4 例は不明であった。平均年齢（標準偏差）は 6.7（5.90）歳、年齢の範囲は 1～19 歳で、約半数は 2～11 歳であった。

用量探索期及び維持期における寛解導入療法 1 サイクルの NS-87 投与後の総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2.4-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.4-1 に示す。

総 AraC 及び総 DNR の平均血漿中濃度は、100 units/m^2 投与群より 134 units/m^2 投与群で高かった。維持期 100 units/m^2 投与群における総 AraC 及び総 DNR の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 29.4 時間及び

26.3 時間であり、成人対象の第 I 相試験（101 試験）の値と類似していた（36.9 時間：表 2.7.2.5-1 及び 25.2 時間：表 2.7.2.5-2）。

全般的に NS-87 100 units/m^2 投与時の総 AraC 及び総 DNR の PK パラメータは、CL 及び V_{ss} にややばらつきはみられたものの治療期（用量探索期及び維持期）にかかわらず同様であった。

総 AraC 及び総 DNR の曝露量（$AUC_{0\text{-}48hr}$、C_{max}）は、100 units/m^2 及び 134 units/m^2 において用量依存的に増加した。したがって、100～134 units/m^2 の用量範囲で、体表面積（BSA）あたりの投与量により成人と同様の曝露をもたらすことが示唆された。

維持期における NS-87 投与後の総 DNR に対する総 AraC の幾何平均モル比を算出したところ、$AUC_{0\text{-}48hr}$ の幾何平均モル比は 5.96 であり、NS-87 の有効成分 AraC：DNR の比 5:1 に近い値であった。

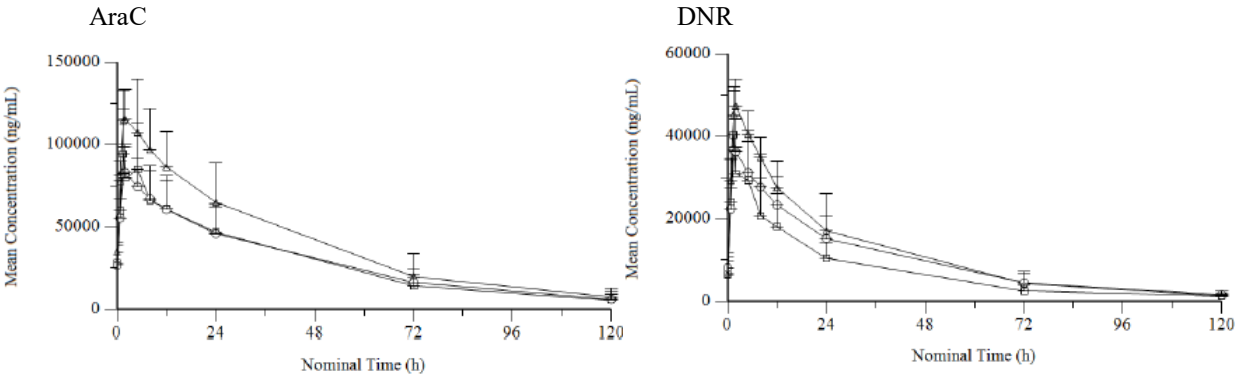


図 2.7.2.2.4-1 用量探索期及び維持期における NS-87 投与後の総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度（1201 試験）

□：用量探索期 NS-87 100 units/m^2、△：用量探索期 NS-87 134 units/m^2、○：維持期 NS-87 100 units/m^2
各ポイントは平均値＋標準偏差（用量探索期 100 units/m^2 n=4、用量探索期 134 units/m^2 n=5、維持期 n=18）

［5.3.5.2-2 Figure 3 を引用］

表 2.7.2.2.4-1 用量探索期及び維持期における NS-87 投与後の総 AraC 及び総 DNR の PK パラメータ（1201 試験）

	用量探索期		維持期
	NS-87 100 units/m^2 (N=4)	NS-87 134 units/m^2 (N=5)	NS-87 100 units/m^2 (N=18)
AraC			
Actual Dose (mg)[a]	106 (113, 46.0 - 151)	155 (115, 77.7 - 279)	87.6 (65.5, 44.0 - 209)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL)	2237575 (43.4)	3127565 (32.7)	2178534 (39.0)
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·hr/mL)	3049826 (48.5)	4225148 (41.5)	3049429 (47.7)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	3272299 (52.7)	4510790 (44.6)	3278296 (51.1)
C_{max} (ng/mL)	91607 (31.7)	117609 (19.7)	82803 (20.4)
t_{max} (hr) [b]	1.73 (1.68 - 2.08)	1.97 (1.50 - 5.17)	2.00 (1.50 - 12.02)
$t_{1/2}$ (hr)	28.5 (28.5)	28.6 (19.2)	29.4 (27.9)
CL (mL/hr)	43.2 (102.8)	43.0 (80.1)	35.9 (58.7)
V_{ss} (mL)	1736 (105.1)	1679 (89.5)	1501 (69.3)
DNR			
Actual Dose (mg)[a]	46.4 (49.5, 20.2 - 66.4)	68.4 (50.7, 34.2 - 123)	38.5 (28.8, 19.4 - 92.0)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL)	610702 (41.5)	965409 (30.1)	792767 (38.6)
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·hr/mL)	771934 (41.6)	1206643 (38.1)	1040673 (44.6)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	847450 (49.2)[c]	1252827 (38.8)	1093606 (46.7)
C_{max} (ng/mL)	39086 (29.1)	47891 (12.7)	36420 (23.1)
t_{max} (hr) [b]	1.69 (1.58 - 1.75)	1.60 (1.50 - 2.00)	1.83 (1.50 - 2.05)
$t_{1/2}$ (hr)	21.1 (13.2)[c]	25.8 (8.6)	26.3 (22.2)
CL (mL/hr)	69.7 (107.0)	61.4 (71.6)	43.4 (60.3)
V_{ss} (mL)	1594 (102.4)[c]	1806 (78.5)	1504 (66.7)

幾何平均値（幾何変動係数%）
NS-87 1 unit = AraC 1 mg+DNR 0.44 mg
a：平均値（中央値、最小値-最大値）
b：中央値（最小値-最大値）
c：n=3

［5.3.5.2-2 Table 8 を引用］

2.7.2.2.5 海外第 I/II 相：小児及び若年成人の再発又は難治性 AML 患者を対象とした用量設定試験（AAML1421 試験）

（資料番号 5.3.5.2-3、評価資料）

1～21 歳の再発又は難治性 AML 患者を対象に、有効性評価期での NS-87 の推奨用量及び毒性の検討、並びに 1 サイクルに NS-87、2 サイクルに FLAG 療法［フルダラビン/AraC/顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）］を実施した際の有効性を検討するためにオープンラベルにて海外第 I/II 相試験を実施した。

用量探索期では、修正 Rolling 6 デザインを用いて、1 サイクルに NS-87 135 units/m^2（忍容性が認められないときは 100 units/m^2 に減量も可能とした）を Day 1、3、5 に 90 分間静脈内投与し、2 サイクルに FLAG 療法を行った。135 units/m^2 を投与した 6 例中、DLT が認められたのは 1 例であったことから、有効性評価期の推奨用量は 135 units/m^2 とした。

有効性評価期では、1 サイクルに用量探索期で決定した推奨用量（NS-87 135 units/m^2）を Day 1、3、5 に点滴静注、2 サイクルに FLAG 療法を行った。

FLAG 療法では、G-CSF 5 μg/kg を Day 1～5 に静脈内又は皮下投与、フルダラビン 30 mg/m^2 を Day 1～5 に静脈内投与、AraC 2000 mg/m^2 を Day 1～5 に静脈内投与した。

なお、全被験者に対し、CNS 白血病の予防のため寛解導入療法の各サイクルの前に AraC を 1 歳以上 2 歳未満には 30 mg、2 歳以上 3 歳未満には 50 mg、3 歳以上には 70 mg 髄腔内投与した。

投与された 38 例のうち 28 例（用量探索期 6 例、有効性評価期 22 例）が PK 解析対象集団であった。28 例のうち 16 例が男性、12 例が女性であり、20 例が白人、3 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例がアジア人、1 例がハワイ先住民又はその他の太平洋諸国民、1 例がその他、2 例が不明であった。年齢の範囲は 1～21 歳であった。

用量探索期及び有効性評価期の寛解導入療法 1 サイクルの Day 5 における総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.5-1 に示す。用量探索期の Day 5 において、t_{max} の中央値は総 AraC では投与開始後 5 時間、総 DNR では投与開始後 2 時間後であった。また、Day 5 に 135 units/m^2 を投与した後の血漿中濃度推移は、用量探索期と有効性評価期で類似していた。

用量探索期では、投与開始 72 時間後までの総 DNR に対する総 AraC の平均モル比は、5.101～9.783 であった。投与開始から 1.5～12 時間後の平均モル比は 5 に近かった。変動係数%は、投与開始後 0.75～72 時間で 6.0%～14.8%の範囲であった。

有効性評価期では、投与開始 72 時間後までの平均モル比は、4.938～7.531 であり 5 に近い値に維持された。この結果は、用量探索期、AraC と DNR のリポソーム製剤を投与した非臨床試験 [3] 及び海外第 I 相試験（101 試験）で認められたものと類似していた。投与開始 72 時間後までの CV%は、6.5～14.0%の範囲であった。

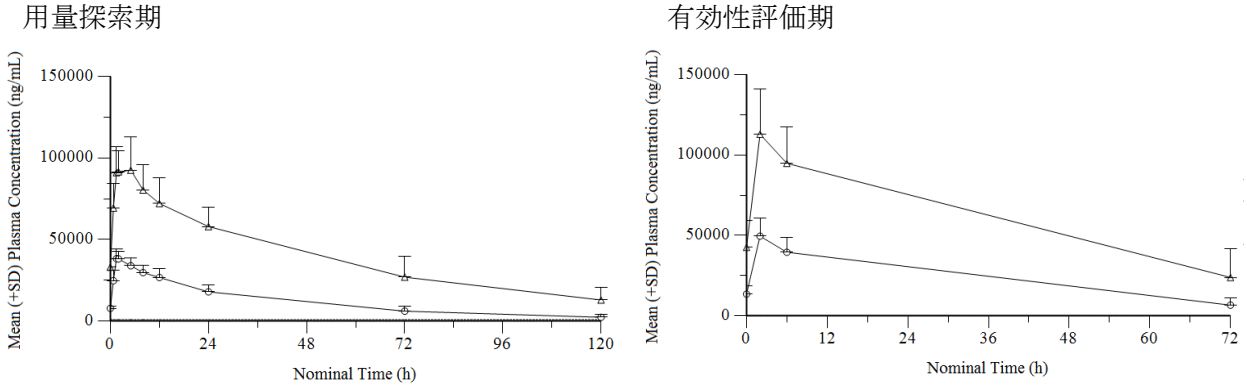


図 2.7.2.2.5-1 用量探索期及び有効性評価期に NS-87 投与後の Day 5 における総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度推移（1421 試験）

△：AraC、○：DNR
各ポイントは平均値+標準偏差（用量探索期 n=6、有効性評価期 n=22）

［5.3.5.2-3 Figure 3 を引用］

用量探索期における NS-87 投与後の PK パラメータを表 2.7.2.2.5-1 に示す。

用量探索期の NS-87 135 units/m^2 投与後の総 AraC 及び総 DNR の $AUC_{0\text{-}48hr}$ 及び AUC_{last} は、成人患者を対象とした海外第 I 相試験（101 試験）で 134 units/m^2 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$ 及び AUC_{last} 同程度であった。また、その他の PK パラメータ（$t_{1/2}$、t_{max}、CL、V_{ss}）も成人患者の算出値と同程度であった。

表 2.7.2.2.5-1 用量探索期における NS-87 投与後の総 AraC 及び総 DNR の PK パラメータ（1421 試験）

	AraC (N=6) [a]	DNR (N=6) [a]
Actual Dose (units/m^2) [b]	135 (135, 134 - 137)	135 (135, 134 - 137)
Actual Dose (mg) [b]	220 (218, 122 - 370)	96.9 (95.9, 53.7 - 163)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL)	2848294 (24.1)	949730 (22.7)
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·hr/mL)	4418582 (34.8)	1288010 (35.3)
C_{max} (ng/mL)	94598 (18.3)	38890 (12.9)
t_{max} (hr) [c]	5.00 (1.92 - 5.07)	2.00 (1.42 - 2.07)
$t_{1/2}$ (hr)	41.1 (28.7)	28.8 (27.6)
CL (mL/hr)	71.8 (65.2)	94.7 (65.2)
V_{ss} (mL)	4158 (41.5)	3828 (45.9)

幾何平均値（幾何変動係数%）
NS-87 1 unit= AraC 1 mg+DNR 0.44 mg
a：1 例の投与記録は治療計画及び他の治療記録と一致しておらず、本被験者の PK データは要約統計量から除外した。
b：平均値（中央値、最小値-最大値）
c：中央値（最小値-最大値）

［5.3.5.2-3 Table 6 を引用］

2.7.2.2.6 海外第 I 相：中等度及び重度の腎機能障害を伴う造血器腫瘍患者を対象とした薬物動態及び安全性検討試験（CPX351-102 試験）

（資料番号 5.3.3.3-1、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を対象に、NS-87 の PK 及び安全性を評価するため、オープンラベルにて第 I 相試験を実施した。

NS-87 の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして 100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間静脈内投与した。医師の判断により寛解導入療法 2 サイクルとして 100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注、並びに寛解到達後は地固め療法（最大 2 サイクルまで）として、65 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注してもよいこととした。重度腎機能障害患者では、DLT 発現に応じた減量が計画された。腎機能は、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、コホート 1 : 正常な腎機能（CrCL≧90 mL/min）、コホート 2 : 中等度腎機能障害（30～＜60 mL/min）、コホート 3：重度腎機能障害（＜30 mL/min）に分類した。

投与された全 21 例（コホート 1：正常な腎機能 7 例、コホート 2：中等度腎機能障害 8 例、コホート 3：重度腎機能障害 6 例）が PK 解析対象集団であった。21 例のうち 14 例が男性、7 例が女性であり、18 例が白人、3 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。年齢の範囲は 58～85 歳であった。

（1） AraC 及び AraU

1） 血漿中濃度

寛解導入療法 1 サイクルの総 AraC 及び AraU の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.6-1 に、Day 5 の PK パラメータを表 2.7.2.2.6-1 に示す。

総 AraC の t_{max} の中央値はいずれのコホートも Day 5 の投与開始後 2 時間であり、その後低下した。各コホートの C_{max} は腎機能障害の影響を受けず、その幾何平均値はコホート 1 で 65.74 μg/mL、

コホート 2 で 52.33 µg/mL、コホート 3 で 52.12 µg/mL であった。AraU の t_{max} の中央値はコホート 1 で投与開始後 8 時間、コホート 2 で投与開始後 6.76 時間、コホート 3 で投与開始後 7.89 時間であり、総 AraC の t_{max} より約 5 時間遅れた。また、各コホートの C_{max} の幾何平均値はコホート 1 で 1.113 µg/mL、コホート 2 で 1.738 µg/mL、コホート 3 で 1.836 µg/mL であり腎機能障害の程度に伴って増加が確認された。M/P 比（総 AraC に対する AraU の AUC 比）も同様の結果であった。

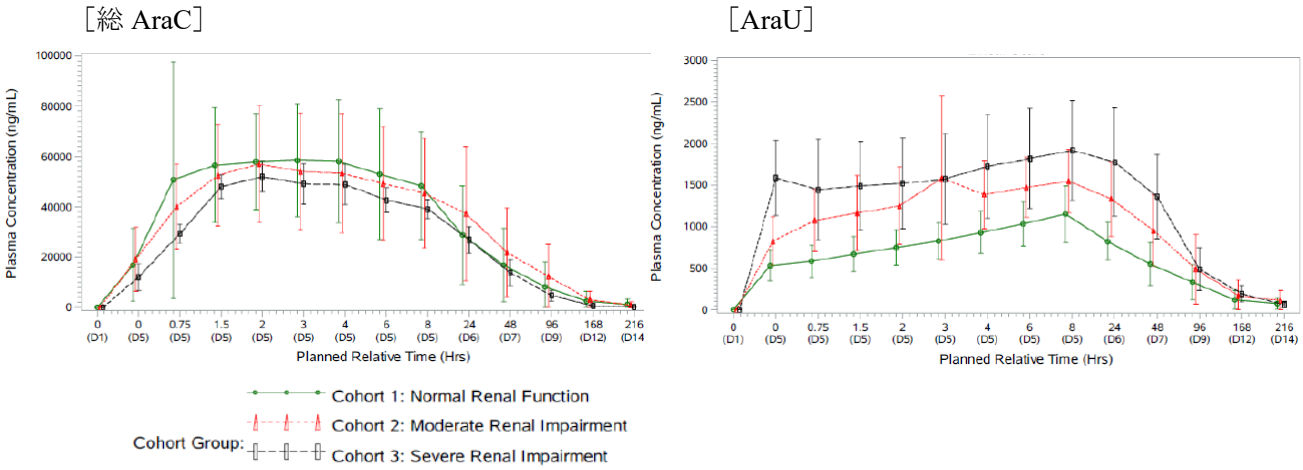


図 2.7.2.2.6-1 総 AraC 及び AraU の血漿中濃度推移（102 試験）

D：Day
各ポイントは平均値 ± 標準偏差（コホート 1: n=7、コホート 2: n=8、コホート 3: n=6）

［5.3.3.3-1 Figure 2 及び Figure 3 を改変］

表 2.7.2.2.6-1 Day 5 の総 AraC 及び AraU の PK パラメータ（102 試験）

	コホート 1（N＝7） （腎機能正常）	コホート 2（N＝8） （中等度の腎機能障害）	コホート 3（N＝6） （重度の腎機能障害）
総 AraC			
AUC_{tau}（ng·hr/mL）	1325000 (1549000 ± 920200)	1213000 (1704000 ± 1004000)	1330000 (1342000 ±203100)
C_{max}（ng/mL）	65740 (74260 ± 41250)	52330 (58430 ± 21890)	52120 (52380 ± 5973)
t_{max}（hr）	2.00 (0.60, 5.80)	2.00 (1.50, 24.40)	2.00 (2.00, 4.02)
$t_{1/2}$（hr）	25.94 (31.71 ± 17.97)	24.47 (28.42 ± 15.35)	29.46 (29.92 ± 5.550)
CL_{ss}（mL/hr）	168.1 (204.1 ± 138.9)[a]	161.4 (380.9 ± 744.2)	135.5 (139.1 ± 31.36)
AraU			
$AUC_{0\text{-}48hr}$（ng·hr/mL）	37660 (38760 ± 10100)	57670 (59400 ± 15390)	76700 (82030 ± 31220)
C_{max}（ng/mL）	1113 (1151 ± 339.9)	1738 (1888 ± 899.3)	1836 (1920 ± 599.5)
t_{max}（hr）	8.00 (7.62 - 8.07)	6.76 (2.97 - 24.40)	7.89 (6.00 - 8.00)
$t_{1/2}$（hr）	52.75 (56.73 ± 20.53)	45.19 (50.13 ± 22.92)	44.31 (46.77 ± 19.28)
M/P 比 [b]	0.02830 (0.03111 ± 0.01526)	0.04735 (0.1196 ± 0.2455)	0.05739 (0.06198 ± 0.02751)

幾何平均値（平均値 ± 標準偏差）
t_{max} は、中央値（最小値-最大値）
a：N=5
b：$AUC_{0\text{-}48hr}$ AraU/AUC_{tau} 総 AraC

［5.3.3.3-1 Table 11 を引用］

2） 尿中排泄

Day 5 投与後 48 時間における AraC 及び AraU の尿中排泄パラメータを表 2.7.2.2.6-2 に示す。

AraC の排泄量及び腎クリアランスはいずれのコホートでも低値であり、AraC の総排泄量に対する腎排泄の寄与はごくわずかであることが示唆された。一方、AraU は腎排泄が主要な排泄経路であり、AraU の排泄量は AraC より高いことが確認できた。

腎機能障害の程度が高くなると、体内で AraU に代謝される AraC がやや多くなり、未変化体として尿中に排泄される量が少なくなった。しかし、AraC と AraU を合わせた総尿中排泄率の幾何平均値は、コホート 1 で 55.80%、コホート 2 で 64.98%、コホート 3 で 63.70%であり、尿中に排泄される AraC と AraU の合計としては、いずれのコホートでも同程度であった。

表 2.7.2.2.6-2 AraC 及び AraU の尿中排泄率（102 試験）

		コホート 1（N＝7） （腎機能正常）	コホート 2（N＝8） （中等度の腎機能障害）	コホート 3（N＝6） （重度の腎機能障害）
AraC	排泄量（μg）	2066 (1865 ± 2163)[a]	1524 (1203 ± 889.6)	NC (NC)
	腎クリアランス（m/hr）	1.387 (1.873 ± 2.645)[b]	1.668 (2.526 ± 4.842)	NC (NC)[c]
AraU	排泄量（μg）	121900 (123000 ± 17750)	126700 (132200 ± 39680)	117100 (123000 ± 41010)
合計	排泄量（μg）	123200 (124500 ± 19740)	127200 (132800 ± 40080)	116600 (122500 ± 40780)
	排泄率（%）	55.80 (56.05 ± 5.94)	64.98 (68.04 ± 21.46)	63.70 (67.32 ± 21.63)

幾何平均値（平均値 ± 標準偏差）、NC：算出せず
a：N=6、b：N=6、c：N=5

［5.3.3.3-1 Table 12 を引用］

（2） DNR 及びダウノルビシノール

1） 血漿中濃度

寛解導入療法 1 サイクルの総 DNR 及びダウノルビシノールの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.6-2 に、Day 5 の PK パラメータを表 2.7.2.2.6-3 に示す。

総 DNR の t_{max} の中央値はいずれのコホートも Day 5 の投与開始 2 時間後であり、その後低下した。各コホートの C_{max} は腎機能障害の影響を受けず、その幾何平均値はコホート 1 で 29.90 μg/mL、コホート 2 で 23.18 μg/mL、コホート 3 で 22.29 μg/mL であった。ダウノルビシノールの t_{max} の中央値はコホート 1 で投与開始後 4.13 時間、コホート 2 で投与開始後 16.90 時間、コホート 3 で投与開始後 24.05 時間であり、コホート間でばらつきが認められた。また、各コホートの C_{max} の幾何平均値はコホート 1 で 0.121 μg/mL、コホート 2 で 0.1977 μg/mL、コホート 3 で 0.1065 μg/mL と同程度であり、腎機能障害による実質的な影響は認められなかった。M/P 比（総 DNR に対するダウノルビシノールの AUC 比）も同様の結果であった。

［総 DNR］ ［ダウノルビシノール］

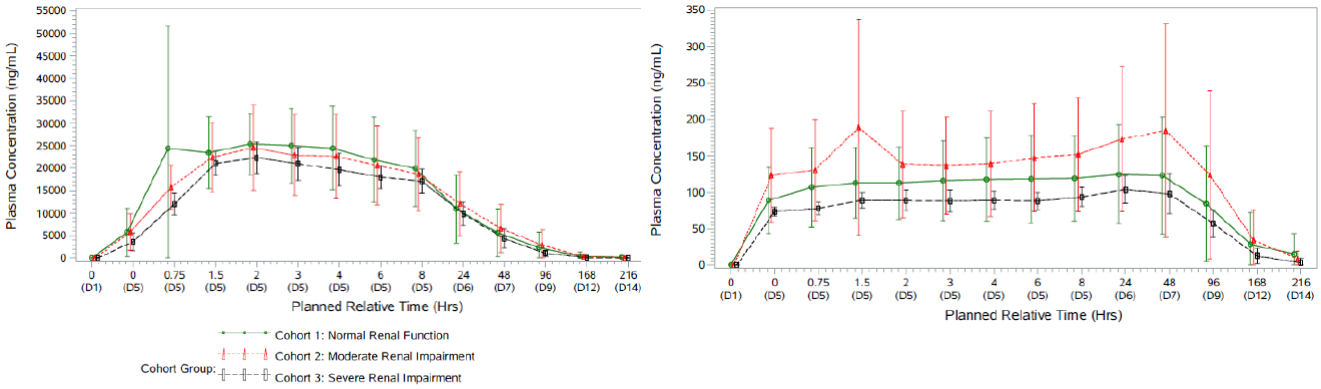


図 2.7.2.2.6-2 総 DNR 及びダウノルビシノールの血漿中濃度推移（102 試験）

D：Day
各ポイントは平均値 ± 標準偏差（コホート 1: n=7、コホート 2: n=8、コホート 3: n=6）

［5.3.3.3-1 Figure 4 及び Figure 5 を改変］

表 2.7.2.2.6-3 Day 5 の総 DNR 及びダウノルビシノールの PK パラメータ（102 試験）

	コホート 1（N＝7） （腎機能正常）	コホート 2（N＝8） （中等度の腎機能障害）	コホート 3（N＝6） （重度の腎機能障害）
総 DNR			
AUC_{tau}（ng·hr/mL）	524100 (604900 ± 352100)	495000 (617100 ± 311000)	508600 (518000 ± 110300)
C_{max}（ng/mL）	29900 (34670 ± 23520)	23180 (25000 ± 8513)	22290 (22500 ±3486)
t_{max}（hr）	2.00 (0.60 - 4.13)	2.00 (1.52 - 2.32)	2.00 (1.50 - 2.00)
$t_{1/2}$（hr）	17.40 (21.38 ± 13.09)	19.44 (21.85 ± 10.33)	21.41 (22.08 ± 5.794)
CL_{ss}（mL/hr）	189.3 (220.6 ± 130.3)	173.8 (267.0 ± 366.9)	156.1 (162.1 ± 44.86)
ダウノルビシノール			
$AUC_{0\text{-}48hr}$（ng·hr/mL）	5063 (5844 ± 3241)	6634 (7844 ± 4600)	4683 (4750 ± 861.2)
C_{max}（ng/mL）	121.0 (136.3 ± 71.16)	197.7 (248.2 ± 167.4)	106.5 (107.9 ± 18.61)
t_{max}（hr）	4.13 (0.60 - 48.25)	16.90 (1.50 - 48.05)	24.05 (0.00 - 48.08)
$t_{1/2}$（hr）	44.26 (46.96 ± 19.37)	36.90 (38.40 ± 11.91)[b]	43.95 (44.92 ± 11.0)[c]
Ratio_M/P [a]	0.009624 (0.009727 ± 0.001572)	0.01337 (0.01531 ± 0.008372)	0.009187 (0.009287 ± 0.001608)

幾何平均値（平均値 ± 標準偏差）
t_{max} は、中央値（最小値-最大値）
a：$AUC_{0\text{-}48hr}$ ダウノルビシノール/AUC_{tau} 総 DNR
b：N=7、c：N=5

［5.3.3.3-1 Table 13 を引用］

2） 尿中排泄

Day 5 投与後 48 時間における DNR 及びダウノルビシノールの尿中排泄パラメータを表 2.7.2.2.6-4 に示す。

DNR の排泄量及び腎クリアランスは、腎機能障害の程度に伴い減少した。しかし、DNR の排泄量及び腎クリアランスはいずれのコホートでも低値であり、DNR の総排泄量に対する腎排泄の寄与はごくわずかであることが示唆された。

ダウノルビシノールの排泄量は、DNR よりわずかに高いことが確認できた。

DNR とダウノルビシノールを合わせた総排泄率は全コホートで 9%以下であり、腎排泄への寄与が低いことが示唆された。また、腎機能障害の程度に伴い総排泄率は低下した。

表 2.7.2.2.6-4 DNR 及びダウノルビシノールの尿中排泄率（102 試験）

		コホート 1（N＝7） （腎機能正常）	コホート 2（N＝8） （中等度の腎機能障害）	コホート 3（N＝6） （重度の腎機能障害）
DNR	排泄量（μg）	2481 (2567 ± 675.9)	1314 (1345 ± 309.1)	718.8 (899.6 ± 654.0)
	腎クリアランス（mL/hr）	4.810 (5.942 ± 3.719)[a]	2.653 (4.410 ± 6.325)	1.381 (1.777 ± 1.365)[b]
ダウノルビシノール	排泄量（μg）	5944 (6015 ± 982.2)	3570 (3936 ± 1865)	1586 (1761 ± 877.3)
合計	排泄量（μg）	8432 (8563 ± 1594) [a]	4937 (5265 ± 2035)	2332 (2654 ± 1497)[b]
	排泄率（%）	8.469 (8.577± 1.458) [a]	5.733 (6.053± 2.027)	2.893 (3.242± 1.737) [b]

幾何平均値（平均値 ± 標準偏差）
a：N=6、b：N=5

［5.3.3.3-1 Table 14 を引用］

（3） モル比

寛解導入療法 1 サイクル Day 5 のコホート 1、コホート 2 及びコホート 3 における総 DNR に対する総 AraC の平均モル比は、5.509、5.505 及び 5.695 であり、いずれのコホートにおいても望ましいモル比 5:1 で維持されていることが確認された。

2.7.2.2.7 国内第 I/II 相：高リスク AML 患者を対象としたオープンラベル試験（NS87-P1-2 試験）

（資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者を対象に、第 I 相では NS-87 の PK、忍容性及び安全性を、第 II 相では NS-87 の有効性を評価するために、オープンラベルにて国内第 I/II 相試験を実施した。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。

高リスク AML は、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 と定義した。

NS-87 の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。また、寛解到達後は地固め療法（最大 2 サイクルまで）として、65 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。

第 I 相パートでは、6 例の被験者に NS-87 を投与した。6 例において用量制限毒性（DLT）発現がなかったため忍容性ありと判断し、第 II 相パートに移行して 41 例に NS-87 を投与した。

第 I 相パートの 6 例から PK データを取得した。男性、女性ともに各 3 例、年齢の平均値は 67.7 歳（範囲：62～75 歳）、体重の平均値は 61.0 kg（範囲：41.8～74.8 kg）であった。

（1） 総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 及び 5 の総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.7-1 及び図 2.7.2.2.7-2 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.7-1 及び表 2.7.2.2.7-2 に示す。

総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度推移は、投与後 24 時間まで Day 1 と Day 5 で類似していた。

総 AraC 及び総 DNR のいずれについても、Day 1 の $AUC_{0\text{-}48hr}$ と Day 5 の $AUC_{0\text{-}tau}$ に差は認められなかった。

総 AraC：総 DNR のモル比は、Day 5 の投与開始時（0 hr）を除き、Day 1 及び 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。

【Day 1】 【Day 5】

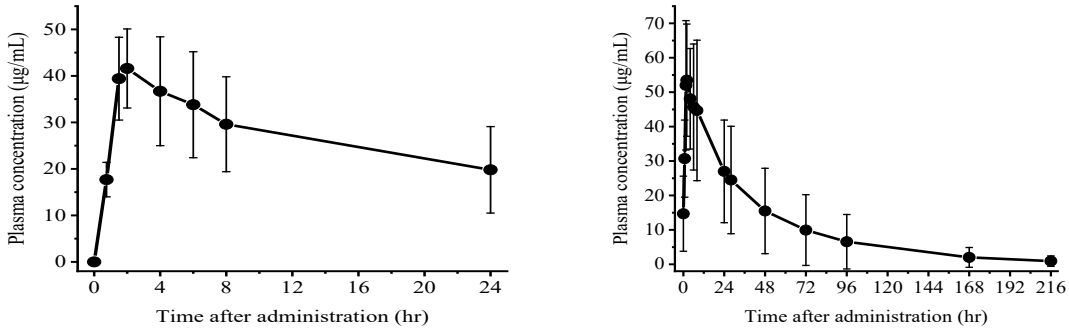


図 2.7.2.2.7-1 NS-87 100 units/m^2 投与後の血漿中総 AraC 濃度（Day 1 及び 5）（P1-2 試験）

各ポイントは平均値 ± 標準偏差（n=6）

Day 5 は、Day 5 投与開始時を 0 hr とした

［5.3.5.2-1 図 11.1.1-1 を引用］

表 2.7.2.2.7-1 NS-87 100 units/m^2 投与後の総 AraC の PK パラメータ（P1-2 試験）

	平均値 ± 標準偏差	変動係数 (%)	幾何 平均値	幾何変動 係数(%)	中央値	最小	最大
Day 1							
t_{max} (hr)	-	-	-	-	1.99	1.47	3.95
C_{max} (μg/mL)	42.4 ± 9.4	22.2	41.3	26.1	44.2	25.3	53.9
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	655 ± 223	34.0	614	45.1	700	273	904
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)	998 ± 402	40.2	907	56.2	1100	350	1380
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (μg·hr/mL)	650 ± 220	33.9	609	44.7	692	274	905
Day 5							
t_{max} (hr)	-	-	-	-	1.99	1.42	7.92
C_{max} (μg/mL)	55.8 ± 18.1	32.5	53.2	35.9	52.8	30.2	80.8
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	933 ± 401	43.0	852	52.5	873	373	1400
AUC_{tau} (μg·hr/mL)	1430 ± 730	51.0	1270	60.7	1250	529	2400
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (μg·hr/mL)	2310 ± 1690	73.1	1830	88.2	1590	626	4900
CL_{ss} (L/hr)	0.154 ± 0.101	65.6	0.131	67.9	0.124	0.0595	0.335
V_z (L)	6.23 ± 2.44	39.2	5.85	39.6	5.33	3.77	9.31
$t_{1/2}$ (hr)	32.8 ± 11.8	36.1	31.1	37.4	31.5	19.3	51.6
$R_{acc}C_{max}$	1.32 ± 0.32	24.2	1.29	23.1	1.17	1.06	1.80
$R_{acc}AUC_{0\text{-}24hr}$	1.42 ± 0.30	21.1	1.39	21.5	1.32	1.05	1.83
$R_{acc}AUC_{tau}$	1.43 ± 0.33	23.1	1.40	24.8	1.40	0.942	1.83

n=6
$R_{acc}C_{max}$：Day 5 投与後の C_{max}／Day 1 投与後の C_{max}、$R_{acc}AUC_{0\text{-}24hr}$：Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}24hr}$／Day 1 投与後の $AUC_{0\text{-}24hr}$、$R_{acc}AUC_{tau}$：Day 5 投与後の AUC_{tau}／Day 1 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$

［5.3.5.2-1 表 11.1.1-1 を引用］

【Day 1】 【Day 5】

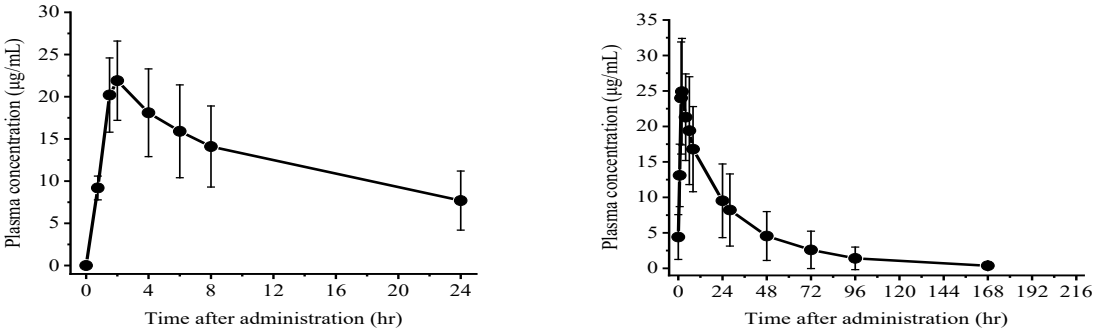


図 2.7.2.2.7-2 NS-87 100 units/m^2 投与後の血漿中総 DNR 濃度（Day 1 及び 5）（P1-2 試験）
各ポイントは平均値 ± 標準偏差（n=6）
Day 5 は、Day 5 投与開始時を 0 hr とした

［5.3.5.2-1 図 11.1.1-2 を引用］

表 2.7.2.2.7-2 NS-87 100 units/m^2 投与後の総 DNR の PK パラメータ（P1-2 試験）

	平均値 ± 標準偏差	変動係数 (%)	幾何 平均値	幾何 変動係数 (%)	中央値	最小	最大
Day 1							
t_{max} (hr)	-	-	-	-	2.00	1.92	2.05
C_{max} (μg/mL)	21.9 ± 4.7	21.3	21.4	25.4	23.9	13.2	25.6
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	302 ± 99	32.9	283	45.2	327	124	384
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)	420 ± 158	37.7	385	53.3	437	150	582
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (μg·hr/mL)	300 ± 98	32.7	282	44.7	326	124	379
Day 5							
t_{max} (hr)	-	-	-	-	1.98	1.55	2.00
C_{max} (μg/mL)	25.0 ± 7.5	30.1	24.0	31.9	24.9	14.6	37.3
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	367 ± 136	37.2	342	45.6	351	158	544
AUC_{tau} (μg·hr/mL)	529 ± 237	44.7	482	52.1	457	217	857
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (μg·hr/mL)	736 ± 446	60.7	627	69.7	535	250	1390
CL_{ss} (L/hr)	0.172 ± 0.101	58.7	0.152	58.2	0.149	0.0734	0.359
V_z (L)	6.20 ± 1.91	30.8	5.95	32.5	6.18	3.95	8.96
$t_{1/2}$ (hr)	28.7 ± 9.9	34.5	27.3	36.5	27.3	17.3	40.9
$R_{acc}C_{max}$	1.14 ± 0.17	14.9	1.13	13.5	1.09	1.01	1.46
$R_{acc}AUC_{0\text{-}24hr}$	1.21 ± 0.14	11.6	1.21	11.2	1.21	1.03	1.42
$R_{acc}AUC_{tau}$	1.27 ± 0.20	15.7	1.25	16.7	1.29	0.970	1.47

n=6
$R_{acc}C_{max}$：Day 5 投与後の C_{max}／Day 1 投与後の C_{max}、$R_{acc}AUC_{0\text{-}24hr}$：Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}24hr}$／Day 1 投与後の $AUC_{0\text{-}24hr}$、$R_{acc}AUC_{tau}$：Day 5 投与後の AUC_{tau}／Day 1 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$

［5.3.5.2-1 表 11.1.1-2 を引用］

（2） 血清中銅濃度

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 及び 5 の血清中銅濃度推移を図 2.7.2.2.7-3 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.7-3 に示す。

Day 5 投与後 96 時間の血清中銅濃度は 2.81 μg/mL であり、Day 1 投与前の血清中銅濃度（1.30 μg/mL）と同程度であった。これより、製剤に由来する銅は体内に長時間蓄積することなく排泄されていることが示された。

【Day 1】 【Day 5】

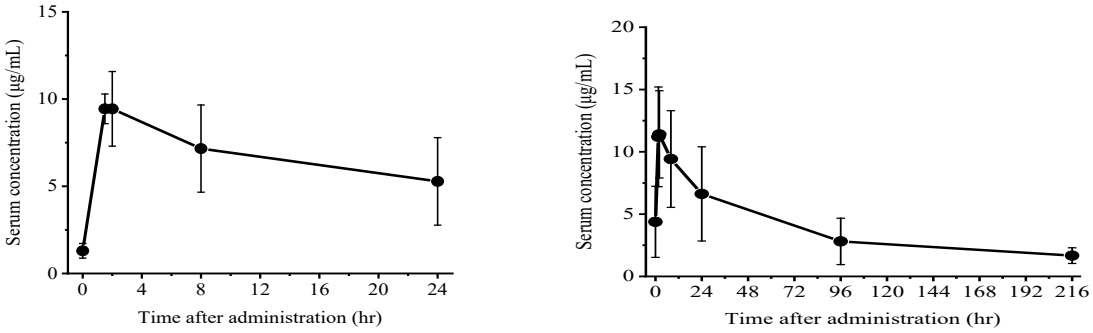


図 2.7.2.2.7-3 NS-87 100 units/m^2 投与後の血清中銅濃度（Day1 及び 5）（P1-2 試験）

各ポイントは平均値 ± 標準偏差（Day 1:n=5、Day 5:n=6）
Day 5 は、Day 5 投与開始時を 0 hr とした

［5.3.5.2-1 図 11.1.1-3 を引用］

表 2.7.2.2.7-3 NS-87 100 units/m^2 投与後の血清中銅濃度に基づく PK パラメータ（P1-2 試験）

	平均値 ± 標準偏差	変動係数 (%)	幾何 平均値	幾何 変動係数 (%)	中央値	最小	最大
Day 1							
t_{max} (hr)	-	-	-	-	1.99	1.87	2.05
C_{max} (μg/mL)	9.45 ± 2.13	22.5	9.19	27.7	10.1	5.39	11.0
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (μg·hr/mL)	160 ± 54	33.8	150	44.9	175	67.8	204
Day 5							
t_{max} (hr)	-	-	-	-	1.77	1.42	2.00
C_{max} (μg/mL)	11.5 ± 3.7	32.2	11.0	36.2	11.2	6.07	16.8
AUC_{tau} (μg·hr/mL)	352 ± 170	48.3	315	56.7	307	137	585
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (μg·hr/mL)	814 ± 433	53.2	718	60.9	659	307	1440
T>Baseline (hr)	158 ± 66	41.8	143	57.8	181	57.7	216

n=6
T>Baseline：薬物未投与時の血清中銅濃度から算出した 95%信頼区間の上限を上回った時間

［5.3.5.2-1 表 11.1.1-4 を引用］

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 日本人と外国人の薬物動態の比較

総 AraC、総 DNR 及び銅の PK パラメータについて、日本人（P1-2 試験）と外国人（206 試験）の結果を比較した（表 2.7.2.3.1-1）。

日本人の Day 5 の AUC_{tau} の平均値（総 AraC、総 DNR 及び銅：1430 µg·hr/mL、529 µg·hr/mL 及び 352 µg·hr/mL）は、外国人と比較して、いずれも低値を示したが、大きな差は認められなかった。

日本人の Day 5 の総 AraC 及び総 DNR の $t_{1/2}$ の平均値は、32.8 時間及び 28.7 時間であり、外国人よりやや短かったが、大きな差は認められなかった。一方、日本人の T>Baseline（158 ± 66 hr）は外国人と比較して短く、乖離が認められたが、最終採血ポイントの差異（日本人：216 時間、外国人：384 時間）によるものと考えられた。

表 2.7.2.3.1-1 P1-2 試験と 206 試験における PK パラメータの比較（Day1 及び 5）

	NS87-P1-2			CLTR0310-206		
	総 AraC	総 DNR	銅	総 AraC	総 DNR	銅
Day 1						
n	6	6	6	26	26	24
C_{max} (µg/mL)	42.4 ± 9.4	21.9 ± 4.7	9.45 ± 2.13	46.0 ± 12.6	23.1 ± 6.59	9.63 ± 2.32
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (µg·hr/mL)	655 ± 223	302 ± 99	NC	765 ± 216	340 ± 87.9	NC
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (µg·hr/mL)	998 ± 402	420 ± 158	NC	1110 ± 344[a]	499 ± 144 [a]	NC
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (µg·hr/mL)	650 ± 220	300 ± 98	160 ± 54	765 ± 217	340 ± 88.0	70.1 ± 40.0
Day 5						
n	6	6	6	26	26	25
C_{max} (µg/mL)	55.8 ± 18.1	25.0 ± 7.5	11.5 ± 3.7	62.2 ± 20.9	26 ± 8.51	11.3 ± 3.06
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (µg·hr/mL)	933 ± 401	367 ± 136	NC	1130 ± 441	415 ± 140	NC
AUC_{tau} (µg·hr/mL)	1430 ± 730	529 ± 237	352 ± 170	1900 ± 844	637 ± 244	383 ± 123[b]
CL_{ss} (L/hr)	0.154 ± 0.101	0.172 ± 0.101	NC	0.131 ± 0.0791	0.163 ± 0.0868	NC
V_z (L)	6.23 ± 2.44	6.20 ± 1.91	NC	7.11 ± 3.50	6.64 ± 2.44	NC
$t_{1/2}$ (hr)	32.8 ± 11.8	28.7 ± 9.9	NC	40.4 ± 9.77	31.5 ± 9.00	NC
$R_{acc}AUC_{tau}$	1.43 ± 0.33	1.27 ± 0.20	NC	1.39 ± 0.428 [a]	1.26 ± 0.302 [a]	NC
T>Baseline (hr)	NC	NC	158 ± 66	NC	NC	249 ± 100

平均値 ± 標準偏差
NC：算出せず
R_{acc}：蓄積比
T>Baseline：薬物未投与時の血清中銅濃度から算出した 95%信頼区間の上限を上回った時間
a: 総 AraC；n=15、総 DNR；n=25
b: n=24

［5.3.5.2-1 表 11.1.1-5 を引用］

2.7.2.3.2 一般薬物動態

成人患者に NS-87 を Day 1、3、5 に投与した後の総 AraC 及び総 DNR の PK は、101 試験及び 206 試験で評価した。NS-87 中の AraC：DNR のモル比が 5:1 であることから、総 AraC の血漿中濃度は総 DNR より高く、並行に推移した。また、AraC：DNR の平均モル比は、望ましい比である 5:1 に近い値を維持した。

非リポソーム製剤として投与した後の AraC 及び DNR の PK パラメータ（V_d、CL、$t_{1/2}$）は、それぞれ著しく異なっていた（表 2.7.2.3.2-1）。一方、NS-87（リポソーム製剤）を投与した後の総

AraC 及び総 DNR の PK パラメータは、いずれもほぼ同じであった。この結果は循環血中の AraC 及び DNR のほとんどが NS-87 に内包されたままであるためと推測された。

表 2.7.2.3.2-1 NS-87 又は非リポソーム製剤を投与した場合の PK パラメータ

	NS-87		非リポソーム製剤 [1, 2, 4]	
	総 AraC	総 DNR	AraC	DNR
V_d (L)	7.11	6.64	138	1364
CL (L/hr)	0.131	0.163	272	129
$t_{1/2}$ (hr)	40.4	31.5	1～3	18.5

各値は平均値

［5.3.4.2-1 PK report Table 4-3、4-10 を引用］

小児患者に NS-87 を Day 1、3、5 に投与した後の総 AraC 及び総 DNR の PK は、1201 試験及び 1421 試験で評価した。小児患者においても、総 AraC 並びに総 DNR の C_{max} 及び AUC について、用量比例性が確認できた。また、小児患者の $t_{1/2}$ は成人と同程度であり、$t_{1/2}$ 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。NS-87 投与後の血漿中の AraC : 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。

2.7.2.3.3 分布、代謝、排泄の特徴

（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、NS-87 の寛解導入療法 1 サイクルの Day 5 投与後の総 AraC 及び総 DNR の V_z はそれぞれ 6.23 ± 2.44 L 及び 6.20 ± 1.91 L（概ね 100 mL/kg）であった（表 2.7.2.2.7-1 及び表 2.7.2.2.7-2）。ヒトの血液量が 70～80 mL/kg とされていることから、NS-87 投与後、ほとんどが血液中に分布すると考えられた。

（2） 代謝

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 に代謝されることが報告されている [5]。また、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ことが報告されている [6, 7, 8]。NS-87 投与後の AraC 及び DNR の主代謝物は、動物種に関係なくそれぞれ AraU 及びダウノルビシノールであり、ラット、イヌ及びヒトにおいて質的な種差はないと考えられた。

（3） 排泄

NS-87 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った。また、NS-87 は非リポソーム製剤と比較して AraC 及び DNR いずれの排泄速度も遅かった（2.6.4.6 項参照）。

急性白血病患者 6 例に NS-87 100 units/m^2 を 1 日 1 回、90 分かけて Day 1、3、5 に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%（表 2.7.2.2.2-7）、DNR 及びダウノルビシノールで 3.19%及び 5.80%（表 2.7.2.2.2-14）であった。

2.7.2.3.4 内因性要因

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、内因性要因として体格（BSA、体重、身長）、年齢、性別、肝機能［ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）］、腎機能（CrCL、血清クレアチニン、腎機能カテゴリー）、白血球数及び人種が、NS-87 投与後の PK に及ぼす影響について、共変量を検討した。また、成人及び小児の外国人患者並びに日本人成人患者のデータを用いた Population PK 解析（2.7.2.3.6.3 項参照）において、内因性要因として日本人患者が PK に及ぼす影響について、共変量を検討した。以下に主な解析結果を示す。

さらに、腎機能については、腎機能障害患者を対象とした臨床試験での結果についても概括する。

2.7.2.3.4.1 体格

外国人成人患者及び外国人小児患者を対象とした Population PK 解析において、BSA は AraC 及び DNR のいずれにおいても CL 及び中心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。BSA により AraC 及び DNR の CL は変動するものの、投与量（units/m^2）は BSA に基づいて設定することから、この影響は大部分が相殺されると考えられた。AraC 及び DNR の Vc 及び末梢コンパートメントの分布容積（Vp）に対して BSA は有意な共変量であり、BSA が大きくなるほど V が大きくなった。

2.7.2.3.4.2 年齢

外国人成人患者及び外国人小児患者を対象とした Population PK 解析において、年齢を連続変数、年齢グループ区分［小児被験者（1～17 歳）及び成人被験者（18 歳以上）］、並びに年齢カテゴリー（1～5 歳、6～11 歳、12～17 歳及び 18 歳以上）を共変量要因として検討した。年齢は、いずれの検討方法でも、AraC 及び DNR の PK に対する有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.4.3 性別

外国人成人患者及び外国人小児患者を対象とした Population PK 解析において、性別は AraC 及び DNR の PK に対する有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.4.4 肝機能

外国人成人患者及び外国人小児患者を対象とした Population PK 解析において、肝機能｛ビリルビン［連続変数、ビリルビンカテゴリー（1 : 1.2 mg/dL 未満、2 : 1.2～3 mg/dL、3 : 3 mg/dL 超）］、AST、ALT、ALP ｝を共変量要因として検討した。肝機能障害は、血清ビリルビン濃度が 3 mg/dL まで AraC 及び DNR の PK に対して影響を与えず、投与量の補正は必要ないと考えられた。なお、血清ビリルビン濃度が 3 mg/dL より高い肝機能障害の影響は、結果がないため評価できなかった。

2.7.2.3.4.5 腎機能

（1） Population PK 解析

外国人成人患者及び外国人小児患者を対象とした Population PK 解析において、腎機能（CrCL、血清クレアチニン値、腎機能カテゴリー）を共変量要因として検討した。腎機能障害は、中等度の腎機能障害まで AraC 及び DNR の PK に対して影響を与えなかった。なお、重度腎機能障害の影響は、症例数が少ないため本解析では評価できなかった。

（2） 腎機能障害患者を対象とした臨床試験

NS-87 の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討するため、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した臨床薬理試験（102 試験、2.7.2.2.6 項）を実施した。AraC 及び DNR のいずれも腎機能が正常な患者と比較し、中等度及び重度の腎機能障害患者で顕著な PK パラメータの差は認められなかった（表 2.7.2.3.4.5-1）。したがって、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。また、いずれの腎機能障害を有する患者においても、安全性データは既知の安全性プロファイルと一致していた（2.7.6.2.5 項参照）。

表 2.7.2.3.4.5-1 腎機能障害患者と正常な腎機能の患者の PK パラメータの比較（PK 評価可能集団）（102 試験）

		パラメータ比（%） 腎障害患者／正常腎機能患者		
		推定値	90%信頼区間	変動係数%
AraC				
重度腎障害患者／	$AUC_{0\text{-}48hr}$	100.38	(45.24, 222.74)	98.9
正常な腎機能の患者	C_{max}	79.28	(49.83, 126.13)	51.1
中等度腎障害患者／	$AUC_{0\text{-}48hr}$	91.56	(43.62, 192.18)	98.9
正常な腎機能の患者	C_{max}	79.60	(51.68, 122.60)	51.1
DNR				
重度腎障害患者／	$AUC_{0\text{-}48hr}$	97.04	(51.35, 183.40)	73.9
正常な腎機能の患者	C_{max}	74.54	(48.88, 113.65)	45.9
中等度腎障害患者／	$AUC_{0\text{-}48hr}$	94.44	(52.24, 170.73)	73.9
正常な腎機能の患者	C_{max}	77.53	(52.36, 114.78)	45.9

自然対数変換した AUC_{tau}、C_{max} について分散分析（ANOVA）を実施した
結果はコホートごとの線形固定効果モデルに基づいている

［5.3.3.3-1 Table 15 を改変］

2.7.2.3.4.6 白血球数

外国人成人患者及び外国人小児患者を対象とした Population PK 解析において、白血球数は AraC 及び DNR の PK に対して有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.4.7 人種

外国人成人患者及び外国人小児患者を対象とした Population PK 解析において、人種は AraC 及び DNR の PK に対して有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.4.8 日本人／外国人

成人及び小児の外国人患者並びに日本人成人患者のデータを用いた Population PK 解析において、日本人と外国人の差は AraC 及び DNR の PK に対して有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.5 外因性要因

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、外因性要因として製剤及び試験が NS-87 投与後の PK に及ぼす影響について、共変量を検討した。

2.7.2.3.5.1 製剤

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 解析において、製剤（凍結乾燥製剤及び凍結製剤）は AraC 及び DNR の CL、DNR の末梢クリアランス（Q）及び Vp において統計学的に有意な共変量であった。DNR の Q 及び Vp に対する製剤の影響は、予測される変化の大きさが小さいため、臨床的に重要でないと考えられた。

2.7.2.3.5.2 試験

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 解析において、小児患者を対象とした試験では PK 測定施設の変更があったため、外国人成人患者及び外国人小児患者対象の試験を共変量要因として検討した。試験（101 試験、206 試験及び 301 試験と 1201 試験及び 1421 試験の比較）は AraC 並びに DNR の CL 及び Vc において、統計学的に有意な共変量であった。しかし、試験の違いは AraC 及び DNR の PK の重要な変動要素ではなかった。

2.7.2.3.6 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.6.1 外国人成人患者を対象とした母集団薬物動態解析

（資料番号 5.3.3.5-1、参考資料）

外国人成人患者を対象とした 3 試験（101 試験、206 試験及び 301 試験）のデータを用いて、NS-87 の静脈内投与後の総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度の Population PK 解析を実施し、各薬物の PK の変動要因の評価及び共変量に基づく用量調節の必要性を評価した。

Population PK 解析には、195 例から得られた 2046 点の総 AraC の血漿中濃度及び 2023 点の総 DNR の血漿中濃度を使用した。Population PK 解析の対象となった各試験及び全体のベースラインの情報を表 2.7.2.5-3 及び表 2.7.2.5-4 に示す。AraC 及び DNR について、それぞれ 2-コンパートメントモデルを構築し、内因性及び外因性要因をモデルの共変量として評価した。内因性要因は、典型的な人口統計学的特性（体重、BSA、BMI、年齢、性別及び人種）のほか、腎機能マーカー（血清クレアチニン、CrCL 及び腎機能カテゴリー）、肝機能マーカー（ビリルビン、ビリルビンカテゴリー、AST、ALT 及び ALP）及び白血球数を検討した。外因性要因は、投与量、試験のフェーズ及び製剤を検討した。なお、NS-87 は BSA（units/m^2）に基づき投与量を算出するため、BSA を構造モデルの一部に含めた。

共変量解析の結果、投与量と製剤以外の共変量は Population PK モデルから除外された。投与量は AraC の Vc 及び DNR の Vp に、製剤は DNR の CL 及び Vc に影響を及ぼした。これらの影響（AraC の Vc に対する投与量、DNR の Vp に対する投与量、DNR の CL 及び Vc に対する製剤）は、予測される変化が小さいため、臨床的に重要でないと考えられた。最終 Population PK モデルで得られた AraC と DNR の Population PK パラメータを表 2.7.2.3.6.1-1 に示す。NS-87 の成分として投与された AraC 及び DNR のモデルから予測された PK 特性は、低い CL と小さい Vc＋Vp といったリポソームの典型的な特性と一致していた。

表 2.7.2.3.6.1-1　NS-87 静脈内投与後の AraC 及び DNR の Population PK パラメータ

パラメータ	AraC		DNR	
	推定値	BSV%	推定値	BSV%
CL（L/hr）	0.106 ×(BSA/1.95)$^{1.03}$	70.5%	0.145 ×(BSA/1.95)$^{1.22}$ ×0.84（凍結製剤の場合）	49.4%
Vc（L）	5.12 ×(BSA/1.95)$^{1.16}$ ×(投与量/195)$^{0.111}$	29.7%	4.34 ×(BSA/1.95)$^{1.27}$ ×0.81（凍結製剤の場合）	24.1%
Q（L/hr）	0.00646 × (BSA/1.95)^{1}	80.5%	0.0258 ×(BSA/1.95)^{1}	80.5%
Vp（L）	0.214 × (BSA/1.95)^{1}	80.5%	0.523 ×(BSA/1.95)^{1} ×(投与量/86)$^{0.701}$	80.5%
残差誤差	15.1%	43.3%	15.4%	38.9%

推定値は、凍結乾燥製剤を投与した BSA（1.95 m^2）、投与量（AraC 195 mg、DNR 86 mg）の典型的な成人患者の場合
Q 及び Vp の BSV%は収束させるため、80.5%に固定された
解析に使用した試験：101 試験、206 試験、301 試験
BSV：被験者間変動、Vc：中心コンパートメントの分布容積、Q：末梢クリアランス、Vp：末梢コンパートメントの分布容積

［5.3.3.5-1 Table 7.2:2、Table 7.3:2 を改変］

腎機能及び肝機能の低下は、AraC 及び DNR の非リポソーム製剤の曝露に影響を及ぼす可能性がある [1, 2]。このことから、AraC 及び DNR の共変量解析で統計的に有意な共変量として腎機能又は肝機能は認められなかったが、CL 及び AUC_{tau} の最終的な Population PK モデル予測値に基づく追加解析を実施した。この解析には、206 試験及び 301 試験の PK 解析集団 156 例を用いた。

AraC 及び DNR の AUC_{tau} の予測値を表 2.7.2.3.6.1-2 に示す。

表 2.7.2.3.6.1-2 成人における AraC 及び DNR の腎障害及びビリルビンカテゴリーごとの AUC_{tau} の予測値

		AUC_{tau} (μg·hr/mL)				
		腎障害カテゴリー			ビリルビンカテゴリー	
		正常 CrCL ≥90 mL/min	軽度 CrCL 60～89 mL/min	中等度 CrCL 30～59 mL/min	カテゴリー 1 (<1.2 mg/dL)	カテゴリー 2 (1.2～3 mg/dL)
AraC	N	69	63	24	141	15
	平均値	1760	2000	2140	1940	1650
	変動係数%	50.8	48.9	40.5	48.9	42.2
	95%信頼区間 [a]	1550 -1970	1760 - 2240	1790 - 2480	1790 - 2100	1300 - 2000
DNR	N	69	63	24	141	15
	平均値	584	655	684	635	562
	変動係数%	43.8	38.1	32.9	40.1	35.9
	95%信頼区間 [a]	524 - 644	593 - 716	595 - 774	593 - 677	460 - 663

a：下限値-上限値

［5.3.3.5-1 Table 7.5:1、Table 7.5:2 を改変］

AraC 及び DNR の平均 AUC_{tau} は中等度の腎機能障害では正常と比べて約 22%及び約 17%高かった。ビリルビンカテゴリー1.2～3 mg/dL はビリルビンカテゴリー1.2 mg/dL と比べて約 15%及び約 11%低かった。しかし、腎障害及びビリルビンカテゴリーの AUC_{tau} の平均値の変動係数は 32.9%以上であり重要ではないと考えられた。これらの結果から、軽度及び中等度の腎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と示唆された。

2.7.2.3.6.2 外国人成人患者及び外国人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析

（資料番号 5.3.3.5-2、評価資料）

外国人成人患者を対象とした 3 試験（101 試験、206 試験及び 301 試験）を用いて構築した Population PK モデル（2.7.2.3.6.1 項参照）に外国人小児、青年及び若年成人患者を対象とした 2 試験（1201 試験及び 1421 試験）の結果を追加して、NS-87 の静脈内投与後の総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度の Population PK 解析を実施し、各薬物の PK の変動要因を評価し、共変量に基づく用量調節の必要性を評価した。

Population PK 解析には、250 例から得られた 2490 点の総 AraC 血漿中濃度及び 2469 点の総 DNR 血漿中濃度を使用した。Population PK 解析の対象となった各試験及び全体のベースラインの情報を表 2.7.2.5-5 及び表 2.7.2.5-6 に示す。2.7.2.3.6.1 項と同様に、AraC 及び DNR についてそれぞれ 2-コンパートメントモデルを構築し、内因性及び外因性要因をモデルの共変量として評価した。内因性要因は、典型的な人口統計学的特性（体重、BSA、身長、年齢、性別及び人種）のほか、腎機能マーカー（血清クレアチニン、CrCL 及び腎機能カテゴリー）、肝機能マーカー（ビリルビン、ビリルビンカテゴリー、AST、ALT 及び ALP）及び白血球数を検討した。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。外因性要因は、製剤及び試験（成人又は小児、青年及び若年成人）を検討した。

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 Vc の有意な共変量であった。BSA に加えて、ビリルビン並びに小児、青年及び若年成人の患者集団は、AraC 及び DNR の両方について有意な共変量であった。しかし、血清ビリルビン濃度は 3 mg.dL まで AraC 及び DNR の PK に対して影響を与えなかった。年齢については連続変数又はカテゴリカル変数のいずれも、有意な共変量として認められなかった。また、人種や性別も有意な共変量ではなかった。腎機能障害は、中等度の腎機能障害まで AraC 及び DNR の PK に対して影響を与えなかった。白血球数は AraC 及び DNR の PK に対して有意な共変量ではなかった。製剤（凍結乾燥製剤及び凍結製剤）は DNR の CL、Vc、Q 及び Vp において統計学的に有意な共変量であった。試験（101 試験、206 試験及び 301 試験と 1201 試験及び 1421 試験の比較）は AraC 並びに DNR の CL 及び Vc において、統計学的に有意な共変量であった。

小児、青年及び若年成人患者を主に含む試験（1201 試験及び 1421 試験）を考慮することにより、モデルは改善した。すなわち、小児、青年及び若年成人患者の PK は、成人患者（206 試験及び 301 試験）で観察されたものとわずかに異なることが示唆されたが、試験横断的に検討したときに年齢の影響がみられないため、年齢による差とは説明できなかった。なお、1201 試験及び 1421 試験の試験期間中に血漿中濃度の測定機関の変更があったが、測定機関の変更が本結果に影響していたかどうかは不明である。構築した最終 Population PK モデルに基づく AraC 及び DNR の Population PK パラメータを表 2.7.2.3.6.2-1 に示す。CL、Vc に個体間誤差及び残差誤差を対数付加で表現し、CL、Vc、Q、Vp には BSA を最初から共変量として組み込んだ。また、ビリルビンは AraC の CL に、試験（101 試験、206 試験及び 301 試験と 1201 試験及び 1421 試験の比較）は AraC 並びに DNR の CL 及び Vc に、製剤（凍結乾燥製剤及び凍結製剤）は DNR の CL、Vc、Q 及び Vp に影響を与える共変量として組み込んだ。

表 2.7.2.3.6.2-1 NS-87 静脈内投与後の AraC 及び DNR の Population PK パラメータ

パラメータ	AraC		DNR	
	推定値（RSE）	BSV（RSE）	推定値（RSE）	BSV（RSE）
CL（L/hr）	0.101（3.7%） ×(BSA/1.9)$^{0.948}$（4.4%） ×(ビリルビン値/0.6)$^{0.245}$（10.4%） ×0.724（1201 試験又は 1421 試験の場合、11.5%）	55.6%（20.1%）	0.140（4.0%） ×(BSA/1.9)$^{0.876}$（11.7%） ×(ビリルビン値/0.6)$^{0.155}$（33.0%） ×0.820（凍結製剤の場合、41.7%） ×0.666（1201 試験又は 1421 試験の場合、22.2%）	47.1%（10.4%）
Vc（L）	4.76（2.0%） ×(BSA/1.9)$^{1.26}$（3.6%） ×0.822（1201 試験又は 1421 試験の場合、11.5%）	23.3%（21.7%）	4.04（2.1%） ×(BSA/1.9)$^{1.23}$（4.7%） ×0.846（凍結製剤の場合、23.2%） ×0.811（1201 試験又は 1421 試験の場合、24.3%）	19.5%（11.8%）
Q（L/hr）	0.00176（33.7%） ×(BSA/1.9)$^{1.0}$	NA	0.0375（22.5%） ×(BSA/1.9)^{1} ×0.298（凍結製剤の場合、48.3%）	224.7%（16.5%）
Vp（L）	0.133（26.2%） ×(BSA/1.9)$^{1.0}$	NA	0.788（22.0%） ×(BSA/1.9)^{1} ×0.225（凍結製剤の場合、25.2%）	201.8%（22.6%）
残差誤差	0.161（4.2%）	71.8%（16.9%）	0.141（5.7%）	69.3%（12.8%）

Population PK パラメータは凍結乾燥製剤を投与した BSA が 1.9 m^2、ビリルビンが 0.6 mg/dL の典型的な成人患者のもの
解析に使用した試験：101 試験、206 試験、301 試験、1201 試験、1421 試験
RSE：相対二乗誤差、BSV：被験者間変動、Vc：中心コンパートメントの分布容積、Q：末梢クリアランス、Vp：末梢コンパートメントの分布容積、NA：設定せず

［5.3.3.5-2 Table 4、Table 6 を改変］

最終モデルを用いて、NS-87（凍結乾燥製剤）を投与した時の Day 5 の曝露量の推定を年齢カテゴリーごとに行った結果を表 2.7.2.3.6.2-2 に示す。1～5 歳、6～11 歳及び 12～17 歳の被験者に NS-87 を 135 units/m^2 投与した場合の AraC の $AUC_{0\text{-}48hr}$ 及び C_{max} の平均値はそれぞれの年齢カテゴリーで近似していた。これらの曝露量は、18 歳以上の被験者に NS-87 100 units/m^2 を投与した場合の $AUC_{0\text{-}48hr}$ 及び C_{max} の平均値である 1928 μg·hr/mL 及び 61.3 μg/mL と比較すると、約 40%及び約 50%高く、投与量の違い（小児被験者は成人被験者に対して投与量が 35%高い）を反映していた。なお、DNR も AraC と同じ傾向であった。

広範囲の年齢（1～81 歳）及び BSA（0.44～2.8 m^2）を含む Population PK モデルの解析結果から、年齢は、CL 及び Vc に関して有意な共変量ではなかった。したがって、BSA に基づいた NS-87 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。

表 2.7.2.3.6.2-2 年齢カテゴリーごとの Day 5 における推定曝露量

年齢カテゴリー（投与量）		AraC			DNR		
		$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{48hr} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{48hr} (μg/mL)
1-5 歳	N	22	22	22	22	22	22
(135 U/m²)	平均値	2767	102	29.0	967	45.6	8.17
	(変動係数%)	(33.5%)	(28.6%)	(42.4%)	(36.7%)	(26.2%)	(48.0%)
	標準偏差	928	29.1	12.3	355	11.9	3.93
	幾何平均値	2601	97.6	25.6	898	44.1	6.93
	(幾何変動係数%)	(39.3%)	(30.3%)	(63.9%)	(43.5%)	(27.3%)	(74.3%)
	中央値	2686	98.9	28.9	991	44.9	8.44
	最小値-最大値	940 - 4516	52.2 - 161	4.04 - 51.6	352 - 1706	25.8 - 71.1	1.35 - 15.0
	95%信頼区間 [a]	2379 - 3154	89.5 - 114	23.9 - 34.2	819 - 1116	40.6 - 50.6	6.53 - 9.81
6-11 歳	N	10	10	10	10	10	10
(135 U/m²)	平均値	2783	93.1	33.5	896	40.2	8.67
	(変動係数%)	(17.1%)	(15.7%)	(27.5%)	(26.0%)	(19.2%)	(27.8%)
	標準偏差	475	14.6	9.19	233	7.72	2.41
	幾何平均値	2740	92.0	32.3	864	39.4	8.34
	(幾何変動係数%)	(19.6%)	(17.3%)	(30.3%)	(30.6%)	(20.9%)	(31.4%)
	中央値	2856	97.8	32.4	986	41.9	9.02
	最小値-最大値	1701 - 3325	62.5 - 109	17.6 - 47.7	508 - 1146	27.6 - 48.7	4.75 - 11.9
	95%信頼区間 [a]	2489 - 3078	84.1 - 102	27.8 - 39.2	752 - 1041	35.4 - 44.9	7.18 - 10.2
12-17 歳	N	14	14	14	14	14	14
(135 U/m²)	平均値	2806	94.3	33.8	982	40.3	9.70
	(変動係数%)	(34.9%)	(26.4%)	(50.2%)	(32.5%)	(22.9%)	(48.6%)
	標準偏差	979	24.9	17.0	319	9.23	4.71
	幾何平均値	2644	91.1	29.7	930	39.2	8.53
	(幾何変動係数%)	(37.8%)	(28.5%)	(59.2%)	(36.5%)	(25.3%)	(61.1%)
	中央値	2610	94.1	31.3	950	42.4	8.17
	最小値-最大値	1309 - 4428	51.1 - 140	11.6 - 65.3	406 - 1586	24.0 - 58.9	2.23 - 18.7
	95%信頼区間 [a]	2293 - 3319	81.3 - 107	24.9 - 42.7	815 - 1149	35.4 - 45.1	7.23 - 12.2
成人（18 歳以上)	N	156	156	156	156	156	156
(206 試験及び 301 試験)	平均値	1928	61.3	25.5	615	25.8	6.37
	(変動係数%)	(45.9%)	(31.6%)	(64.2%)	(41.8%)	(25.5%)	(59.2%)
	標準偏差	884	19.4	16.3	257	6.58	3.77
	幾何平均値	1720	58.3	19.3	558	24.9	5.09
	(幾何変動係数%)	(53.6%)	(32.9%)	(105.0%)	(49.5%)	(27.7%)	(86.6%)
(100 U/m²)	中央値	1764	59.0	22.0	580	25.1	5.64
	最小値-最大値	410 - 4974	26.2 - 126	0.569 - 84.5	140 - 1213	11.8 - 41.4	0.278 - 16.1
	95%信頼区間 [a]	1789 - 2067	58.3 - 64.4	22.9 - 28.0	575 - 655	24.7 - 26.8	5.78 - 6.96

U：units、C_{48hr}：Day 5 の投与後 48 時間の濃度
小児（1-5 歳、6-11 歳及び 12-17 歳）のデータは 1201 試験及び 1421 試験を用いた
a：下限値-上限値

［5.3.3.5-2 Table 5、Table 7 を引用］

2.7.2.3.6.3 外国人成人患者、外国人小児患者及び日本人成人患者を対象とした母集団薬物動態解析

（資料番号 5.3.3.5-3、評価資料）

外国人成人及び小児患者を対象とした試験を用いて構築した Population PK モデル（2.7.2.3.6.2 項）に日本人成人患者を対象とした 1 試験（P1-2 試験）の結果を追加し、日本人患者と外国人患者に NS-87 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。

256 例（外国人 250 例及び日本人 6 例）から得られた 2705 点の総 AraC 血漿中濃度及び 2703 点の総 DNR 血漿中濃度を使用して解析した。Population PK 解析の対象となった各試験及び全体のベースラインの情報を表 2.7.2.5-7 及び表 2.7.2.5-8 に示す。

AraC 及び DNR の CL 及び Vc に対する人種の影響を検討した。人種に関するカテゴリカル変数（日本人患者と外国人患者）を 2.7.2.3.6.2 項で構築した Population PK モデルに組み込んだが、統計学的にモデルの有意な改善は認められなかった。また、共変量に変化はないため、2.7.2.3.6.2 項で構築した Population PK モデルと本解析の最終 Population PK モデルの構造は同じとした。最終 Population PK モデルで予測された AraC 及び DNR の PK パラメータを表 2.7.2.3.6.3-1 に示す。

表 2.7.2.3.6.3-1 NS-87 静脈内投与後の AraC 及び DNR の Population PK パラメータ

パラメータ	AraC		DNR	
	推定値（RSE）	BSV（RSE）	推定値（RSE）	BSV（RSE）
CL（L/hr）	0.102（3.5%） ×(BSA/1.9)$^{0.937}$（3.5%） ×(ビリルビン値/0.6)$^{0.260}$（10.9%） ×0.731（1201 試験又は 1421 試験の場合、10.5%）	55.7%（13.6%）	0.142（3.0%） ×(BSA/1.9)$^{0.991}$（2.5%） ×(ビリルビン値/0.6)$^{0.135}$（13.3%） ×0.816（凍結製剤の場合、17.5%） ×0.709（1201 試験又は 1421 試験の場合、6.2%）	47.2%（9.1%）
Vc（L）	4.79（1.8%） ×(BSA/1.9)$^{1.26}$（4.6%） ×0.809（1201 試験又は 1421 試験の場合、20.7%）	23.6%（12.8%）	4.03（2.0%） ×(BSA/1.9)$^{1.24}$（4.8%） ×0.824（1201 試験又は 1421 試験の場合、19.5%）	19.0%（12.1%）
Q（L/hr）	0.00240（16.8%） ×(BSA/1.9)$^{1.0}$	NA	0.0353（18.9%） ×(BSA/1.9)$^{1.0}$ ×0.323（凍結製剤の場合、30.7%）	238.2%（17.4%）
Vp（L）	0.165（11.4%） ×(BSA/1.9)$^{1.0}$	NA	0.753（13.5%） ×(BSA/1.9)$^{1.0}$ ×0.298（凍結製剤の場合、13.4%）	171.5%（18.3%）
残差誤差	0.161（4.9%）	71.2%（12.6%）	0.140（4.4%）	68.2%（13.6%）

解析に使用した試験：101 試験、206 試験、301 試験、1201 試験、1421 試験、P1-2 試験
RSE：相対二乗誤差、BSV：被験者間変動、Vc：中心コンパートメントの分布容積、Q：末梢クリアランス、Vp：末梢コンパートメントの分布容積、NA：設定せず

［5.3.3.5-3 Table 13、Table 15 を改変］

構築した最終 Population PK モデルから推定された P1-2 試験の日本人患者の PK パラメータ（CL 及び Vc）及び曝露量（$AUC_{0\text{-}48hr}$、C_{max} 及び C_{48hr}）を算出した。同様に、206 試験及び 301 試験において NS-87（凍結乾燥製剤）100 units/m^2 を投与した外国人成人患者の PK パラメータ及び曝露量を算出した。Day 1 及び 5 の PK プロファイルが完全に得られている 254 例を対象とした。日本人及び外国人患者における、AraC 並びに DNR の CL 及び Vc に関する箱ひげ図を、図 2.7.2.3.6.3-1 に示す。日本人患者における AraC 並びに DNR の CL 及び Vc は基準となる外国人患者と統計的な有意差は認められなかった。

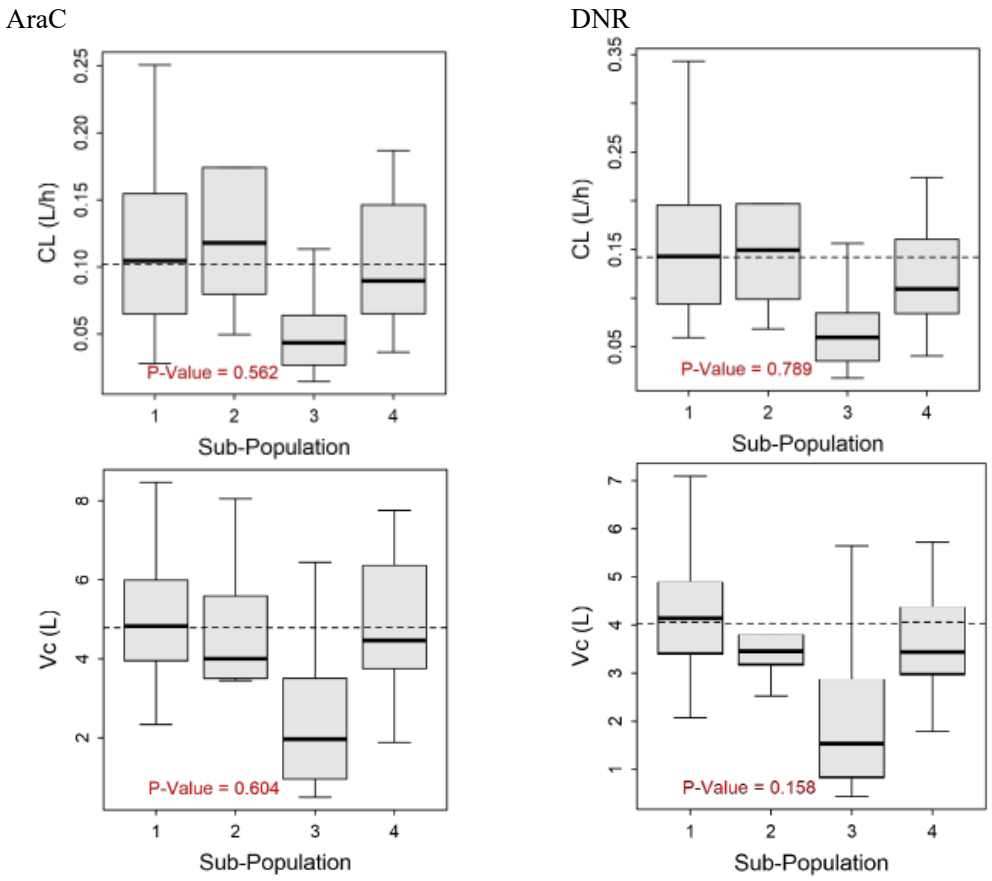


図 2.7.2.3.6.3-1 AraC 並びに DNR の CL 及び Vc に対する日本人／外国人の影響

カテゴリー：1 = 外国人／凍結乾燥製剤、基準（N = 156）、2 = 日本人／凍結乾燥製剤、比較（N = 6）、3 = 外国人／凍結乾燥製剤、試験影響（N = 55）、4 = 外国人／凍結製剤、製剤影響（N = 37）

［5.3.3.5-3 Figure 6、Figure 11 を改変］

日本人及び外国人患者における、Day 1 並びに Day 5 投与後の AraC 及び DNR の曝露量（$AUC_{0\text{-}48hr}$、C_{max} 及び C_{48hr}）に関する箱ひげ図を図 2.7.2.3.6.3-2 及び図 2.7.2.3.6.3-3 に示す。P1-2 試験における日本人患者の Day 1 及び 5 の曝露量は 206 試験及び 301 試験のものと比較して統計学的な有意差は認められなかった。

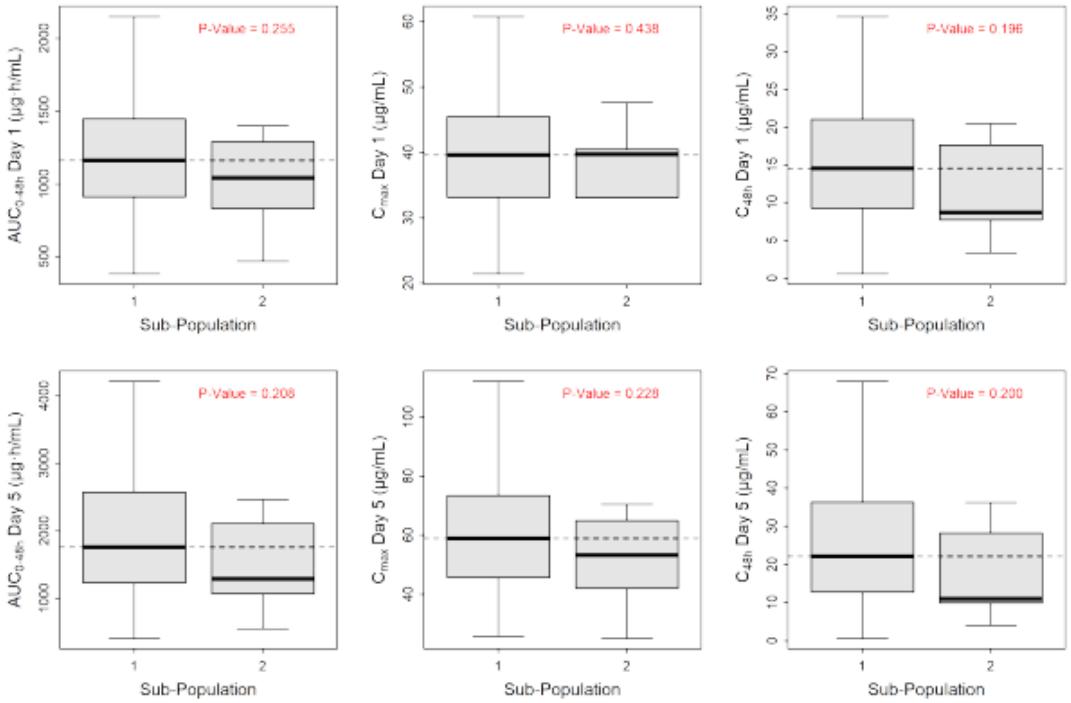


図 2.7.2.3.6.3-2 日本人及び外国人患者における AraC の曝露量

カテゴリー:1 = 外国人／凍結乾燥製剤、基準（N = 156）、2 = 日本人／凍結乾燥製剤、比較（N = 6）

［5.3.3.5-3 Figure 7 を引用］

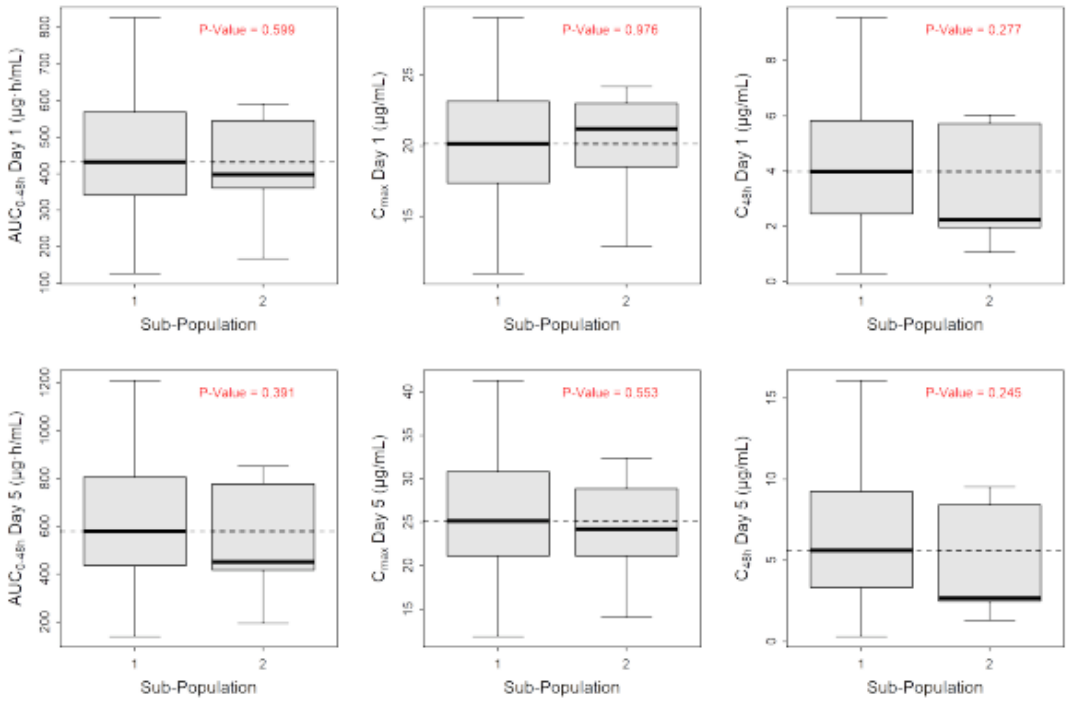


図 2.7.2.3.6.3-3 日本人及び外国人患者における DNR の曝露量

カテゴリー:1 = 外国人／凍結乾燥製剤、基準（N = 156）、2 = 日本人／凍結乾燥製剤、比較（N = 6）

［5.3.3.5-3 Figure 12 を引用］

日本人及び外国人患者における、Day 1 並びに Day 5 での AraC 及び DNR の曝露量（$AUC_{0\text{-}48hr}$、C_{max} 及び C_{48hr}）の記述統計量を表 2.7.2.3.6.3-2 及び表 2.7.2.3.6.3-3 に示す。

日本人患者における CL 及び Vc は外国人患者と統計学的な有意差はなく、日本人患者の幾何平均値は外国人患者に比べ、AraC では CL が 17%高く、Vc が 8%低く、DNR では CL が 5%高く、Vc が 14%低かった。日本人患者の Day 5 投与後の C_{max}、C_{48hr} 及び $AUC_{0\text{-}48hr}$ についても外国人患者と統計学的な有意差はなく、日本人患者の幾何平均値は、外国人患者に比べ、AraC はそれぞれ 16%、33%及び 24%低く、DNR はそれぞれ 6%、31%及び 16%低かった。

以上、日本人患者の PK パラメータ並びに曝露量を示すパラメータは外国人患者のパラメータと近似していることが示された。なお、BSA が AraC と DNR の CL と Vc に重要な共変量であり、このことは BSA に基づいて NS-87 を 100 units/m^2 の投与量で日本人患者に投与する妥当性を裏付けていると考えられる。

表 2.7.2.3.6.3-2　NS-87 を外国人及び日本人に投与した場合の AraC の PK パラメータ及び曝露量の記述統計量

群構成		CL (L/hr)	Vc (L)	Day 1			Day 5		
				C_{max} (μg/mL)	C_{48hr} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{48hr} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)
外国人 成人（18 歳以上） 100 units/m^2 を Day 1, 3, 5 に投与 N=156	平均値 (変動係数%)	0.123 (66.5%)	5.07 (27.4%)	39.7 (21.2%)	15.3 (51.4%)	1197 (32.4%)	61.3 (31.7%)	25.4 (64.3%)	1926 (45.9%)
	標準偏差	0.0817	1.39	8.40	7.87	388	19.4	16.3	884
	幾何平均値 (幾何変動係数%)	0.103 (64.7%)	4.89 (27.6%)	38.8 (22.3%)	12.8 (78.7%)	1130 (36.4%)	58.3 (33.1%)	19.3 (105.0%)	1716 (53.8%)
	中央値	0.105	4.82	39.6	14.5	1162	58.9	22.1	1764
	最小値-最大値	0.0280-0.442	2.34-9.21	21.4-60.8	0.558-40.2	382-2347	25.8-126	0.572-84.5	407-4970
	95%信頼区間 [a]	0.110-0.136	4.85-5.29	38.4-41.0	14.1-16.6	1136-1258	58.2-64.3	22.9-28.0	1787-2064
日本人 成人（18 歳以上） 100 units/m^2 Day 1, 3, 5 N=6	平均値 (変動係数%)	0.143 (66.7%)	4.77 (38.1%)	37.0 (24.2%)	11.1 (58.9%)	1013 (33.5%)	51.5 (32.3%)	16.7 (75.1%)	1463 (48.2%)
	標準偏差	0.0953	1.81	8.96	6.54	339	16.7	12.6	706
	幾何平均値 (幾何変動係数%)	0.120 (70.8%)	4.52 (35.1%)	35.9 (28.6%)	9.43 (72.7%)	955 (41.3%)	48.8 (39.3%)	13.0 (94.4%)	1311 (57.5%)
	中央値	0.118	4.00	39.7	8.71	1043	53.3	11.0	1290
	最小値-最大値	0.0497-0.318	3.45-8.05	21.3-47.6	3.35-20.5	470-1400	25.0-70.5	4.00-36.2	553-2463
	95%信頼区間 [a]	0.0666-0.219	3.31-6.22	29.8-44.2	5.86-16.3	742-1284	38.2-64.9	6.68-26.8	898-2028

Vc：中心コンパートメントの分布容積、C_{48hr}：投与後 48 時間における血漿中濃度
a：下限値-上限値

［5.3.3.5-3 Table 14 を引用］

表 2.7.2.3.6.3-3　NS-87 を外国人及び日本人に投与した場合の DNR の PK パラメータ及び曝露量の記述統計量

群構成		CL (L/hr)	Vc (L)	Day 1			Day 5		
				C_{max} (μg/mL)	C_{48hr} (μg/mL)	AUC_{0-48hr} (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{48hr} (μg/mL)	AUC_{0-48hr} (μg·hr/mL)
外国人 成人（18 歳以上） 100 units/m^2 Day 1, 3, 5 N=156	平均値 (変動係数%)	0.165 (60.9%)	4.22 (24.7%)	20.2 (19.9%)	4.23 (53.7%)	445 (35.9%)	25.8 (25.4%)	6.34 (59.2%)	615 (41.7%)
	標準偏差	0.101	1.04	4.02	2.27	160	6.53	3.75	257
	幾何平均値 (幾何変動係数%)	0.144 (54.6%)	4.09 (24.9%)	19.8 (21.4%)	3.54 (73.7%)	412 (43.5%)	24.9 (27.5%)	5.07 (86.5%)	558 (49.5%)
	中央値	0.143	4.11	20.2	3.98	432	25.2	5.62	580
	最小値-最大値	0.0595-0.563	2.07-7.81	10.9-29.1	0.280-9.56	126-827	11.8-41.3	0.287-16.1	138-1209
	95%信頼区間 [a]	0.150-0.181	4.05-4.38	19.6-20.8	3.88-4.59	420-470	24.7-26.8	5.75-6.92	575-656
日本人 成人（18 歳以上） 100 units/m^2 Day 1, 3, 5 N=6	平均値 (変動係数%)	0.177 (66.3%)	3.60 (26.1%)	20.2 (20.1%)	3.21 (66.0%)	410 (36.9%)	24.1 (26.4%)	4.52 (77.9%)	524 (47.0%)
	標準偏差	0.117	0.940	4.05	2.11	151	6.36	3.52	246
	幾何平均値 (幾何変動係数%)	0.151 (66.3%)	3.51 (25.1%)	19.8 (23.1%)	2.66 (75.4%)	381 (47.6%)	23.4 (29.7%)	3.50 (91.3%)	471 (57.0%)
	中央値	0.149	3.43	21.2	2.23	398	24.2	2.67	451
	最小値-最大値	0.0684-0.398	2.52-5.29	12.9-24.2	1.07-6.03	167-590	14.1-32.4	1.30-9.54	194-852
	95%信頼区間 [a]	0.0830-0.271	2.85-4.36	16.9-23.4	1.51-4.90	289-531	19.0-29.2	1.70-7.33	327-721

Vc：中心コンパートメントの分布容積、C_{48hr}：投与後 48 時間における血漿中濃度
a：下限値-上限値

［5.3.3.5-3 Table 16 を引用］

構築した最終 Population PK モデルを用いて、日本人小児患者の仮想被験者集団を各年齢群（1～5 歳、6～11 歳及び 12～17 歳）に対してそれぞれ 1000 例（合計 3000 例）作成し、PK 及び曝露量（$AUC_{0\text{-}48hr}$、C_{max} 及び C_{48hr}）を得た。仮想被験者の体重は、2018 年次の国民健康・栄養調査 [9] における体重の平均値及び標準偏差を持つ正規分布に基づく乱数より抽出し、BSA は以下の式を用いて推定した。また、投与量は 100 units/m^2 とし、1 サイクルの Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。

BSA =（4×体重 kg＋7）/（90＋体重 kg）

仮想日本人小児患者に NS-87 を 100 units/m^2 で投与した際の AraC と DNR の曝露量に関するパラメータは、成人患者のパラメータと近似していることが示唆された。

表 2.7.2.3.6.3-4　NS-87 を仮想日本人小児被験者に点滴静注した後の AraC の曝露量

年齢群		Day 1			Day 5		
		C_{max} (μg/mL)	C_{48hr} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{48hr} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)
1～5 歳 100 units/m^2 Day 1, 3, 5 N=1000	平均値 (変動係数%)	54.3 (20.9%)	12.9 (57.6%)	1326 (27.2%)	70.8 (21.6%)	18.9 (71.2%)	1826 (39.9%)
	幾何平均値 (幾何変動係数%)	53.1 (21.2%)	10.2 (95.1%)	1277 (28.5%)	69.2 (21.6%)	13.5 (119.0%)	1683 (42.9%)
	中央値	53.0	12.5	1295	69.1	16.5	1703
	最小値-最大値	32.4-87.1	0.220-34.1	607-2494	36.9-124	0.257-60.6	617-4115
6～11 歳 100 units/m^2 Day 1, 3, 5 N=1000	平均値 (変動係数%)	46.9 (21.3%)	13.7 (50.7%)	1249 (25.1%)	65.2 (21.8%)	21.2 (64.4%)	1832 (38.1%)
	幾何平均値 (幾何変動係数%)	45.9 (21.2%)	11.5 (75.9%)	1210 (25.8%)	63.7 (21.9%)	16.2 (99.6%)	1700 (41.1%)
	中央値	45.3	13.4	1216	63.5	18.7	1742
	最小値-最大値	28.2-75.5	0.486-34.1	602-2441	35.0-123	0.531-62.9	669-4127
12～17 歳 100 units/m^2 Day 1, 3, 5 N=1000	平均値 (変動係数%)	42.9 (19.9%)	13.8 (46.6%)	1195 (23.8%)	61.6 (21.7%)	21.8 (60.6%)	1802 (36.8%)
	幾何平均値 (幾何変動係数%)	42.1 (20.2%)	12.0 (63.0%)	1161 (24.6%)	60.2 (21.8%)	17.4 (85.3%)	1680 (39.6%)
	中央値	42.4	13.7	1182	60.8	19.7	1746
	最小値-最大値	25.7-69.7	1.37-32.4	571-2233	31.0-113	1.45-63.2	665-3955

［5.3.3.5-3 Table 17 を引用］

表 2.7.2.3.6.3-5　NS-87 を仮想日本人小児被験者に点滴静注した後の DNR の曝露量

年齢群		Day 1			Day 5		
		C_{max} (μg/mL)	C_{48hr} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{48hr} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)
1～5 歳 100 units/m^2 Day 1, 3, 5 N=1000	平均値 (変動係数%)	26.3 (17.2%)	3.43 (58.0%)	485 (31.2%)	30.4 (20.3%)	4.66 (64.7%)	600 (37.0%)
	幾何平均値 (幾何変動係数%)	25.9 (17.3%)	2.85 (71.7%)	462 (31.9%)	29.8 (20.3%)	3.71 (82.1%)	561 (37.9%)
	中央値	25.9	3.01	461	29.7	4.03	558
	最小値-最大値	17.0-39.5	0.302-10.5	207-979	18.4-49.2	0.327-15.0	242-1359
6～11 歳 100 units/m^2 Day 1, 3, 5 N=1000	平均値 (変動係数%)	23.7 (16.4%)	3.91 (52.1%)	482 (28.4%)	28.5 (19.9%)	5.46 (59.5%)	621 (35.1%)
	幾何平均値 (幾何変動係数%)	23.3 (16.6%)	3.37 (62.3%)	463 (29.4%)	27.9 (20.0%)	4.50 (73.3%)	584 (36.4%)
	中央値	23.4	3.51	470	28.2	4.74	585
	最小値-最大値	14.9-35.6	0.416-10.6	192-883	16.4-47.4	0.426-16.3	242-1293
12～17 歳 100 units/m^2 Day 1, 3, 5 N=1000	平均値 (変動係数%)	21.6 (15.9%)	3.98 (50.5%)	462 (28.4%)	26.5 (20.4%)	5.64 (58.6%)	607 (35.7%)
	幾何平均値 (幾何変動係数%)	21.3 (16.0%)	3.46 (59.5%)	443 (29.5%)	26.0 (20.5%)	4.70 (70.3%)	570 (37.0%)
	中央値	21.4	3.70	449	26.0	5.01	579
	最小値-最大値	14.1-31.5	0.558-10.5	187-898	15.9-44.7	0.580-17.6	240-1326

［5.3.3.5-3 Table 18 を引用］

2.7.2.3.7 曝露－反応解析

2.7.2.3.7.1 心臓安全性（QTc）

NS-87 が心再分極に及ぼす影響について 206 試験の寛解導入療法 1 サイクルに検討した。

NS-87 100 units/m^2 を寛解導入療法 1 サイクルの Day 1、3、5 に点滴静注した 26 例の QTcF について、ベースラインと時間を一致させた比較により、変化を評価した。測定時点ごとの QTcF のベースラインからの平均変化（90%信頼区間）を図 2.7.2.3.7.1-1 に示す。

測定期間全体の QTcF に大きな変化はなかった。Day 1 の投与開始後 4 時間に、QTcF のベースラインからの最大変化（片側 95%信頼区間の上限：12.3 msec）が観察された。また、Day 1 の投与開始後 3 時間にも同様の変化（片側 95%信頼区間の上限：10.7 msec）が観察されたが、いずれの変化も統計学的に有意な差は認められなかった。その他の時点の 95%信頼区間の上限は、いずれも 10 msec を超えなかった。また、QTcF 変化のカテゴリー分析において、NS-87 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。

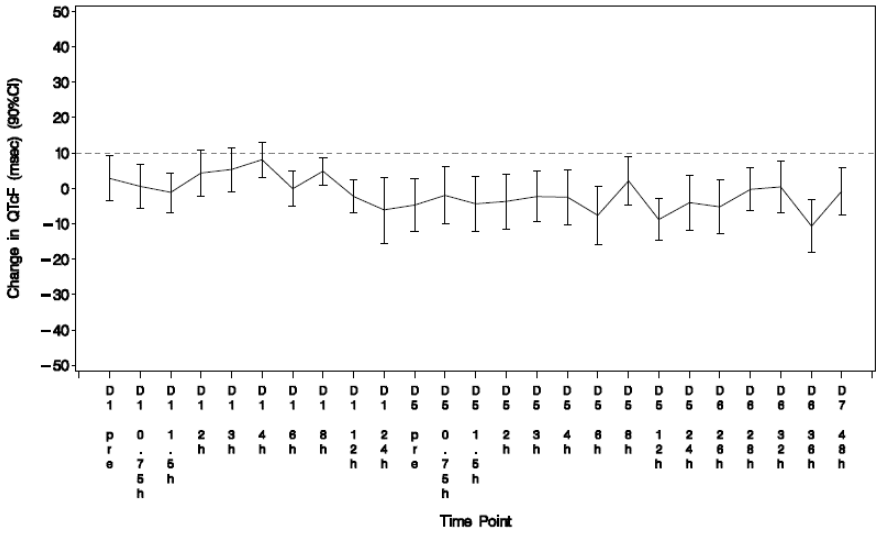


図 2.7.2.3.7.1-1 時点ごとの QTcF の平均変化（90%信頼区間）（206 試験）

D：Day

［5.3.4.2-1 Figure 14 を引用］

総 AraC、総 DNR、AraC フリー体、DNR フリー体、AraU 又はダウノルビシノールの血漿中濃度と時間を一致させた QTc［QTcF 及び Bazett 補正 QTc（QTcB）］のベースラインからの変化量との関係を線形混合モデルを用いて検討し、得られた回帰直線の傾き及び切片の推定値について 0 からの差を検定した。この結果を表 2.7.2.3.7.1-1 に示す。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、NS-87 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。

表 2.7.2.3.7.1-1 薬物濃度－反応性解析結果（206 試験）

	パラメータ	推定値	P 値
QTcF			
総 AraC	切片（msec）	1.51	0.9484
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-0.25	0.9132
AraU	切片（msec）	5.44	0.7785
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-1.20	0.7115
総 DNR	切片（msec）	-9.74	0.4963
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	0.93	0.5377
ダウノルビシノール	切片（msec）	8.19	0.3290
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-2.25	0.2823
AraC フリー体	切片（msec）	9.17	0.2950
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-1.36	0.2536
DNR フリー体	切片（msec）	3.17	0.8484
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-0.89	0.7849
QTcB			
総 AraC	切片（msec）	41.89	0.1402
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-4.28	0.1046
AraU	切片（msec）	16.24	0.3612
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-3.11	0.2752
総 DNR	切片（msec）	11.13	0.5559
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-1.51	0.4258
ダウノルビシノール	切片（msec）	6.63	0.3521
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-2.47	0.1511
AraC フリー体	切片（msec）	9.19	0.3912
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-1.62	0.2952
DNR フリー体	切片（msec）	5.64	0.5752
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-1.58	0.4194

［5.3.4.2-1 Table 21 を改変］

2.7.2.3.7.2 曝露-反応解析（E-R 解析）

（1） NS-87 の累積投与量に基づく曝露-反応解析（7+3 療法との比較）

（資料番号 5.3.4.2-2、参考資料）

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、外国人成人患者を対象とした第 III 相試験（301 試験）にて有効性を示した被験者（responder）の NS-87 及び 7+3 療法の累積投与量を比較する E-R 解析を実施した。

累積投与量と全生存期間（OS）の E-R 解析では、NS-87 の有効性が AraC 及び DNR の平均累積投与量と相関しており、7+3 療法で奏効を示した時の平均累積投与量のそれぞれ 59.0%及び 74.0%であった。累積投与量と完全寛解（CR）及び CR+血球数の回復が不完全な CR（CRi）の E-R 解析においても、NS-87 の有効性は AraC 及び DNR の平均累積投与量と関連しており、NS-87 の responder（CR 到達例、CR＋CRi 到達例）の AraC 及び DNR の平均累積投与量は、7+3 療法のそれぞれ 26.5%、36.2%及び 63.2%、65.1%であった。以上、NS-87 の AraC 及び DNR の累積投与量は標準的な 7+3 療法よりも低いものの、有効性が改善、すなわち抗腫瘍効果が増強したという知見は、NS-87 が標的である骨髄へ薬物を効率よく送達できていることを支持している。

（2） 安全性の曝露-反応解析

（資料番号 5.3.4.2-3、参考資料）

安全性の E-R 解析は、101 試験、206 試験、301 試験、1201 試験及び 1421 試験で収集したデータに基づいて実施した。本解析の対象集団は、寛解導入療法 1 サイクルの Day 5 投与後に AraC 及び DNR の血漿中濃度が 1 点以上測定可能であった被験者集団としており、小児被験者（1～17 歳）が計 46 例（18.5%）、成人被験者（18 歳以上）が 202 例（81.5%）であった。また、男性 147 例（59.3%）、女性 101 例（40.7%）で、82.3%の被験者が白人であった。本解析の被験者数は、第 III 相試験である 301 試験が最も多く（130 例、52.4%）、次いで第 I 相試験（101 試験、1201 試験、1421 試験、92 例、37.1%）、第 II 相試験（206 試験、26 例、10.5%）の順であった。

248 例中 178 例で器官別大分類（SOC）「血液およびリンパ系障害」の有害事象（AE）が認められ、最も多く認められた事象は好中球減少症（発熱性好中球減少症）141 例であった。また、248 例中 203 例で SOC「皮膚および皮下組織障害」の AE が認められ、最も多く認められた事象は発疹（斑状丘疹状皮疹）79 例であった。

好中球減少症の発現率に対する 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た。

- Day 5 投与後の AraC の C_{max} は、好中球減少症の発現率に対して統計学的に有意な予測因子であった（P＝0.0011）。AraC の C_{max} を 4 分割（低い方から Q1、Q2、Q3、Q4 と記載）した際の好中球減少症の推定発現率は、それぞれ 44.6%、52.6%、60.1%及び 70.4%であった。変動の要因を探索したが、共変量候補のいずれも統計学的に有意ではなかった。
- ロジスティック回帰モデルを用いて、AraC の C_{max} による好中球減少症の発現率を予測した。例えば、AraC の C_{max} の典型的な値として設定した 50 及び 100 μg/mL の場合、好中球減少症の発現率は 50.7%及び 68.8%であった。

発疹の発現率に対する AraC 及び DNR の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た。

- Day 5 投与後の AraC の C_{max} は、発疹の発現率に対して統計学的に有意な予測因子であった（P＝0.0092）。AraC の C_{max} を 4 分割（低い方から Q1、Q2、Q3、Q4 と記載）した際の発疹の推定発現率は、それぞれ 32.9%、38.6%、44.5%及び 53.3%であった。変動の原因を探索したが、共変量候補のいずれも統計学的に有意ではなかった。
- ロジスティック回帰モデルを用いて、AraC の C_{max} 値による発疹の発現率を予測した。例えば、AraC の C_{max} の典型的な値として設定した 50 及び 100 μg/mL の場合、発疹の推定発現率は 37.3%及び 51.7%であった。

安全性に関する E-R 解析では、小児及び成人を含む解析対象集団において、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時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 AE 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、AE 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。全試験の AraC 及び DNR の C_{max} の 4 分割にわたる AE 発現率の分布を、それぞれ表 2.7.2.3.7.2-1 及び表 2.7.2.3.7.2-2 に示す。

表 2.7.2.3.7.2-1 AraC の C_{max} の四分位数ごとの AE 発現率の要約

	AraC の C_{max} の四分位数（μg/mL）				全体
	Q1 = [2.21, 46.9) (N = 62)	Q2 = [46.9, 63.4) (N = 61)	Q3 = [63.4, 84.9) (N = 61)	Q4 = [84.9, 161) (N = 62)	(N = 246)
AE 発現率	62（100%）	61（100%）	61（100%）	62（100%）	246（100%）
NCI-CTC の最大 Grade 別発現率					
1	41（66.1%）	34（55.7%）	30（49.2%）	18（29.0%）	123（50.0%）
2	14（22.6%）	19（31.1%）	20（32.8%）	11（17.7%）	64（26.0%）
3	6（9.7%）	7（11.5%）	10（16.4%）	28（45.2%）	51（20.7%）
4	1（1.6%）	1（1.6%）	1（1.6%）	4（6.5%）	7（2.8%）
5	0（0%）	0（0%）	0（0%）	1（1.6%）	1（0.4%）
3～5	7（11.3%）	8（13.1%）	11（18.0%）	33（53.2%）	59（24.0%）
因果関連なし	37（59.7%）	32（52.5%）	28（45.9%）	34（54.8%）	131（53.3%）
因果関係あり	25（40.3%）	29（47.5%）	33（54.1%）	28（45.2%）	115（46.7%）
重度ではない	62（100%）	60（98.4%）	58（95.1%）	55（88.7%）	235（95.5%）
重度	0（0%）	1（1.6%）	3（4.9%）	7（11.3%）	11（4.5%）

n (%)、注：AE を発現しなかった 2 例は除外した
Q1：第一四分位、Q2：第二四分位、Q3：第三四分位、Q4：第四四分位

［5.3.4.2-3 Table 14 を引用］

表 2.7.2.3.7.2-2 DNR の C_{max} の四分位数ごとの AE 発現率の要約

	DNR の C_{max} の四分位数（μg/mL）				全体
	Q1 = [1.19, 21.5) (N = 62)	Q2 = [21.5, 27.5) (N = 61)	Q3 = [27.5, 35.2) (N = 61)	Q4 = [35.2, 71.1) (N = 62)	(N = 246)
AE 発現率	62（100%）	61（100%）	61（100%）	62（100%）	246（100%）
NCI-CTC の最大 Grade 別発現率					
1	40（64.5%）	34（55.7%）	33（54.1%）	16（25.8%）	123（50.0%）
2	15（24.2%）	19（31.1%）	19（31.1%）	11（17.7%）	64（26.0%）
3	6（9.7%）	7（11.5%）	9（14.8%）	29（46.8%）	51（20.7%）
4	1（1.6%）	1（1.6%）	0（0%）	5（8.1%）	7（2.8%）
5	0（0%）	0（0%）	0（0%）	1（1.6%）	1（0.4%）
3～5	7（11.3%）	8（13.1%）	9（14.8%）	35（56.5%）	59（24.0%）
因果関連なし	37（59.7%）	34（55.7%）	27（44.3%）	33（53.2%）	131（53.3%）
因果関係あり	25（40.3%）	27（44.3%）	34（55.7%）	29（46.8%）	115（46.7%）
重度ではない	62（100%）	60（98.4%）	59（96.7%）	54（87.1%）	235（95.5%）
重度	0（0%）	1（1.6%）	2（3.3%）	8（12.9%）	11（4.5%）

n (%)、注：AE を発現しなかった 2 例は除外した
Q1：第一四分位、Q2：第二四分位、Q3：第三四分位、Q4：第四四分位

［5.3.4.2-3 Table 15 を引用］

以上、E-R 解析の結果から、全ての NS-87 投与群の方が 7+3 療法よりも安全性面及び薬効面で良好であり、ピボタル試験の投与スケジュールは、AML 疾患のベースライン予後にかかわらず、被験者の治療効果に広く適していると考えられた。

（3） 仮想日本人小児患者での有効性予測

（資料番号 5.3.3.5-3、評価資料）

外国人成人患者を対象とした 301 試験を用いて構築した高リスク小児患者での E-R 最終モデル（資料番号 5.3.4.2-4、参考資料）を用い、仮想日本人小児患者に NS-87 を 100 units/m^2 の投与量で投与したときの有効性［OS、無イベント生存期間（EFS）、CR 及び CR+ CRi］を予測した。なお、AraC 及び DNR の曝露量は高度に相関しているため、本 E-R 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。Day 5 投与後における AraC の $AUC_{0\text{-}48hr}$ が log-normal 関数を介して影響を及ぼす parametric Cox model により OS と EFS を表現した。モデルの適合性は赤池情報量規準（AIC）で判断した。これらは、仮想外国人小児患者を作成した方法（資料番号 5.3.4.2-4、参考資料）と同様の方法を用いた。

E-R 解析モデルの構築時に OS 及び EFS に対して得られたパラメータの推定値を表 2.7.2.3.7.2-3 及び表 2.7.2.3.7.2-4 に示す。

表 2.7.2.3.7.2-3 OS の E-R 解析モデルのパラメータの推定値

パラメータ	推定値	95%信頼区間	標準誤差
meanlog[a]	5.114	4.533～5.694	0.296
sdlog[b]	0.330	0.171～0.490	0.081
I ($AUC_{0\text{-}48hr}$/1742)[c]	0.580	0.092～1.069	0.249

a：平均生存期間を自然対数で変換したもの
b：平均生存期間の標準偏差を自然対数で変換したもの
c：NS-87 の Day 5 投与後の AraC の $AUC_{0\text{-}48hr}$ を中央値（仮想日本人小児患者 6-11 歳の場合 1742 μg·hr/mL）で除したもの
平均生存期間に対する曝露量の効果を示す指標

［5.3.3.5-3 Table 5 を引用］

表 2.7.2.3.7.2-4 EFS の E-R 解析モデルのパラメータの推定値

パラメータ	推定値	95%信頼区間	標準誤差
meanlog[a]	3.812	3.321～4.303	0.2505
sdlog[b]	0.172	0.0319～0.3118	0.07139
I ($AUC_{0\text{-}48hr}$/1742)[c]	0.656	0.245～1.067	0.2097

a：平均生存期間を自然対数で変換したもの
b：平均生存期間の標準偏差を自然対数で変換したもの
c：NS-87 の Day 5 投与後の AraC の $AUC_{0\text{-}48hr}$ を中央値（仮想日本人小児患者 6-11 歳の場合 1742 μg·hr/mL）で除したもの
平均生存期間に対する曝露量の効果を示す指標

［5.3.3.5-3 Table 6 を引用］

また、CR 及び CR+CRi に関しては、ロジスティック回帰分析で、イベント（奏効）の発生確率のモデルの適合性を AIC で判断した。

その結果、以下のモデルを採用した。

$$Ln（odds）=Ln（Pi／1\text{-}Pi）=intercept＋slope×AUC_{0\text{-}48hr}$$

Pi：$AUC_{0\text{-}48hr_i}$ における事象の確率

CR 及び CR+CRi のパラメータ推定値を表 2.7.2.3.7.2-5 及び表 2.7.2.3.7.2-6 に示す。

表 2.7.2.3.7.2-5　CR の E-R 解析モデルのパラメータの推定値

パラメータ	推定値	標準誤差	オッズ比 [b]	オッズ比の 95%信頼区間 [c]	P 値
Intercept	-1.050	0.171	-	-	< 0.001
Slope[a]	0.329	0.110	1.390	(1.120, 1.725)	0.00279

a：$AUC_{0\text{-}48hr}$ が 1000 μg·hr/mL 増加した場合のものを示す。
b：$AUC_{0\text{-}48hr}$ が 1000 μg·hr/mL 増加した場合のオッズ比の変化を示す。
c：(下限値, 上限値)

［5.3.3.5-3 Table 7 を引用］

表 2.7.2.3.7.2-6　CR+CRi の E-R 解析モデルのパラメータの推定値

パラメータ	推定値	標準誤差	オッズ比 [b]	オッズ比の 95%信頼区間 [c]	P 値
Intercept	-0.662	0.159	-	-	< 0.001
Slope[a]	0.355	0.109	1.427	(1.152, 1.766)	0.0011

a：$AUC_{0\text{-}48hr}$ が 1000 μg·hr/mL 増加した場合のものを示す。
b：$AUC_{0\text{-}48hr}$ が 1000 μg·hr/mL 増加した場合のオッズ比の変化を示す。
c：(下限値, 上限値)

［5.3.3.5-3 Table 8 を引用］

2.7.2.3.6.3 項で作成した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 Day 5 投与後の AraC の $AUC_{0\text{-}48hr}$、OS 及び EFS を表 2.7.2.3.7.2-7 に示す。仮想日本人小児患者（1～5 歳、6～11 歳、12～17 歳）における OS の中央値はそれぞれ 293、297 及び 297 日であり、EFS の中央値はそれぞれ 86、87 及び 87 日であった。

表 2.7.2.3.7.2-7　仮想日本人小児患者に NS-87 を 100 units/m^2 で投与した際の年齢群ごとの OS 及び EFS の日数の予測

年齢群	AraC の Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$ の予測中央値（μg·hr/mL）	予測中央値 [95%信頼区間]	
		OS（日）	EFS（日）
1～5 歳	1703	293 [226-377]	86 [69-106]
6～11 歳	1742	297 [227-380]	87 [70-107]
12～17 歳	1746	297 [227-378]	87 [70-109]

［5.3.3.5-3 Table 19 を引用］

また、各年齢群の仮想日本人小児患者について、曝露量に応じて 1000 例を均等に 4 分割（$AUC_{0\text{-}48hr}$ の低い方から Q1、Q2、Q3、Q4 と記載）した時の $AUC_{0\text{-}48hr}$ 並びに OS 及び EFS を表 2.7.2.3.7.2-8 に示す。いずれの年齢群においても、$AUC_{0\text{-}48hr}$ の増加に応じて OS 及び EFS が延長する傾向が示された。

表 2.7.2.3.7.2-8 仮想日本人小児患者に NS-87 を 100 units/m^2 で投与した際の年齢群及び曝露量ごとの OS 及び EFS の日数の予測

年齢群	AraC の Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$[a,b]	AraC の Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$[a] の中間点	予測中央値 [95%信頼区間]	
			OS（日）	EFS（日）
1～5 歳	Q1 [617.4, 1277]	1023	234 [165-342]	67 [49-88]
	Q2 [1277, 1703]	1486	273 [206-357]	79 [63-99]
	Q3 [1703, 2292]	1977	321 [247-426]	95 [77-119]
	Q4 [2300, 4115]	2755	416 [290-601]	128 [96-171]
6～11 歳	Q1 [669.0, 1266]	1026	234 [165-333]	67 [49-88]
	Q2 [1267, 1737]	1500	274 [209-372]	80 [63-101]
	Q3 [1746, 2315]	1995	323 [248-419]	96 [78-121]
	Q4[2321, 4127]	2720	411 [289-592]	126 [97-168]
12～17 歳	Q1 [664.7, 1274]	1036	235 [164-333]	67 [51-87]
	Q2 [1278, 1745]	1509	275 [207-359]	80 [64-99]
	Q3 [1747, 2236]	1967	320 [250-414]	95 [77-119]
	Q4 [2236, 3955]	2642	401 [283-556]	122 [92-162]

Q1：第一四分位、Q2：第二四分位、Q3：第三四分位、Q4：第四四分位
a：単位は μg·hr/mL
b：[最小値, 最大値]

［5.3.3.5-3 Table 20 を引用］

次に、2.7.2.3.6.3 項で作成した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 Day 5 投与後の AraC の $AUC_{0\text{-}48hr}$、CR 率及び CR+CRi 率を表 2.7.2.3.7.2-9 に示す。仮想日本人小児患者 1～5 歳、6～11 歳及び 12～17 歳（各群 1000 例）における CR 率は 38.0%、38.3%及び 38.3%であり、CR+CRi 率は 48.6%、48.9%及び 49.0%であった。

表 2.7.2.3.7.2-9 仮想日本人小児患者に NS-87 を 100 units/m^2 で投与した際の年齢群ごとの CR 率及び CR+CRi 率の予測

年齢群	AraC の Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$ の予測中央値（μg·hr/mL）	予測中央値 [95%信頼区間]	
		CR 率（%）	CR+CRi 率（%）
1～5 歳	1703	38.0 [31.3-45.2]	48.6 [41.3-55.9]
6～11 歳	1742	38.3 [31.5-45.6]	48.9 [41.5-56.4]
12～17 歳	1746	38.3 [31.5-45.6]	49.0 [41.6-56.4]

［5.3.3.5-3 Table 21 を引用］

また、各年齢群の仮想日本人小児患者について、曝露量に応じて 1000 例を均等に 4 分割（$AUC_{0\text{-}48hr}$ の低い方から Q1、Q2、Q3、Q4 と記載）した時の $AUC_{0\text{-}48hr}$ 並びに CR 率及び CR+CRi 率を表 2.7.2.3.7.2-10 に示す。いずれの年齢群においても、$AUC_{0\text{-}48hr}$ の増加に応じて CR 率及び CR+CRi 率が上昇する傾向が示された。

表 2.7.2.3.7.2-10 仮想日本人小児患者に NS-87 を 100 units/m^2 で投与した際の年齢群及び曝露量ごとの CR 率及び CR+CRi 率の予測

年齢群	AraC の Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$[a,b]	AraC の Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$[a] の予測中間点	予測中央値 [95%信頼区間]	
			CR 率（%）	CR+CRi 率（%）
1～5 歳	Q1 [617.4, 1277]	1023	32.9 [27.5-38.7]	42.6 [36.8-48.6]
	Q2 [1277, 1703]	1486	36.3 [30.3-42.9]	46.7 [40.0-53.4]
	Q3 [1703, 2292]	1977	40.2 [32.6-48.3]	51.0 [42.8-59.2]
	Q4 [2300, 4115]	2755	46.4 [35.5-57.7]	57.9 [46.4-68.5]
6～11 歳	Q1 [669.0, 1266]	1026	32.9 [27.6-38.7]	42.6 [36.8-48.7]
	Q2 [1267, 1737]	1500	36.4 [30.3-43.0]	46.8 [40.1-53.6]
	Q3 [1746, 2315]	1995	40.3 [32.6-48.5]	51.2 [42.9-59.4]
	Q4 [2321, 4127]	2720	46.1 [35.4-57.3]	57.6 [46.3-68.1]
12～17 歳	Q1 [664.7, 1274]	1036	33.0 [27.6-38.8]	42.7 [36.9-48.7]
	Q2 [1278, 1745]	1509	36.5 [30.4-43.1]	46.9 [40.2-53.7]
	Q3 [1747, 2236]	1967	40.1 [32.5-48.1]	50.9 [42.7-59.1]
	Q4 [2236, 3955]	2642	45.5 [35.1-56.3]	56.9 [45.9-67.2]

Q1：第一四分位、Q2：第二四分位、Q3：第三四分位、Q4：第四四分位
a：単位は μg·hr/mL
b：[最小値, 最大値]

［5.3.3.5-3 Table 22 を引用］

OS、EFS、CR、及び CR+CRi の E-R モデルから、日本人小児患者に NS-87 を 100 units/m^2 の投与量で投与した時、日本人成人患者と同様の臨床有効性（2.7.6.7.5 項参照）が得られると予測された。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約（AraC）

試験番号 実施国	試験の目的	試験のデザイン	対象 被験者数 （男/女） 年齢中央値（範囲）	寛解導入療法の用量 （PK データ解析例数）		薬物動態パラメータ値の幾何平均値（CV%）			資料番号 （m2.7.6）
						C_{max} （μg/mL）	$AUC_{0\text{-}48hr}$ （μg･hr/mL）	$t_{1/2}$ (hr)	
CLTR0305-101 米国	薬物動態 安全性	非ランダム化、オープンラベル、非対照、用量漸増	進行性造血器腫瘍患者 39 例（26/13） （24～81 歳）	3 units/m^2（n=1）	Day 1	6.940	216.042	28.2	5.3.3.2-1 （2.7.6.1）
					Day 5	3.770	112.961	31.1	
				6 units/m^2（n=1）	Day 1	2.230	28.680	9.67	
					Day 5	2.110	29.618	9.54	
				12 units/m^2（n=2）	Day 1	5.880 (13.9)	131.450 (73.8)	17.3 (103.7)	
					Day 5	7.890 (54.0)	192.432 (121.7)	23.3 (126.8)	
				24 units/m^2（n=3）	Day 1	12.897 (43.5)	330.179 (33.4)	38.8 (43.1)	
					Day 5	14.733 (36.7)	432.519 (50.7)	31.9 (8.7)	
				32 units/m^2（n=3）	Day 1	16.600 (24.1)	481.688 (28.0)	40.7 (26.9)	
					Day 5	25.333 (29.8)	741.802 (26.3%)	35.1 (11.1)	
				43 units/m^2（n=4）	Day 1	19.975 (2.8)	575.294 (24.2%)	54.6 (79.4)	
					Day 5	31.700 (16.2)	983.820 (43.9)	35.8 (20.6)	
				57 units/m^2（n=3）	Day 1	20.267 (13.7)	601.127 (14.3)	63.6 (83.9)	
					Day 5	33.933 (3.0)	1081.929 (8.2)	37.2 (18.0)	
				76 units/m^2（n=3）	Day 1	29.133 (35.0)	813.020 (59.3)	43.3 (98.9)	
					Day 5	39.900 (54.1)	1101.673 (62.3)	28.4 (30.5)	
				101 units/m^2（n=13）	Day 1	42.577 (19.6)	1158.444 (33.2)	42.5 (62.2)	
					Day 5	64.608 (36.0)	1851.089 (50.5)	36.9 (66.4)	
				134 units/m^2（n=6）	Day 1	62.567 (15.0)	1896.454 (15.0)	52.2 (44.6)	
					Day 5	89.117 (4.8)	2972.656 (13.8)	46.0 (35.2)	
CLTR0310-206 米国	薬物動態 有効性 安全性 (QTcF 評価)	非ランダム化、オープンラベル、非対照	急性白血病及び MDS 患者 26 例（14/12） 67.0（37～80）歳	100 units/m^2（n=26）	Day 1	44.500 (27.5)	1060.000 (33.1)	－	5.3.4.2-1 （2.7.6.3）
					Day 5	58.900 (34.6)	1710.000 (52.8)	39.1 (28.0)	

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約（AraC）（続き）

試験番号 実施国	試験の目的	試験の デザイン	対象 被験者数 （男/女） 年齢中央値（範囲）	寛解導入療法の用量 （PK データ解析例数）		薬物動態パラメータ値の幾何平均値（CV%）			資料番号 （m2.7.6）
						C_{max} （μg/mL）	AUC_{0-48hr} （μg･hr/mL）	$t_{1/2}$ (hr)	
CLTR0310-301 米国・カナダ	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 オープンラベル 並行群間比較	高リスク AML 患者 309 例（190/119） 68.0（60～75）歳	100 units/m^2（n=131）	－	－	－	－	5.3.5.1-1 （2.7.6.4）
CPX-MA-1201 米国	薬物動態 有効性 安全性	非ランダム化、オープンラベル、用量漸増、医師主導、Pilot	再発又は難治性造血器腫瘍患者 27 例（13/14） 5.0（1～19）歳	100 units/m^2（n=4）	Day 5	91.607 (31.7)	2237.575 (43.4)	28.5 (28.5)	5.3.5.2-2 （2.7.6.8）
				134 units/m^2（n=5）	Day 5	117.609 (19.7)	3127.565 (32.7)	28.6 (19.2)	
				100 units/m^2（n=18）	Day 5	82.803 (20.4)	2178.534 (39.0)	29.4 (27.9)	
AAML1421 米国/カナダ	薬物動態 有効性 安全性	非ランダム化、オープンラベル、非対照	再発又は難治性の AML 患者 38 例（18/20） 11.0（1～21）歳	用量探索期 135 units/m^2（n=6）	Day 5	94.598 (18.3)	2848.294 (24.1)	41.1 (28.7)	5.3.5.2-3 （2.7.6.9）
				有効性評価期 135 units/m^2（n=22）	－	－	－	－	
CPX351-102 米国・カナダ	薬物動態 安全性	非盲検	中等度及び重度の腎機能障害を伴う又は腎機能正常の造血器腫瘍患者 21 例（14/7） 69.0（58～85）歳	コホート 1 100 units/m^2（n=7）	Day 5	65.74	1325	25.94	5.3.3.3-1 （2.7.6.2）
				コホート 2 100 units/m^2（n=8）	Day 5	52.33	1213	24.47	
				コホート 3 100 units/m^2（n=6）	Day 5	52.12	1330	29.46	
NS87-P1-2 日本	薬物動態 有効性 安全性	オープンラベル、非対照	高リスク AML 患者 47 例（31/16） 68.0（60～75）歳	100 units/m^2（n=6）	Day 1	41.3 (26.1)	907 (56.2)	－	5.3.5.2-1 （2.7.6.7）
					Day 5	53.2 (35.9)	1270 (60.7)	31.1(37.4)	

表 2.7.2.5-2 薬物動態試験の要約（DNR）

試験番号 実施国	試験の目的	試験の デザイン	対象 被験者数 （男/女） 年齢中央値（範囲）	寛解導入療法の用量 （PK データ解析例数）		薬物動態パラメータ値の幾何平均値（CV%）			資料番号 （m2.7.6）
						C_{max} （μg/mL）	$AUC_{0\text{-}48hr}$ （μg･hr/mL）	$t_{1/2}$ (hr)	
CLTR0305-101 米国	薬物動態 安全性	非ランダム化、オープンラベル、非対照、用量漸増	進行性造血器腫瘍患者 39 例（26/13） （24～81 歳）	3 units/m^2（n=1）	Day 1	3.300	91.470	16.2	5.3.3.2-1 （2.7.6.1）
					Day 5	1.060	24.035	12.9	
				6 units/m^2（n=1）	Day 1	1.150	14.847	8.69	
					Day 5	1.030	15.854	8.27	
				12 units/m^2（n=2）	Day 1	2.920 (20.8)	61.366 (73.1)	13.0 (78.8)	
					Day 5	3.830 (39.5)	73.999 (109.9)	14.2 (114.8)	
				24 units/m^2（n=3）	Day 1	6.503 (38.1)	135.013 (21.4)	19.3 (19.3)	
					Day 5	6.410 (24.6)	151.297 (30.5)	20.6 (24.6)	
				32 units/m^2（n=3）	Day 1	8.543 (15.8)	229.618 (16.4)	17.9 (38.8)	
					Day 5	9.057 (25.2)	257.151 (35.1)	20.3 (28.0)	
				43 units/m^2（n=4）	Day 1	11.248 (20.4)	287.905 (35.8)	24.2 (43.6)	
					Day 5	14.833 (27.2)	395.338 (46.3)	26.7 (58.7)	
				57 units/m^2（n=3）	Day 1	14.333 (8.7)	376.944 (5.3)	32.4 (33.7)	
					Day 5	17.633 (10.5)	473.848 (1.9)	35.0 (8.2)	
				76 units/m^2（n=3）	Day 1	18.200 (33.0)	446.045 (42.7)	16.8 (43.2)	
					Day 5	20.567 (45.0)	444.427 (47.7)	19 (8.9)	
				101 units/m^2（n=13）	Day 1	24.831 (18.3)	552.527 (27.6)	22.1 (31.2)	
					Day 5	30.185 (20.5)	666.640 (31.4)	25.2 (46.1)	
				134 units/m^2（n=6）	Day 1	37.750 (14.5)	953.673 (12.7)	26.2 (21.6)	
					Day 5	44.733 (5.8)	1204.275 (17.3)	37.0 (31.5)	
CLTR0310-206 米国	薬物動態 有効性 安全性 （QTcF 評価）	非ランダム化、オープンラベル、非対照	急性白血病及び MDS 患者 26 例（14/12） 67.0（37～80）歳	100 units/m^2（n=26）	Day 1	22.300 (27.8)	477.000 (32.3)	－	5.3.4.2-1 （2.7.6.3）
					Day 5	24.900 (30.9)	588.000 (44.6)	30.0 (35.3)	
CLTR0310-301 米国・カナダ	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 オープンラベル 並行群間比較	高リスク AML 患者 309 例（190/119） 68.0（60～75）歳	100 units/m^2（n=131）	－	－	－	－	5.3.5.1-1 （2.7.6.4）

表 2.7.2.5-2 薬物動態試験の要約（DNR）（続き）

試験番号 実施国	試験の目的	試験の デザイン	対象 被験者数 （男/女） 年齢中央値（範囲）	寛解導入療法の用量 （PK データ解析例数）		薬物動態パラメータ値の幾何平均値（CV%）			資料番号 （m2.7.6）
						C_{max} （μg/mL）	$AUC_{0\text{-}48hr}$ （μg･hr/mL）	$t_{1/2}$ (hr)	
CPX-MA-1201 米国	薬物動態 有効性 安全性	非ランダム化、オープンラベル、用量漸増、医師主導、Pilot	再発又は難治性造血器腫瘍患者 27 例（13/14） 5.0（1～19）歳	100 units/m^2（n=4）	Day 5	39.086 (29.1)	610.702 (41.5)	21.1 (13.2)	5.3.5.2-2 （2.7.6.8）
				134 units/m^2（n=5）	Day 5	47.891 (12.7)	965.409 (30.1)	25.8 (8.6)	
				100 units/m^2（n=18）	Day 5	36.420 (23.1)	792.767 (38.6)	26.3 (22.2)	
AAML1421 米国/カナダ	薬物動態 有効性 安全性	非ランダム化、オープンラベル、非対照	再発又は難治性の AML 患者 38 例（18/20） 11.0（1～21）歳	用量探索期 135 units/m^2（n=6）	Day 5	38.890 (12.9)	949.730 (22.7)	28.8 (27.6)	5.3.5.2-3 （2.7.6.9）
				有効性評価期 135 units/m^2（n=22）	—	—	—	—	
CPX351-102 米国・カナダ	薬物動態 安全性	非盲検	中等度及び重度の腎機能障害を伴う又は腎機能正常の造血器腫瘍患者 21 例（14/7） 69.0（58～85）歳	コホート 1 100 units/m^2（n=7）	Day 5	29.90	524.1	17.40	5.3.3.3-1 （2.7.6.2）
				コホート 2 100 units/m^2（n=8）	Day 5	23.18	495.0	19.44	
				コホート 3 100 units/m^2（n=6）	Day 5	22.29	508.6	21.41	
NS87-P1-2 日本	薬物動態 有効性 安全性	オープンラベル、非対照	高リスク AML 患者 47 例（31/16） 68.0（60～75）歳	100 units/m^2	Day 1	21.4 (25.4)	385 (53.3)	-	5.3.5.2-1 （2.7.6.7）
					Day 5	24.0 (31.9)	482 (52.1)	27.3 (36.5)	

表 2.7.2.5-3　海外成人患者を対象とした Population-PK 解析の患者背景及びベースライン値（カテゴリー）

		101試験 (n=38)	206試験 (n=26)	301試験 (n=131)	合計 (n=195)
性別	男性	26 (68.4%)	14 (53.8%)	79 (60.3%)	119 (61.0%)
n (%)	女性	12 (31.6%)	12 (46.2%)	52 (39.7%)	76 (39.0%)
人種	白人	32 (84.2%)	25 (96.2%)	108 (82.4%)	165 (84.6%)
n (%)	黒人	2 (5.3%)	1 (3.8%)	6 (4.6%)	9 (4.6%)
	アジア人	4 (10.5%)	-	6 (4.6%)	10 (5.1%)
	アメリカンインディアン/ネイティブ	-	-	1 (0.8%)	1 (0.5%)
	その他	-	-	10 (7.6%)	10 (5.1%)
製剤	凍結製剤	38 (100.0%)	-	-	38 (19.5%)
n (%)	凍結乾燥製剤	-	26 (100.0%)	131 (100.0%)	157 (80.5%)
ビリルビンカテゴリー	＜1.2 mg/dL	37 (97.4%)	23 (88.5%)	119 (90.8%)	179 (91.8%)
n (%)	1.2～3 mg/dL	1 (2.6%)	3 (11.5%)	12 (9.2%)	16 (8.2%)
腎機能カテゴリー	CrCL ≧90 mL/min	14 (36.8%)	12 (46.2%)	57 (43.5%)	83 (42.6%)
n (%)	CrCL 60～89 mL/min	20 (52.6%)	8 (30.8%)	55 (42.0%)	83 (42.6%)
	CrCL 30～59 mL/min	3 (7.9%)	6 (23.1%)	19 (14.5%)	28 (14.4%)
	CrCL 15～29 mL/min	1 (2.6%)	-	-	1 (0.5%)

［5.3.3.5-1 Table 7.1:1 を引用］

表 2.7.2.5-4　海外成人患者を対象とした Population-PK 解析の患者背景及びベースライン値（連続関数）

		101試験 (n=38)	206試験 (n=26)	301試験 (n=131)	合計 (n=195)
年齢（歳）	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	59.3 (25.5%)	65.2 (14.3%)	67.8 (6.3%)	65.8(13.4%)
	中央値（最小-最大）	62.5 (24-81)	67.0 (37-80)	68.0 (60-75)	67.0(24-81)
BSA (m^2)	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	1.92 (16.7%)	1.97 (13.1%)	1.95 (12.6%)	1.95(13.5%)
	中央値（最小-最大）	1.94 (1.26-2.80)	1.94 (1.32-2.67)	1.95 (1.45-2.64)	1.94(1.26-2.80)
体重 (kg)	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	79 (29.4%)	83.0 (21%)	81.4 (21.3%)	81.1(22.9%)
	中央値（最小-最大）	76.7 (38.9-156.5)	82.2 (41.9-133.3)	79.9 (48.9-138.9)	79.8(38.9-156.5)
BMI (kg/m^2)	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	26.5(22.9%)	28.8(13.9%)	28.3(18.0%)	28.0(18.5%)
	中央値（最小-最大）	25.1(17.0-48.1)	29.0(18.6-35.8)	27.6(18.3-42.7)	27.4(17.0-48.1)
ALT (U/L)	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	41.8 (77.6%)	31.1 (98.9%)	29.9 (84.5%)	32.4(85.8%)
	中央値（最小-最大）	28.0 (15-151)	20.0 (9-153)	23.0 (3-139)	24.0(3-153)
AST (U/L)	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	34.6 (55.1%)	23.5 (52.6%)	25.8 (62.6%)	27.2(61.2%)
	中央値（最小-最大）	28 (12-100)	19.5 (9-65)	22.0 (5-115)	23.0(5-115)
ALP (U/L)	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	112.9 (61.9%)	77.3 (46.4%)	82.1 (54.4%)	87.5(58.2%)
	中央値（最小-最大）	87.5 (34-319)	67.5 (32-164)	69.0 (21-284)	72.0(21-319)
ビリルビン(mg/dL)	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	0.64 (49.4%)	0.60 (55.2%)	0.66 (60.9%)	0.65(58.1%)
	中央値（最小-最大）	0.60 (0.2-1.8)	0.55 (0.2-1.4)	0.50 (0.1-2.5)	0.60(0.1-2.5)
CrCL (mL/min)	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	90.1 (39.3%)	96.5 (46.7%)	91.3 (34.1%)	91.7(37.0%)
	中央値（最小-最大）	79.6 (27.5-171.8)	86.4 (42.3-211.7)	85.8 (38.6-177.8)	85.3(27.5-211.7)
血清クレアチニン (mg/dL)	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	0.98(26.8%)	0.93(30.5%)	0.91(33.5%)	0.93(31.7%)
	中央値（最小-最大）	0.90(0.60-1.60)	0.90(0.48-1.55)	0.86(0.34-2.02)	0.90(0.34-2.02)
白血球数 ($10^9/L$)	N	38	26	131	195
	平均値（変動係数%）	10.3 (157.1%)	11.9 (204.5%)	9.3 (153.3%)	9.8(164.9%)
	中央値（最小-最大）	3.2 (0.2-68.1)	3.7 (0.7-110.9)	3.4 (0.3-86.4)	3.4(0.2-110.9)

［5.3.3.5-1 Table 7.1:2 を引用］

表 2.7.2.5-5　海外成人患者及び海外小児患者を対象とした Population-PK 解析の患者背景及びベースライン値（カテゴリー）

		101試験	206試験	301試験	1201試験	1421試験	合計
対象患者集団	小児、青年及び若年成人	-	-	-	27 (100.0%)	28 (100.0%)	55 (22.0%)
n (%)	成人	38 (100.0%)	26 (100.0%)	131 (100.0%)	-	-	195 (78.0%)
年齢カテゴリー	1～5歳	-	-	-	16 (59.3%)	6 (21.4%)	22 (8.8%)
n (%)	6～11歳	-	-	-	4 (14.8%)	6 (21.4%)	10 (4.0%)
	12～17歳	-	-	-	6 (22.2%)	8 (28.6%)	14 (5.6%)
	≧18歳	38 (100.0%)	26 (100.0%)	131(100.0%)	1 (3.7%)	8 (28.6%)	204 (81.6%)
年齢グループ	小児（1～17歳）	-	-	-	26 (96.3%)	20 (71.4%)	46 (18.4%)
n (%)	成人（≧18歳）	38 (100.0%)	26 (100.0%)	131(100.0%)	1 (3.7%)	8 (28.6%)	204 (81.6%)
ビリルビン	記録なし	-	-	-	27 (100.0%)	28 (100.0%)	55 (22.0%)
カテゴリー	＜1.2 mg/dL	37 (97.4%)	23 (88.5%)	119 (90.8%)	-	-	179 (71.6%)
n (%)	1.2～3 mg/dL	1 (2.6%)	3 (11.5%)	12 (9.2%)	-	-	16 (6.4%)
製剤	凍結製剤	38 (100.0%)	-	-	-	-	38 (15.2%)
n (%)	凍結乾燥製剤	-	26 (100.0%)	131 (100.0%)	27 (100.0%)	28 (100.0%)	212 (84.8%)
Phase	Phase 1	38 (100.0%)	-	-	27 (100.0%)	28 (100.0%)	93 (37.2%)
n (%)	Phase 2	-	26 (100.0%)	-	-	-	26 (10.4%)
	Phase 3	-	-	131 (100.0%)	-	-	131 (52.4%)
人種	白人	32 (84.2%)	25 (96.2%)	108 (82.4%)	21 (77.8%)	20 (71.4%)	206 (82.4%)
n (%)	黒人	2 (5.3%)	1 (3.8%)	6 (4.6%)	2 (7.4%)	3 (10.7%)	14 (5.6%)
	アジア人	4 (10.5%)	-	6 (4.6%)	-	1 (3.6%)	11 (4.4%)
	その他	-	-	11 (8.4%)	-	2 (7.1%)	13 (5.2%)
	不明	-	-	-	4 (14.8%)	2 (7.1%)	6 (2.4%)
腎機能	記録なし	-	-	-	-	28 (100.0%)	28 (11.2%)
n (%)	CrCL ≧90 mL/min	14 (36.8%)	12 (46.2%)	57 (43.5%)	20 (74.1%)	-	103 (41.2%)
	CrCL 60～＜90 mL/min	20 (52.6%)	8 (30.8%)	55 (42.0%)	7 (25.9%)	-	90 (36.0%)
	CrCL 30～＜60 mL/min	3 (7.9%)	6 (23.1%)	19 (14.5%)	-	-	28 (11.2%)
	CrCL 15～＜30 mL/min	1 (2.6%)	-	-	-	-	1 (0.4%)
性別	男性	26 (68.4%)	14 (53.8%)	79 (60.3%)	13 (48.1%)	16 (57.1%)	148 (59.2%)
n (%)	女性	12 (31.6%)	12 (46.2%)	52 (39.7%)	14 (51.9%)	12 (42.9%)	102 (40.8%)

［5.3.3.5-2 Table 2 を引用］

表 2.7.2.5-6　海外成人患者及び海外小児患者を対象とした Population-PK 解析の患者背景及びベースライン値（連続関数）

		101試験	206試験	301試験	1201試験	1421試験	合計
年齢（歳）	N	38	26	131	27	28	250
	平均値（変動係数%）	59.3 (25.5%)	65.2 (14.3%)	67.8 (6.3%)	6.7 (87.9%)	11.8 (55.3%)	53.4 (46.7%)
	中央値（最小-最大）	62.5 (24-81)	67.0 (37-80)	68.0 (60-75)	5.0 (1-19)	13.0 (1-21)	65.0 (1-81)
BSA (m^2)	N	38	26	131	27	28	250
	平均値（変動係数%）	1.92 (16.7%)	1.97 (13.1%)	1.95 (12.6%)	0.96 (53.1%)	1.43 (42.7%)	1.78 (26.9%)
	中央値（最小-最大）	1.94 (1.26-2.8)	1.94 (1.32-2.67)	1.95 (1.45-2.64)	0.74 (0.44-2.09)	1.55 (0.45-2.75)	1.89 (0.44-2.8)
体重 (kg)	N	38	26	131	27	28	250
	平均値（変動係数%）	79 (29.4%)	83.0 (21%)	81.4 (21.3%)	29.7 (78.3%)	53.6 (62.6%)	72.5 (37.6%)
	中央値（最小-最大）	76.7 (38.9-156.5)	82.2 (41.9-133.3)	79.9 (48.9-138.9)	18.0 (9.1-90.4)	54.2 (9.4-145.3)	76.1 (9.1-156.5)
ALP (U/L)	N	38	26	131			195
	平均値（変動係数%）	112.9 (61.9%)	77.3 (46.4%)	82.1 (54.4%)	No Records	No Records	87.5 (58.2%)
	中央値（最小-最大）	87.5 (34-319)	67.5 (32-164)	69.0 (21-284)			72.0 (21-319)
ALT (U/L)	N	38	26	131	27		222
	平均値（変動係数%）	41.8 (77.6%)	31.1 (98.9%)	29.9 (84.5%)	52.0 (89.2%)	No Records	34.8 (89.7%)
	中央値（最小-最大）	28 (15-151)	20.0 (9-153)	23.0 (3-139)	40.0 (22-219)		25.0 (3-219)
AST (U/L)	N	38	26	131			195
	平均値（変動係数%）	34.6 (55.1%)	23.5 (52.6%)	25.8 (62.6%)	No Records	No Records	27.2 (61.2%)
	中央値（最小-最大）	28 (12-100)	19.5 (9-65)	22.0 (5-115)			23.0 (5-115)
総ビリルビン (mg/dL)	N	38	26	131			195
	平均値（変動係数%）	0.64 (49.4%)	0.60 (55.2%)	0.66 (60.9%)	No Records	No Records	0.65 (58.1%)
	中央値（最小-最大）	0.60 (0.2-1.8)	0.55 (0.2-1.4)	0.50 (0.1-2.5)			0.60 (0.1-2.5)
直接ビリルビン (mg/dL)	N				27		27
	平均値（変動係数%）	No Records	No Records	No Records	0.1 (59.8%)	No Records	0.1 (59.8%)
	中央値（最小-最大）				0.1 (0.1-0.4)		0.1 (0.1-0.4)
CrCL (mL/min)	N	38	26	131	27		222
	平均値（変動係数%）	90.1 (39.3%)	96.5 (46.8%)	91.3 (34.1%)	121.2 (33.4%)	No Records	95.3 (37.8%)
	中央値（最小-最大）	79.6 (27.5-171.8)	86.4 (42.3-211.7)	85.8 (38.6-177.8)	114 (62.2-229.6)		87.5 (27.5-229.6)
白血球数 (10^9/L)	N	38	26	131	27	27	249
	平均値（変動係数%）	10.3 (157.1%)	11.9 (204.5%)	9.3 (153.3%)	10.0 (199.6%)	9.0 (148%)	9.8 (167.1%)
	中央値（最小-最大）	3.2 (0.2-68.1)	3.7 (0.7-110.9)	3.4 (0.3-86.4)	1.9 (0.2-73.9)	3.8 (1-62.4)	3.4 (0.2-110.9)

［5.3.3.5-2 Table 3 を引用］

表 2.7.2.5-7　海外成人及び小児患者並びに日本人成人患者を対象とした Population-PK 解析の患者背景及びベースライン値（カテゴリー）

		101試験	206試験	301試験	1201試験	1421試験	P1-2試験	合計 (N=256)
患者集団	日本人以外	38 (100.0%)	26 (100.0%)	131 (100.0%)	27 (100.0%)	28 (100.0%)	-	250 (97.7%)
n(%)	日本人	-	-	-	-	-	6 (100.0%)	6 (2.3%)
年齢カテゴリー	1～5歳	-	-	-	16 (59.3%)	6 (21.4%)	-	22 (8.6%)
n(%)	6～11歳	-	-	-	4 (14.8%)	6 (21.4%)	-	10 (3.9%)
	12～17歳	-	-	-	6 (22.2%)	8 (28.6%)	-	14 (5.5%)
	≧18歳	38 (100.0%)	26 (100.0%)	131(100.0%)	1 (3.7%)	8 (28.6%)	6 (100.0%)	210 (82.0%)
年齢グループ	小児（1～17歳）	-	-	-	26 (96.3%)	20 (71.4%)	-	46 (18.0%)
n(%)	成人（≥18歳）	38 (100.0%)	26 (100.0%)	131(100.0%)	1 (3.7%)	8 (28.6%)	6 (100.0%)	210 (82.0%)
ビリルビン	記録なし	-	-	-	27 (100.0%)	28 (100.0%)	-	55 (21.5%)
カテゴリー	＜1.2 mg/dL	37 (97.4%)	23 (88.5%)	119 (90.8%)	-	-	6 (100.0%)	185 (72.3%)
n(%)	1.2～3.9 mg/dL	1 (2.6%)	3 (11.5%)	12 (9.2%)	-	-	-	16 (6.3%)
製剤	凍結製剤	38 (100.0%)	-	-	-	-	-	38 (14.8%)
n(%)	凍結乾燥製剤	-	26 (100.0%)	131 (100.0%)	27 (100.0%)	28 (100.0%)	6 (100.0%)	218 (85.2%)
Phase	Phase 1	38 (100.0%)	-	-	27 (100.0%)	28 (100.0%)	6 (100.0%)	99 (38.7%)
n(%)	Phase 2	-	26 (100.0%)	-	-	-	-	26 (10.2%)
	Phase 3	-	-	131 (100.0%)	-	-	-	131 (51.2%)
人種	白人	32 (84.2%)	25 (96.2%)	108 (82.4%)	21 (77.8%)	20 (71.4%)	-	206 (80.5%)
n(%)	黒人又はアフリカ人	2 (5.3%)	1 (3.8%)	6 (4.6%)	2 (7.4%)	3 (10.7%)	-	14 (5.5%)
	アジア人	4 (10.5%)	-	6 (4.6%)	-	1 (3.6%)	6 (100.0%)	17 (6.6%)
	その他	-	-	11 (8.4%)	-	2 (7.1%)	-	13 (5.1%)
	不明	-	-	-	4 (14.8%)	2 (7.1%)	-	6 (2.3%)
腎機能[a]	記録なし	-	-	-	-	28 (100.0%)	-	28 (10.9%)
n(%)	腎機能正常	14 (36.8%)	12 (46.2%)	57 (43.5%)	20 (74.1%)	-	-	103 (40.2%)
	軽度腎障害	20 (52.6%)	8 (30.8%)	55 (42.0%)	7 (25.9%)	-	5 (83.3%)	95 (37.1%)
	中等度腎障害	3 (7.9%)	6 (23.1%)	19 (14.5%)	-	-	1 (16.7%)	29 (11.3%)
	重度腎障害	1 (2.6%)	-	-	-	-	-	1 (0.4%)
性別 n(%)	男性	26 (68.4%)	14 (53.8%)	79 (60.3%)	13 (48.1%)	16 (57.1%)	3 (50.0%)	151 (59.0%)
	女性	12 (31.6%)	12 (46.2%)	52 (39.7%)	14 (51.9%)	12 (42.9%)	3 (50.0%)	105 (41.0%)

a：腎機能正常（CrCL≧90 mL/min）、軽度腎障害（CrCL 60～89 mL/min）、中等度腎障害（CrCL 30～59 mL/min）、重度腎障害（CrCL 15～29 mL/min）

［5.3.3.5-3 Table 11 を引用］

表 2.7.2.5-8　海外成人及び小児患者並びに日本人成人患者を対象とした Population-PK 解析の患者背景及びベースライン値（連続関数）

		101試験	206試験	301試験	1201試験	1421試験	P1-2試験	合計
年齢（歳）	N	38	26	131	27	28	6	256
	平均値（変動係数%）	59.3 (25.5%)	65.2 (14.3%)	67.8 (6.3%)	6.7 (87.9%)	11.8 (55.3%)	67.7 (7%)	53.7 (46%)
	中央値（最小-最大）	62.5 (24-81)	67.0 (37-80)	68.0 (60-75)	5.0 (1-19)	13.0 (1-21)	66.5 (62-75)	65 (1-81)
BSA (m^2)	N	38	26	131	27	28	6	256
	平均値（変動係数%）	1.92 (16.7%)	1.97 (13.1%)	1.95 (12.6%)	0.96 (53.1%)	1.43 (42.7%)	1.67 (12.9%)	1.78 (26.7%)
	中央値（最小-最大）	1.94 (1.26-2.8)	1.94 (1.32-2.67)	1.95 (1.45-2.64)	0.74 (0.44-2.09)	1.55 (0.45-2.75)	1.75 (1.38-1.89)	1.88 (0.44-2.8)
体重 (kg)	N	38	26	131	27	28	6	256
	平均値（変動係数%）	79 (29.4%)	83.0 (21%)	81.4 (21.3%)	29.7 (78.3%)	53.6 (62.6%)	61 (21.2%)	72.2 (37.5%)
	中央値（最小-最大）	76.7 (38.9-156.5)	82.2 (41.9-133.3)	79.9 (48.9-138.9)	18.0 (9.1-90.4)	54.2 (9.4-145.3)	64 (41.8-74.8)	75.5 (9.1-156.5)
ALP (U/L)	N	38	26	131			6	201
	平均値（変動係数%）	112.9 (61.9%)	77.3 (46.4%)	82.1 (54.4%)	No Records	No Records	276 (35.9%)	93.1 (66.2%)
	中央値（最小-最大）	87.5 (34-319)	67.5 (32-164)	69.0 (21-284)			254.5 (165-451)	72 (21-451)
ALT (U/L)	N	38	26	131	27		6	228
	平均値（変動係数%）	41.8 (77.6%)	31.1 (98.9%)	29.9 (84.5%)	52.0 (89.2%)	No Records	22.7 (95.1%)	34.5 (90%)
	中央値（最小-最大）	28 (15-151)	20.0 (9-153)	23.0 (3-139)	40.0 (22-219)		15.5 (5-65)	24.5 (3-219)
AST (U/L)	N	38	26	131			6	201
	平均値（変動係数%）	34.6 (55.1%)	23.5 (52.6%)	25.8 (62.6%)	No Records	No Records	25.3 (94.7%)	27.2 (62%)
	中央値（最小-最大）	28 (12-100)	19.5 (9-65)	22.0 (5-115)			16.0 (13-74)	23 (5-115)
総ビリルビン	N	38	26	131			6	201
(mg/dL)	平均値（変動係数%）	0.64 (49.4%)	0.60 (55.2%)	0.66 (60.9%)	No Records	No Records	0.65 (34.7%)	0.65 (57.5%)
	中央値（最小-最大）	0.60 (0.2-1.8)	0.55 (0.2-1.4)	0.50 (0.1-2.5)			0.60 (0.4-1.0)	0.60 (0.1-2.5)
CrCL (mL/min)	N	38	26	131	27		6	228
	平均値（変動係数%）	90.1 (39.3%)	96.5 (46.8%)	91.3 (34.1%)	121.2 (33.4%)	No Records	71.9 (14.3%)	94.7 (37.8%)
	中央値（最小-最大）	79.6 (27.5-171.8)	86.4 (42.3-211.7)	85.8 (38.6-177.8)	114 (62.2-229.6)		71.8 (58.4-85.8)	86.7 (27.5-229.6)
白血球数 (10^9/L)	N	38	26	131	27	27	6	255
	平均値（変動係数%）	10.3 (157.1%)	11.9 (204.5%)	9.3 (153.3%)	10.0 (199.6%)	9.0 (148%)	11.6 (135.1%)	9.8 (165.9%)
	中央値（最小-最大）	3.2 (0.2-68.1)	3.7 (0.7-110.9)	3.4 (0.3-86.4)	1.9 (0.2-73.9)	3.8 (1-62.4)	2.2 (1.0-35.9)	3.4 (0.2-110.9)

［5.3.3.5-3 Table 12 を引用］

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザインの概観 4
2.7.3.1.1.1 各試験のデザイン概要 4
2.7.3.1.1.2 対象患者の選択 9
2.7.3.1.1.3 治療方法 15
2.7.3.1.2 有効性評価項目 19
2.7.3.1.2.1 OS 及び 1 年生存率 19
2.7.3.1.2.2 寛解率、最良寛解率及び寛解持続期間 19
2.7.3.1.2.3 MLFS 率及び無形成率 20
2.7.3.1.2.4 EFS 20
2.7.3.1.2.5 HSCT 実施率 20
2.7.3.1.3 統計解析方法 21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 25
2.7.3.2.1 海外第 III 相試験（301 試験、資料番号 5.3.5.1-1、評価資料） 25
2.7.3.2.2 国内第 I/II 相試験（P1-2 試験、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料） 28
2.7.3.2.3 海外第 II 相試験（204 試験、資料番号 5.3.5.1-2、評価資料） 30
2.7.3.2.4 海外第 II 相試験（205 試験、資料番号 5.3.5.1-3、評価資料） 31
2.7.3.2.5 海外第 I 相試験（1201 試験、資料番号 5.3.5.2-2、評価資料） 33
2.7.3.2.6 海外第 I/II 相試験（1421 試験、資料番号 5.3.5.2-3、評価資料） 34
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 35
2.7.3.3.1 試験対象集団 35
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 35
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 37
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 41
2.7.3.3.2.1 OS 41
2.7.3.3.2.2 寛解率 42
2.7.3.3.2.3 最良寛解率 44
2.7.3.3.2.4 寛解持続期間 45
2.7.3.3.2.5 EFS 45
2.7.3.3.2.6 MLFS 率及び無形成率 46
2.7.3.3.2.7 HSCT 実施率 47
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 48
2.7.3.3.3.1 人種 48
2.7.3.3.3.2 年齢 48
2.7.3.3.3.3 高リスク AML の分類別 52
2.7.3.3.3.4 染色体異常リスク別 55
2.7.3.3.3.5 遺伝子変異別 56
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 57
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 57
2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠 57
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 60
2.7.3.6 付録 61

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
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
APL	acute promyelocytic leukemia：急性前骨髄球性白血病
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AraC	cytarabine：シタラビン
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
BSA	body surface area：体表面積
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
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
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
C_{48hr}	plasma concentration at 48 hours post dose：投与 48 時間後の血漿中濃度
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
EPI	European Prognostic Index：ヨーロッパ予後指標
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
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HMA	hypomethylating agent：低メチル化薬
HSCT	hematopoietic stem cell transplant：造血幹細胞移植
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
MPD	myeloproliferative disease：骨髄増殖性疾患
MPN	myeloproliferative neoplasm：骨髄増殖性腫瘍

NA	not applicable：解析不能
NC	not calculable：算出せず
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
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
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
RFS	relapse free survival：無再発生存期間
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 期での推奨用量
t-AML	therapy-related AML：治療関連 AML
ULN	upper limit of normal：基準値上限

2.7.3.1 背景及び概観

NS-87 の成人高リスク急性骨髄性白血病（AML）［治療関連 AML（t-AML）、骨髄異形成症候群（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］患者に対する有効性は、海外第 III 相試験の CLTR0310-301 試験（以下「301 試験」）、国内第 I/II 相試験の NS87-P1-2 試験（以下「P1-2 試験」）、海外第 II 相試験の CLTR0308-204 試験（以下「204 試験」）及び CLTR0308-205 試験（以下「205 試験」）を用いて評価した。

小児高リスク AML 患者に対する有効性は、海外第 I 相試験の CPX-MA-1201 試験（以下「1201 試験」）及び海外第 I/II 相試験の AAML1421 試験（以下「1421 試験」）、並びに母集団薬物動態（Population PK）解析、曝露-反応（E-R）解析を用いて評価した。

これらの試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。詳細は表 2.7.3.6-1 に示した。

表 2.7.3.1-1 有効性の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	資料番号 資料の取扱い
成人	海外 第 III 相	CLTR0310-301	60～75 歳の未治療高リスク AML[a] 患者	NS-87：153 例 7+3 療法：156 例	OS	5.3.5.1-1 評価資料
	国内 第 I/II 相	NS87-P1-2	60～75 歳の未治療高リスク AML[a] 患者	NS-87：40 例 第 I 相パート：5 例 第 II 相パート：35 例	CR+CRi 率	5.3.5.2-1 評価資料
	海外 第 II 相	CLTR0308-204	60～75 歳の未治療 AML 患者	NS-87：84 例 7+3 療法：41 例	CR 率	5.3.5.1-2 評価資料
		CLTR0308-205	18～65 歳の初回再発 AML 患者	NS-87：81 例 救援療法：44 例	1 年生存率	5.3.5.1-3 評価資料
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	NS-87：27 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	5.3.5.2-2 評価資料
	海外 第 I/II 相	AAML1421	1～21 歳の再発又は難治性 AML 患者	NS-87、FLAG：37 例 用量探索期：6 例 有効性評価期：31 例	CR+CRp 率	5.3.5.2-3 評価資料

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

2.7.3.1.1 試験デザインの概観

2.7.3.1.1.1 各試験のデザイン概要

（1） 301 試験

60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者を対象に、NS-87 の有効性をシタラビン（AraC）及びダウノルビシン（DNR）の併用療法（7+3 療法）との比較により評価するために、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較にて海外第 III 相試験を実施した。試験デザインを図 2.7.3.1.1.1-1 に示す。

高リスク AML は、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 と定義した。適格性が確認された被験者 309 例を NS-87 群と 7+3 療法群に 1 : 1 にランダムに割付けた。ランダム化時、年齢及び AML サブタイプで層別化した。

主要評価項目は全生存期間（OS）とし、死亡例が 236 例に達した時点と追跡期間終了時点で解析した。なお、追跡期は最後の寛解導入療法又は地固め療法の完了から 30 日後に開始し、死亡まで又はランダム化から 5 年後までとした。

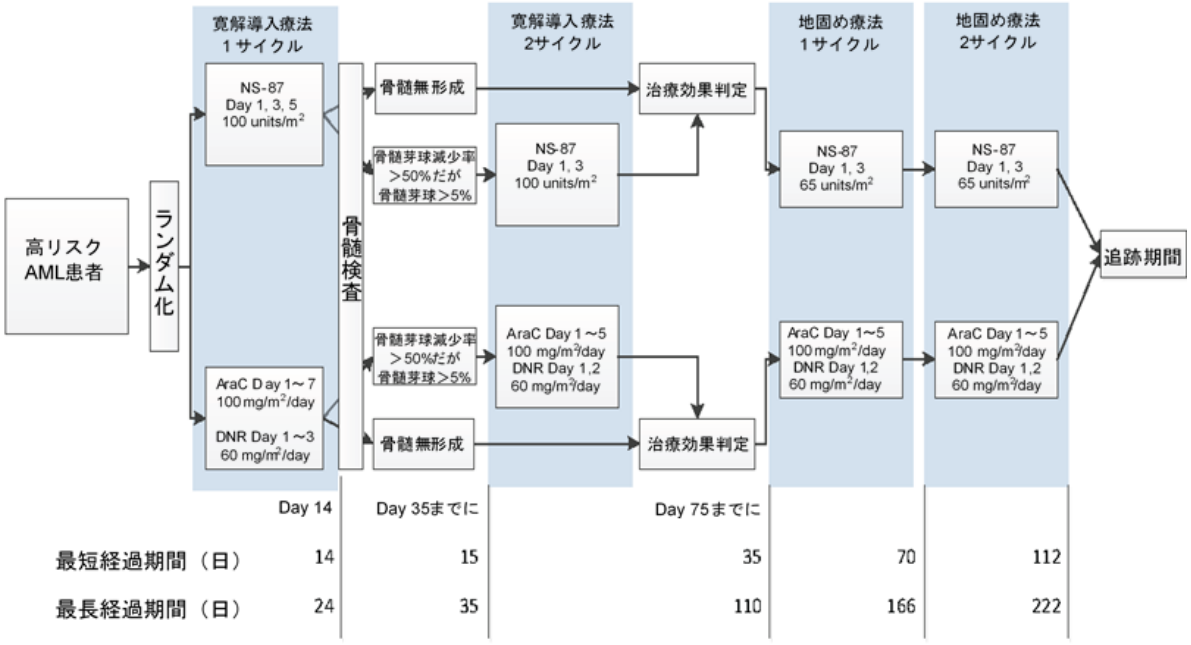


図 2.7.3.1.1.1-1 試験デザイン図（301 試験）

＜寛解導入療法 1 サイクル＞
寛解導入療法 1 サイクルは、ランダム化後 24 時間以内に開始した。1 サイクル後、寛解の程度、毒性に応じて、地固め療法に継続するか、寛解導入療法 2 サイクルを実施するか、治療期を中止して追跡期に移行するかを選択した。
＜寛解導入療法 2 サイクル＞
寛解導入療法 1 サイクルの Day 14 に骨髄検査を実施し、骨髄芽球が観察期と比較して＞50%減少し、安全性に問題がない場合、2 サイクルの実施を推奨した。Day 14 の骨髄検査で骨髄評価不能又は形態学的無白血病状態評価に疑義がある場合は医師の判断で 5～10 日後に再評価した。骨髄無形成（骨髄芽球＜5%）の患者及び骨髄評価に疑義がある患者では 2 サイクルの実施は推奨しなかった。2 サイクルは 1 サイクルの Day 35 までに開始した。
寛解導入療法 2 サイクル後に寛解［完全寛解（CR）又は血球数の回復が不完全な CR（CRi）］に到達できない患者は、治療期を中止し追跡期に移行した。
＜地固め療法＞
寛解導入療法により CR 又は CRi に到達した被験者に実施した。
地固め療法 1 サイクルは ECOG Performance Status（PS）が 0～2、好中球絶対数＞500/μL かつ血小板数＞50000/μL、左室駆出率≧50%を満たす患者に実施した。寛解導入療法最終サイクル Day 36～75 に開始した。
地固め療法 2 サイクルは ECOG PS が 0～2、好中球絶対数＞500/μL かつ血小板数＞50000/μL に到達後、地固め療法 1 サイクルの Day 36～56 に開始した。

［5.3.5.1-1 Figure 1 を引用］

（2） P1-2 試験

60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者を対象に、第 I 相パートでは NS-87 の薬物動態（PK）、忍容性及び安全性を、第 II 相パートでは NS-87 の有効性を評価するためにオープンラベルにて国内第 I/II 相試験を実施した。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。試験デザインを図 2.7.3.1.1.1-2 に示す。

高リスク AML は、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 と定義した。

第 I 相パートでは、6 例の被験者に NS-87 を投与した。第 I 相パートで用量制限毒性（DLT）発現はなかったため、忍容性ありと判断され、第 II 相パートに移行した。

第 II 相パートにおける主要評価項目は、寛解［完全寛解（CR）+血球数の回復が不完全な完全寛解（CRi）］率とし、寛解導入療法終了時点で評価した。

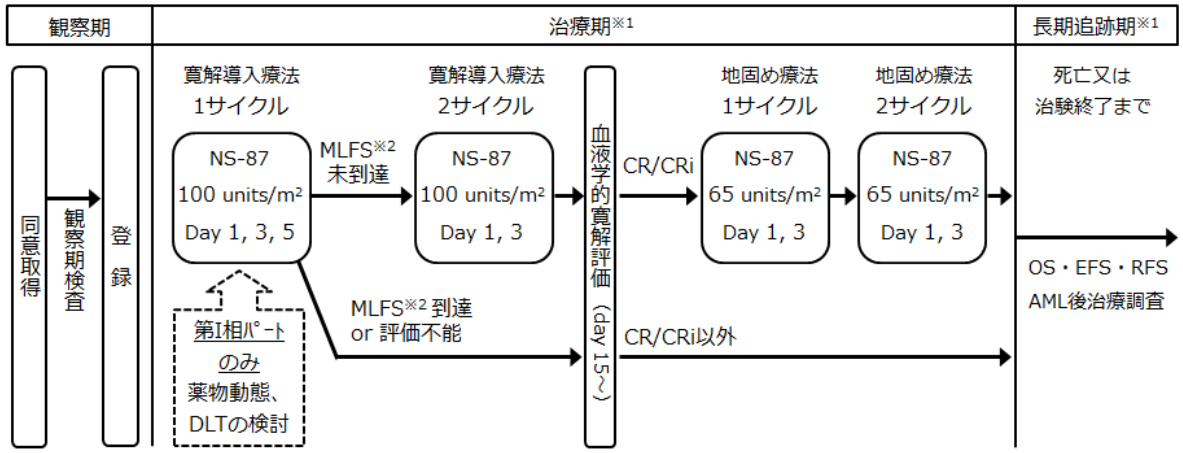


図 2.7.3.1.1.1-2 試験デザイン図（P1-2 試験）

＜第 II 相パートへの移行＞
第 I 相パートに登録された被験者において、忍容性に問題がないと判断された時点で第 II 相パートの被験者の登録を開始した。なお、第 I 相パートの被験者は忍容性及び PK 検討後も治験を継続し、有効性及び安全性の評価を実施した。

DLT：用量制限毒性、OS：全生存期間、EFS：無イベント生存期間、RFS：無再発生存期間（寛解持続期間）
※1：寛解導入療法終了後又は地固め療法終了後に造血幹細胞移植を実施可能（治療期終了後に実施）
累計アントラサイクリン投与量又は左室駆出率（%）に基づき、地固め療法を「AraC 1.5 g/m² Day 1、3、5 に 1 日 2 回静注」に変更可
※2：形態学的無白血病状態（MLFS）：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外性白血病なし

［5.3.5.2-1 図 9.1.1-1 を引用］

（3） 204 試験

60～75 歳の未治療 AML 患者を対象に、NS-87 の有効性及び安全性を 7+3 療法との比較により評価するために、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較にて海外第 II 相試験を実施した。

適格性が確認された被験者 127 例を NS-87 群と 7+3 療法群に 2：1 にランダムに割付けた。ランダム化時、標準リスク（60～69 歳の細胞遺伝学的異常が 3 つ未満の *de novo* AML）又は高リスク（二次性 AML、70～75 歳の AML 又は細胞遺伝学的異常が 3 つ以上の AML）に層別化した。

7+3 療法群の被験者は、寛解導入療法 2 サイクル後に寛解が得られなかった場合、又は治験責任医師が寛解導入療法 1 サイクル後に 2 サイクル目に対する寛解の可能性が低いと判断した場合に、NS-87 群へのクロスオーバーが許容された。

主要評価項目は寛解（CR）率とし、寛解導入療法終了時点（クロスオーバー該当患者はクロスオーバー前まで）で評価した。

（4） 205 試験

18～65 歳の初回再発 AML 患者を対象に、NS-87 の有効性及び安全性を救援療法との比較により評価するために、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較にて海外第 II 相試験を実施した。

適格性が確認された被験者 126 例を NS-87 群と救援療法群に 2 : 1 にランダムに割付けた。ランダム化時、European Prognostic Index（EPI）及び年齢で層別化した。

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。

（5） 1201 試験

1～21 歳（用量探索期）、1～30 歳（維持期）の再発又は難治性造血器腫瘍患者を対象に、NS-87 の推奨用量、毒性、忍容性及び PK を検討するために、オープンラベル、用量漸増、医師主導、pilot 試験にて海外第 I 相試験を実施した。試験デザインを図 2.7.3.1.1.1-3 に示す。

対象疾患は t-AML、並びに再発又は難治性の AML、急性リンパ性白血病（ALL）及びアグレッシブリンパ腫とした（アグレッシブリンパ腫の登録はなかった）。

用量探索期では、9 例の被験者に Rolling 6 デザインを用いて、用量レベル 1（100 units/m^2）又は用量レベル 2（134 units/m^2）を投与した。用量レベル 1（100 units/m^2）では DLT は認められず、用量レベル 2（134 units/m^2）では 5 例中 2 例に DLT が確認されたため、100 units/m^2 を推奨用量とした。

維持期では、18 例の被験者に用量探索期で決定した推奨用量である 100 units/m^2 を投与した。

本試験は、有効性の主要評価項目を設定せず、副次的に単回サイクル投与における全寛解率［CR+CRi+CRp（血小板数の回復が不完全な完全寛解）］を評価した。

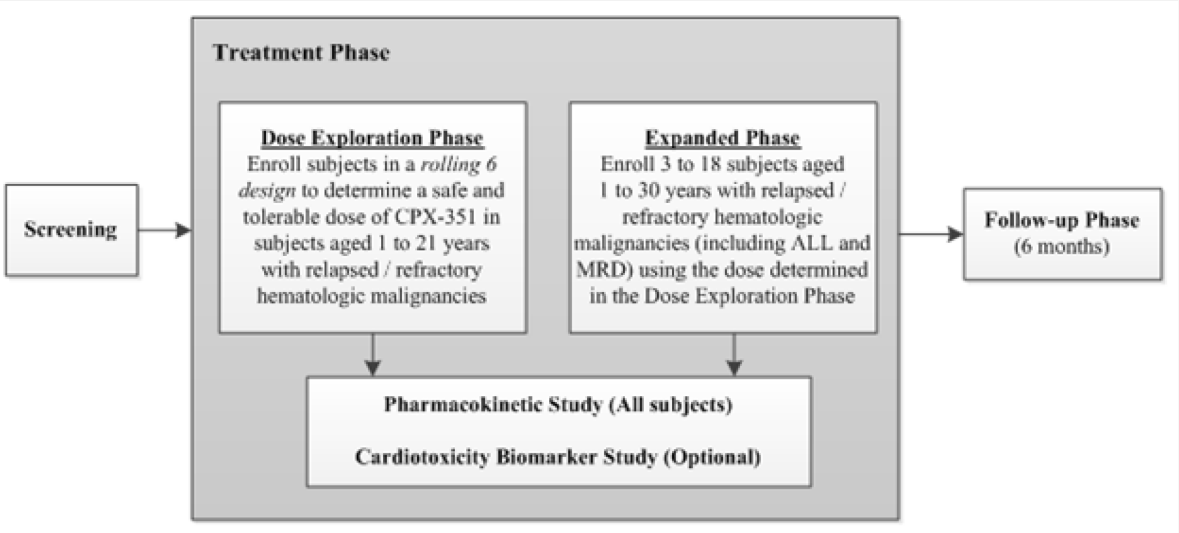


図 2.7.3.1.1.1-3 試験デザイン図（1201 試験）

CPX-351：NS-87、MRD：微小残存病変

［5.3.5.2-2 Figure 1 を引用］

（6） 1421 試験

1～21 歳の再発又は難治性 AML 患者を対象に、NS-87 の第 2 期（有効性評価期）での推奨用量（RP2D）及び毒性の検討、並びに 1 サイクルに NS-87、2 サイクルに FLAG 療法［フルダラビン/AraC/顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）］をした際の有効性を検討するために、オープンラベルにて海外第 I/II 相試験を実施した。試験デザインを図 2.7.3.1.1.1-4 に示す。

用量探索期では、修正 Rolling 6 デザインを用いて、1 サイクルに NS-87 135 units/m^2（忍容性が認められないときは 100 units/m^2 に減量も可能とした）を投与した。1 サイクルで 135 units/m^2 を投与した 6 例中、DLT が認められたのは 1 例であったことから、RP2D は 135 units/m^2 とし、100 units/m^2 の投与は行わず用量探索期を終了した。

有効性評価期では、1 サイクルに用量探索期で決定した RP2D（NS-87 135 units/m^2）を投与した。

用量探索期及び有効性評価期のいずれも 2 サイクルに FLAG 療法を行った。

なお、全被験者に対し、中枢神経系（CNS）白血病の予防のため寛解導入療法の各サイクルの前に AraC 髄腔内投与を行った。

主要評価項目は全寛解（CR+CRp）率とし、2 サイクルの FLAG 療法終了後に評価した。

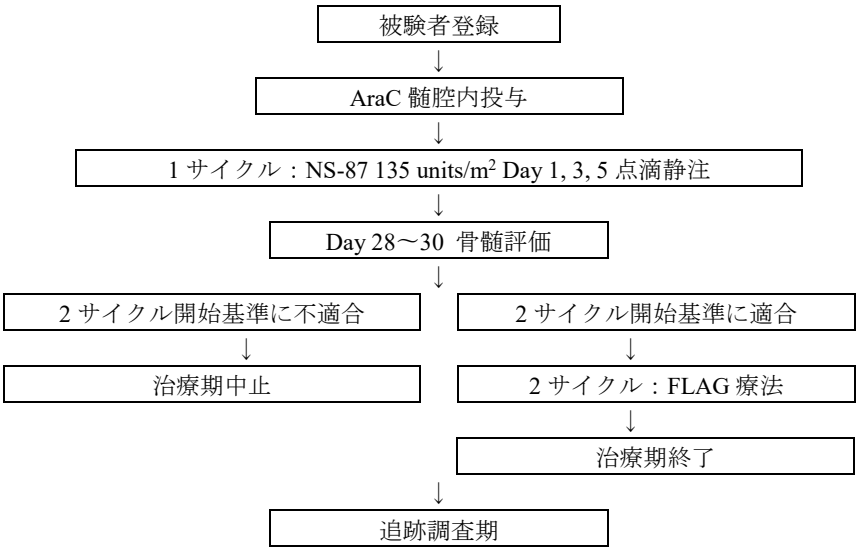


図 2.7.3.1.1.1-4 試験デザイン図（1421 試験）

FLAG 療法：フルダラビン/AraC/G-CSF
2 サイクル開始基準：1 サイクルの投与後に実施した骨髄評価にて、CR、CRp 又は CRi に到達した患者、又は骨髄芽球が≧5%かつ≦25%で、非血液毒性の副作用が Grade2 以下に回復

［5.3.5.2-3 Figure 1 を改変］

2.7.3.1.1.2 対象患者の選択

（1） 選択基準

成人対象臨床試験の主な選択基準を表 2.7.3.1.1.2-1 に示す。

205 試験では 18～65 歳の初回再発 AML、204 試験では 60～75 歳の未治療の *de novo* AML 及び二次性 AML［t-AML 及び MDS 又は骨髄増殖性疾患（MPD）の既往歴がある AML］患者を対象とした。204 試験の主要評価項目である CR 率は NS-87 群、7+3 療法群ともに 48.8%であり、統計学的に有意な差は認められなかったが（P=0.5745、片側 Fisher の直接確率検定）、事後解析による部分集団解析において、CR+CRi 率は二次性 AML 及び予後不良の細胞遺伝学的異常を有する AML で 7+3 療法群に比べ、NS-87 群で高い傾向が認められた（二次性 AML：P=0.1013、予後不良：P=0.0268、片側 Fisher の直接確率検定）（2.7.6.5.4.3 項参照）。また、二次性 AML の OS 中央値は NS-87 群で 12.1 ヵ月、7+3 療法群で 6.1 ヵ月であり、NS-87 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）[1)]。これらの成績を踏まえ、204 試験後に実施した 301 試験では、60～75 歳の未治療の高リスク AML（t-AML、MDS 又は CMML の既往歴がある AML 及び MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML）患者を対象とした。P1-2 試験では、301 試験で有効性及び安全性が検証されたことから、301 試験と同じ高リスク AML 患者を対象とした。

いずれの試験も、年齢、Performance Status（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 [2)]。

表 2.7.3.1.1.2-1　成人対象臨床試験の主な選択基準

試験番号	301 試験	P1-2 試験	204 試験	205 試験
対象	AML に関係しない疾患の治療として、細胞傷害性治療又は放射線治療歴がある AML	AML と関連のない疾患に対し、細胞傷害性治療又は骨髄を含む広範囲への放射線療法の治療歴がある AML	造血器腫瘍以外の悪性腫瘍に対し細胞傷害性治療歴がある AML	－
	MDS の既往歴がある AML	MDS の既往歴がある AML	先行する血液疾患（MDS 又は MPD）の既往歴がある AML	－
	CMML の既往歴がある AML	CMML の既往歴がある AML		－
	MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML	MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML	－	－
	－	－	－	初回 CR から 1 ヵ月超経過後に AML が再発した患者
	－	－	*de novo* AML	－
年齢	60～75 歳（診断時）	60～75 歳（同意取得時）	60～75 歳（診断時）	18～65 歳（再発時）
ECOG PS	0～2	0～2	0～2	0～2
臓器機能	血清クレアチニン＜2.0 mg/mL	クレアチニン＜2.0 mg/dL	血清クレアチニン＜2.0 mg/dL	血清クレアチニン＜2.0 mg/dL
	血清総ビリルビン＜2.0 mg/dL（ジルベール症候群患者にはメディカルモニターへの連絡を指示）	総ビリルビン＜2.0 mg/dL（ジルベール症候群患者は専門医の判断が必要）	血清総ビリルビン＜2.0 mg/dL	血清総ビリルビン＜2.0 mg/dL
	血清 ALT 又は AST＜3×ULN（疾患との関連で肝酵素値が上昇している患者にはメディカルモニターへの連絡を指示）	AST 及び ALT＜3.0×ULN（AML に関連して肝酵素検査値が ULN を超えている場合は専門医の判断が必要）	血清 ALT 又は AST＜3×ULN（AML に関連して肝酵素検査値が ULN を超えている場合はメディカルモニターと協議）	血清 ALT 又は AST＜3×ULN
	LVEF≧50%	LVEF≧50%	LVEF＞50%	LVEF＞50%

MPD：骨髄増殖性疾患、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN：基準値上限、LVEF：左室駆出率

小児及び若年成人対象臨床試験の主な選択基準を表 2.7.3.1.1.2-2 に示す。

1201 試験では t-AML 及び再発又は難治性の AML のほか、再発又は難治性の ALL 及びアグレッシブリンパ腫の登録を可能とした。用量探索期では 1～21 歳、維持期では 1～30 歳の被験者を組み入れた。

1421 試験の用量探索期では再発又は難治性の AML を、有効性評価期では再発 AML を対象とし、1～21 歳の被験者を組み入れた。

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。

表 2.7.3.1.1.2-2　小児及び若年成人対象臨床試験の主な選択基準

試験番号	1201 試験	1421 試験
対象	造血器腫瘍［AML、ALL 又はアグレッシブリンパ腫］と診断された患者 ・AML：t-AML でない場合は、1 回以上の再発例又は 2 サイクル以上の寛解導入療法に抵抗性を示すこと（t-AML の場合は疾患状態の制限なし）。骨髄芽球≧5%であること ・ALL：2 回以上の再発例又は再寛解導入療法に抵抗性の再発例であること。骨髄芽球≧5%であること ・アグレッシブリンパ腫：既知の治癒的治療法がない再発又は難治例であること。CT スキャンにより測定可能な病変を有すること	初期の AML 組織学的診断時に、以下のうち 1 つを満たすこと ・骨髄芽球≧5%の再発疾患（髄外性白血病の有無は問わない） ・末梢血芽球数＞1000/μL の再発疾患（髄外性白血病の有無は問わない） ＜用量探索期の疾患状態＞ ・再発例：初回再発例であり、再寛解導入療法を受けていないこと ・難治例：2 つ以上の異なる寛解導入療法を受けていないこと ・t-AML：二次性 AML の治療歴がないこと ＜有効性評価期の疾患状態＞ ・再発例：初回再発例であり、再寛解導入療法を受けていないこと
年齢	用量探索期：1～21 歳、維持期：1～30 歳（登録時）	1～21 歳（登録時）
PS	16 歳超：Karnofsky スコア≧50%、 16 歳以下：Lansky スコア≧50	0～2（16 歳超：Karnofsky、16 歳以下：Lansky）
臓器機能	血清クレアチニンが年齢／性別ごとに設定した適格基準を満たすこと。血清クレアチニンが適格基準を満たさない患者は、24 時間クレアチニンクリアランス又は放射性同位元素で測定した糸球体濾過量が適格基準（≧70 mL/分/1.73m^2）を満たすこと	クレアチニンクリアランス又は放射性同位元素で測定した糸球体濾過量≧70 mL/分/1.73m^2 もしくは年齢/性別ごとに設定した適格基準を満たすこと
	直接ビリルビン≦1.5×年齢ごとの ULN 及び ALT＜5.0×年齢及び施設ごとの ULN（白血病浸潤と関連する場合を除く）	直接ビリルビン＜1.5×年齢/施設ごとの ULN 及び ALT≦3.0×年齢及び施設ごとの ULN（白血病浸潤と関連する場合を除く）
	心エコーで短縮率≧27%又は放射性核種血管造影又は心エコーで駆出率≧50%	心エコーで短縮率≧27%、放射性核種血管造影又は心エコーで駆出率≧50%、又は Bazett 補正 QT（QTcB）間隔＜500 msec
	発作性疾患のある患者は、抗痙攣薬を服用し、十分にコントロールされており、CNS 毒性≦ Grade 2 であること	発作性疾患のある患者は、抗痙攣薬を服用し、十分にコントロールされており、CNS 毒性≦ Grade 2 であること
	血小板数≧20000/μL、ヘモグロビン≧8 g/dL（血小板及び赤血球輸血による維持を可能とした）	－

（2） 除外基準

成人対象臨床試験の主な除外基準を表 2.7.3.1.1.2-3 に示す。

301 試験及び P1-2 試験では、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は、特に治療反応性が悪く、NS-87 の有効性が期待できないため、また、急性前骨髄球性白血病［APL ; t(15;17)］又は予後良好な染色体異常［t(8;21)、inv(16)］を有する患者は、他の有効な治療選択肢があるため [2]、試験の対象から除外した。

204 試験及び 205 試験では、MPN 又は MDS/MPN の既往歴に関する除外基準は設定しなかった。

NS-87 に含まれる DNR はアントラサイクリン系薬剤であり、アントラサイクリンの蓄積量に伴う心毒性リスクが報告されていることから [3]、いずれの試験においても累積曝露量が DNR 換算で 368 mg/m^2 を超える患者は除外した。368 mg/m^2 は、500 mg/m^2（寛解導入療法 1 サイクル終了後の DNR の最大許容量）－［44 mg/m^2（NS-87 100 units/m^2 に含有される DNR）×3 回（1 サイクルの NS-87 の投与回数）］から算出した。また、New York Heart Association Criteria（NYHA）分類クラス III 又は IV の心障害を有する患者も除外した。

NS-87 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。

表 2.7.3.1.1.2-3　成人対象臨床試験の主な除外基準

試験番号	301 試験	P1-2 試験	204 試験	205 試験
対象	CMML を除く MPN 又は MDS/MPN の既往を有する患者	CMML を除く MPN 又は MDS/MPN の既往がある患者	－	－
	APL［t(15;17)］又は予後良好な細胞遺伝学的異常［t(8;21)、inv(16)］を有する患者	APL［t(15;17)］又は予後良好な細胞遺伝学的異常［t(8;21)、inv(16)］を有する患者	APL［t(15;17)］又は予後良好な細胞遺伝学的異常［t(8;21)、inv(16)］を有することが判明した患者	APL［t(15;17)］の患者
	活動性の中枢神経系白血病を示す臨床所見がある患者	活動性の中枢神経系白血病を有する患者	活動性の中枢神経系白血病を有する患者	活動性の中枢神経系白血病を有する患者
前治療	AML の寛解導入療法の治療歴がある患者（ヒドロキシウレアの投与は可能）	AML に対する抗腫瘍療法の治療歴がある患者（ヒドロキシウレアは治療薬投与開始 24 時間前まで投与可能）	AML に対する治療歴がある患者（ヒドロキシウレアを除く）	初回再発の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬の投与歴がある患者（ヒドロキシウレアは治療開始 24 時間前まで投与可能）
	アントラサイクリン系薬剤の累積曝露量が DNR 換算で 368 mg/m^2（又はそれに相当する量）を超えている患者	累計アントラサイクリン投与量が DNR 換算で 368 mg/m^2（縦隔への放射線療法歴がある場合は 218 mg/m^2）を超える患者	累積アントラサイクリン投与量が DNR 換算で 368 mg/m^2 を超える患者	治験薬投与前の累計アントラサイクリン投与量が DNR 換算で 368 mg/m^2 を超える患者
	・MDS 治療薬を NS-87 初回投与前 2 週間以内に投与した患者 ・過去 4 週間以内に手術又は放射線治療を受けた患者	・MDS に対する抗腫瘍療法を治験薬投与開始前 2 週間以内に実施した患者 ・治験薬投与開始前 4 週間以内に手術（局所手術等は除く）又は放射線療法を実施した患者 ・治験薬投与開始前 28 日以内に他の治験薬又は国内未承認薬の投与を受けた患者	・NS-87 の初回投与前 4 週間以内に他の抗悪性腫瘍療法又は治験による療法を実施した患者（ヒドロキシウレアは治療開始 24 時間前まで投与可能）	－
	－	－	－	1 次治療として通常用量 AraC（約 100 mg/m^2、7 日未満）の投与による重度の毒性の既往歴のある患者

表 2.7.3.1.1.2-3　成人対象臨床試験の主な除外基準（続き）

試験番号	301 試験	P1-2 試験	204 試験	205 試験
合併症 既往歴	重複癌（コントロール不良、転移性）のを有する患者	重複癌（コントロール不良又は転移性）を有する患者	活動性の重複癌を有する患者	活動性の重複癌を有する患者
	原因は問わない心筋障害により NYHA 分類クラス III 又は IV の心障害を有する患者	NYHA 分類クラス III 又は IV の心障害がある患者	心不全に至る NYHA 分類クラス III 又は IV の心障害の既往又は罹患患者	NYHA 分類クラス III 又は IV の心障害の既往歴又は罹患患者
	活動性又はコントロール不良な感染症を有する患者	活動性又はコントロール不良な感染症を有する患者	活動性又はコントロール不良な感染症を有する患者	活動性又はコントロール不良な感染症を有する患者
	侵襲性真菌症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）患者、B 型肝炎又は C 型肝炎の活動性所見がある患者	真菌感染又は HIV 陽性の患者 肝酵素上昇を伴う活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎の兆候がある患者	侵襲性真菌症、HIV 陽性、活動性 C 型肝炎の患者	侵襲性真菌症、HIV 陽性、活動性 C 型肝炎の患者
	ウィルソン病患者又はその他の銅代謝障害のある患者	ウィルソン病患者又はその他の銅代謝障害のある患者	ウィルソン病患者又はその他の銅代謝障害のある患者	ウィルソン病患者又はその他の銅代謝障害のある患者

小児及び若年成人対象臨床試験の主な除外基準を表 2.7.3.1.1.2-4 に示す。

APL 又はダウン症候群に合併した AML 患者は、異なる治療選択肢があるため[4]、両試験の対象から除外した。その他、AML とは異なる小児造血器疾患も除外した。

NS-87 には急性銅中毒のリスクがあることから、成人と同様にウィルソン病又は他の銅代謝障害の既往がある患者又は診断を受けた患者は除外した。

表 2.7.3.1.1.2-4 小児及び若年成人対象臨床試験の主な除外基準

試験番号	1201 試験	1421 試験
対象	APL、ダウン症候群、ファンコニ貧血、CNS 白血病を伴う ALL（CNS 状態 3）	APL、ダウン症候群、ファンコニ貧血、コストマン症候群、シュワッハマン症候群又は他の既知の骨髄不全症候群、若年性骨髄単球性白血病の診断を受けた患者
前治療	血小板又は白血球の増殖因子を、登録前 7 日以内に投与した患者	－
	他の抗癌剤を投与されていた患者（髄腔内 AraC 及び経口ヒドロキシウレアを除く。ヒドロキシウレアは、投与開始の 24 時間前に中止しなければならない。）	－
	登録前 4 週間以内に手術を実施した患者	－
	縦隔への放射線前照射＞13.6 Gy をうけた患者	－
	他の治験薬を投与中の患者	他の治験薬を投与中の患者
	－	DNR 換算量＞450 mg/m^2 を投与されている患者
	－	左室収縮機能不全の治療薬投与中の患者
合併症 既往歴	コントロール不良の感染症を有する患者	活動性でコントロール不良の感染症を有する患者
	ウィルソン病又は他の銅代謝障害の既往のある患者、ウィルソン病の診断を受けた患者	ウィルソン病及びその他の銅代謝障害の診断を受けた患者
	－	活動型 B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルスを有する患者

2.7.3.1.1.3 治療方法

各臨床試験の治療レジメンを表 2.7.3.1.1.3-1 に、成人対象臨床試験の各治療の移行基準を表 2.7.3.1.1.3-2 に示す。

301 試験及び 204 試験では 7+3 療法群を対照群とした。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）であることから設定した。7+3 療法は、National Comprehensive Cancer Network（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[2]。

205 試験では救援療法群を対照群とした。初回再発 AML の標準治療として、救援療法は NCCN ガイドライン（2022 ver.3）においても選択肢とされている[2]。

表 2.7.3.1.1.3-1 各臨床試験の治療レジメン

試験番号	301 試験		P1-2 試験	204 試験		205 試験		1201 試験	1421 試験
	NS-87 群	対照群	NS-87 群	NS-87 群	対照群	NS-87 群	対照群	NS-87 群	NS-87 群
寛解導入療法 1 サイクル	NS-87	7+3 療法	NS-87	NS-87	7+3 療法 [a]	NS-87	救援療法	NS-87	NS-87
寛解導入療法 2 サイクル								―	FLAG 療法
地固め療法								―	―

a：地固め療法では、AraC 1.0～1.5 g/m^2 4～6 日間点滴静注も選択可

表 2.7.3.1.1.3-2 成人対象臨床試験の各治療の移行基準

試験番号	301 試験	P1-2 試験	204 試験 205 試験
寛解導入療法 2 サイクル目移行基準	寛解導入療法 1 サイクルの Day 14 に骨髄検査を実施し、骨髄芽球が観察期と比較して＞50%減少し、安全性に問題がない場合、2 サイクルの実施を推奨した。Day 14 の骨髄検査で骨髄評価不能又は形態学的無白血病状態（MLFS）評価に疑義がある場合は医師の判断で 5～10 日後に再評価した。骨髄無形成（骨髄芽球＜5%）の患者及び骨髄評価に疑義がある患者では 2 サイクルの実施は推奨しなかった。 2 サイクルは、1 サイクルの Day 35 までに開始した。	寛解導入療法 1 サイクル Day 15～22 に骨髄検査を実施し、下記基準に該当しない場合、寛解導入療法 2 サイクル実施可能とした。なお、Day 15～22 の骨髄検査により骨髄評価不能又は疑義がある場合、5～10 日後に骨髄の再評価を行った。また、MLFS に到達しないものの、骨髄芽球が観察期と比較して 50%を超えて減少し、安全性に問題がない場合、寛解導入療法 2 サイクル実施を必須とした。 ・MLFS に到達した場合 ・再評価においても骨髄評価に疑義がある場合 2 サイクルは、1 サイクルの Day 36 までに開始した。	寛解導入療法 1 サイクルの Day 14 に骨髄検査を実施し、下記基準に該当する場合、寛解導入療法 2 サイクルを実施可能とした。 ・寛解導入療法 1 サイクルの忍容性が認められる場合 ・Grade 3 以上の非血液学的有害事象が、全て Grade 2 以下となっている場合 ・寛解導入療法 1 サイクルで、骨髄細胞数又は骨髄芽球率の減少、あるいはその両方が確認され、寛解導入療法 2 サイクルが有益であると治験責任医師が判断している場合
地固め療法 1 サイクル目移行基準	寛解導入療法により CR 又は CRi に到達した被験者は、下記基準到達を確認後、地固め療法 1 サイクル目を実施した。 ・ECOG PS：0～2 ・ANC＞500/μL かつ血小板数＞50000/μL ・LVEF≧50% ＜開始時期＞ 301 試験：寛解導入療法最終サイクル Day 36～75 までに開始 P1-2 試験：寛解導入療法最終サイクル Day 36～76 までに開始		非血液学的有害事象が全て Grade 1 以下となり、CR が確認された場合、地固め療法を実施可能とした。
地固め療法 2 サイクル目移行基準	下記基準に合致していることを確認後、地固め療法 2 サイクル目を実施した。 ・ECOG PS：0～2 ・ANC＞500/μL かつ血小板数＞50000/μL ＜開始時期＞ 301 試験：地固め療法 1 サイクル Day 36～56 までに開始 P1-2 試験：地固め療法 1 サイクル Day 36～57 までに開始		地固め療法 1 サイクル 42 日以降に、血液学的回復が確認された被験者は、治験依頼者と協議の上、地固め療法 2 サイクルを実施可能とした。

（1） NS-87

各臨床試験の NS-87 の投与方法を表 2.7.3.1.1.3-3 に示す。

301 試験及び P1-2 試験では、寛解導入療法 1 サイクルとして Day 1、3、5 に NS-87 100 units/m^2（AraC 100 mg 及び DNR 44 mg）を 90 分間点滴静注した。寛解評価結果及び忍容性に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして Day 1、3 に 100 units/m^2 を 90 分間点滴静注した。CR 又は CRi 到達後、ECOG PS：0～2、好中球絶対数（ANC）＞500/μL かつ血小板数＞50000/μL、左室駆出率（LVEF）≧50%であることを確認したうえで、地固め療法（最大 2 サイクル）として、Day 1、3 に 65 units/m^2（AraC 65 mg 及び DNR 29 mg）を 90 分間点滴静注した。

204 試験及び 205 試験では、寛解導入療法 1 サイクルとして Day 1、3、5 に NS-87 100 units/m^2 を 90 分以上（204 試験、以下同様）又は 90 分（205 試験、以下同様）かけて点滴静注した。寛解評価及び忍容性に応じて、寛解導入療法 2 サイクルとして Day 1、3 に 100 units/m^2 を 90 分以上又は 90 分かけて点滴静注した。CR 到達後、非血液学的有害事象が全て Grade 1 以下であることを確認したうえで、地固め療法（最大 2 サイクル）として、Day 1、3 に 100 units/m^2 を 90 分以上又は 90 分かけて点滴静注した。

1201 試験の用量探索期では、Rolling 6 デザインを用いて、NS-87 を Day 1、3、5 に用量レベル 1（100 units/m^2）又は用量レベル 2（134 units/m^2）を 90 分間点滴静注した。維持期では、用量探索期で決定した推奨用量（100 units/m^2）を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。

1421 試験では 1 サイクルのみ NS-87 を投与した。用量探索期では、修正 Rolling 6 デザインを用い、1 サイクルの Day 1、3、5 に NS-87 135 units/m^2 を 90 分間点滴静注し、忍容性が認められないときは 100 units/m^2 に減量することとした。有効性評価期では、用量探索期で決定した RP2D（135 units/m^2）を 1 サイクルの Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。

表 2.7.3.1.1.3-3 NS-87 の投与方法

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 units/m^2 又は 134 units/m^2 を点滴静注 ＜維持期＞ Day 1、3、5 に用量探索期で決定した推奨用量（100 units/m^2）を点滴静注	＜用量探索期＞ Day 1、3、5 に 135 units/m^2 を点滴静注（忍容性が認められないときは 100 units/m^2 に減量可） ＜有効性評価期＞ Day 1、3、5に用量探索期で決定した推奨用量（135 units/m^2）を点滴静注
寛解導入療法 2 サイクル	Day 1、3 に 100 units/m^2 を点滴静注				－	－[a]
地固め療法	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：FLAG 療法を実施した。

（2） 7+3 療法

301 試験及び 204 試験は 7+3 療法群を対照群とした。7+3 療法の投与方法を表 2.7.3.1.1.3-4 に示す。

301 試験では、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、Day1～3 に DNR 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与した。寛解評価結果及び忍容性に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、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 分間静脈内投与した。CR 又は CRi 到達後、ECOG PS : 0～2、好中球絶対数（ANC）＞500/μL かつ血小板数＞50000/μL、LVEF≧50%であることを確認したうえで、地固め療法（最大 2 サイクル）として、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 分間静脈内投与した。

204 試験では、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、Day1～3 に DNR 45 mg/m^2 又は 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与した。寛解評価結果及び忍容性に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、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 分間静脈内投与した。地固め療法は、CR 到達後、非血液学的有害事象が全て Grade 1 以下であることを確認したうえで、治験責任（分担）医師が、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（イダルビシン又は DNR）静脈内投与］又は AraC 1.0～1.5 g/m^2 を 4～6 日間点滴静注から選択した。

表 2.7.3.1.1.3-4 7+3 療法の投与方法

試験番号	301 試験	204 試験
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
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（イダルビシン又は DNR）静脈内投与］ ・AraC 1.0～1.5 g/m^2 を 4～6 日間点滴静注

（3） 救援療法

205 試験は救援療法群を対照群とした。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した。以下に救援療法の例を示す。

- 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

2.7.3.1.2 有効性評価項目

各試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1.2-1 に示す。

301 試験では主要評価項目を OS、副次評価項目を寛解率、最良寛解率、寛解持続期間、形態学的無白血病状態（MLFS）率、無イベント生存期間（EFS）及び造血幹細胞移植（HSCT）実施率とした。

P1-2 試験では主要評価項目を寛解率、副次評価項目を OS、最良寛解率、寛解持続期間、MLFS 率、EFS 及び HSCT 実施率とした。

その他、204 試験及び 1421 試験の主要評価項目を寛解率、205 試験の主要評価項目を 1 年生存率とした。1201 試験では有効性の主要評価項目は設定せず、副次的に寛解率を評価した。

表 2.7.3.1.2-1 有効性評価項目

評価項目	301 試験	P1-2 試験	204 試験	205 試験	1201 試験	1421 試験
OS	◎	○	－	－	－	△
1 年生存率	－	－	○	◎	－	－
寛解率	○	◎	◎	○	○	◎[a]
最良寛解率	○	○	－	－	－	○
寛解持続期間	○	○[b]	○	○	－	－
MLFS 率又は無形成率[c]	○	○	○	○	－	－
EFS	○	○	○	○	－	－
HSCT 実施率	○	○	○	○	－	－

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的評価項目

a：副次評価項目として、1 サイクル後の寛解率も評価した。

b：治験実施計画書では無再発生存期間としたが、寛解持続期間と同義であるため、CTD2.7.3 では寛解持続期間に統一した。

c：301 試験及び P1-2 試験では MLFS 率、204 試験及び 205 試験では無形成率を評価した。

2.7.3.1.2.1 OS 及び 1 年生存率

生存期間は、がん治療薬の臨床試験において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た。

OS はランダム化又は治験薬投与日から理由を問わない死亡日までとし、死亡日が不明の場合は最終生存確認日において打ち切りとした。死亡前にデータカットオフを迎えた場合等も打ち切りとした。

1 年生存率は、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算出した。

2.7.3.1.2.2 寛解率、最良寛解率及び寛解持続期間

寛解率は評価時点で寛解に到達した被験者数及びその割合を算出した。

AML の治療後、CR に到達及び持続した患者は、非寛解の患者と比較して生存期間が改善されることが報告されているため [5]、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。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 が推奨されるが [6]、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いる [7]。

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っているが、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[5, 8, 9]。

したがって、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。その他の試験では副次的に寛解率を評価した。

最良寛解率は治療期を通して最も良好な血液学的寛解評価の割合、寛解持続期間は CR 又は CRi 到達日から再発又は死亡した日のいずれか早い日までの期間とした。

主な臨床試験である、301 試験及び P1-2 試験における寛解の定義を表 2.7.3.1.2.2-1 に示す（その他の試験における寛解の定義は 2.7.6 項参照）。両試験の治療効果判定は European LeukemiaNet 基準（Response criteria in AML According to European LeukemiaNet 2010）[10]に従った。

表 2.7.3.1.2.2-1　301 試験及び P1-2 試験における寛解の定義
（European LeukemiaNet 基準 2010）

評価項目	301 試験	P1-2 試験
CR	骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、 髄外性白血病なし、好中球絶対数＞1000/μL、 血小板数＞10×10^4/μL、赤血球輸血非依存	骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、 髄外性白血病なし、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、 髄外性白血病なし、好中球絶対数＜1000/μL 又は血小板数＜10×10^4/μL、赤血球輸血非依存	骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、 髄外性白血病なし、好中球数＜1000/μL 又は血小板数＜10×10^4 /μL、赤血球輸血非依存

2.7.3.1.2.3　MLFS 率及び無形成率

MLFS 率は、MLFS（301 試験：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし及び/又は髄外性白血病なしの状態、P1-2 試験：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし及び髄外性白血病なしの状態）に到達した被験者数及びその割合を算出した。

無形成率は、骨髄穿刺にて骨髄細胞密度＜20%及び骨髄芽球＜5%に到達した被験者数及びその割合を算出した。

2.7.3.1.2.4　EFS

EFS は、ランダム化又は治験薬投与日から、イベント（疾患持続、CR 又は CRi 到達後の再発、死亡等）が最初に認められた日までの期間とした。

2.7.3.1.2.5　HSCT 実施率

HSCT は AML の治癒が見込める唯一の治療であるため、HSCT を実施した被験者数及びその割合を算出した。

2.7.3.1.3 統計解析方法

（1） 海外第 III 相試験（301 試験）

主解析対象集団は、ランダム化され治験薬が割り当てられた全被験者からなる Intent-to-treat（ITT）集団とし、有効性の主要評価項目を評価した。MLFS 解析対象集団は、全ての選択基準に該当し、かつ除外基準に抵触せず、治験薬を 1 回以上投与され、独立評価委員において AML と診断された被験者のうち、寛解導入療法最終サイクルの Day 14 以降に 1 回以上骨髄評価を実施した被験者集団とした。ITT-HSCT 解析対象集団は、ITT 集団の被験者のうち、主要評価解析のデータカットオフ時点で HSCT を実施していた被験者集団とした。

1） 主要評価項目

全てのランダム化された被験者を評価対象とした。OS は、ランダム化の日から理由を問わない死亡日までとし、死亡日が不明の場合は最終生存確認日において打ち切りとした。OS は、層別 Log rank 検定を用いて NS-87 と 7+3 療法を比較した。さらに、Kaplan-Meier 法を用いて、各治療群の全生存率を推定した。層別因子は、年齢と AML サブタイプとした。また、HSCT を実施した被験者は移植前処置開始時点で打ち切りとする感度分析を実施した。

OS の解析は死亡例が 236 例に達した段階及び追跡期間 5 年終了時に実施した。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設定した。本条件下において、NS-87 群のハザード比を 0.635 と推定すると、有意水準片側 0.025 で検出力は 93.7%となる。また、同様の被験者数、イベント数及びハザード比において感度分析を実施した場合、検出力は 90%となる。

2） 副次評価項目

寛解率は、寛解導入療法終了時点の CR 又は CR+CRi の割合とし、層別 Mantel-Haenszel 検定を用いて NS-87 と 7+3 療法を比較した。最良寛解率においては、寛解導入療法を CRi 判定で完了し、地固め療法の実施中又は完了後に CR の基準を全て満たした場合に、CR に上方修正することとした。通常、寛解導入療法後の寛解評価は、CR 又は無効のすべての基準を満たした最初の日をもって判定した。寛解評価は施設ごとに行われ、寛解後治療や HSCT への移行判断は、施設内の基準に従い実施した。骨髄評価と末梢血評価は同時に行う必要はないが、血球回復（末梢血芽球の消失含む）の評価は骨髄評価から 14 日以内に実施した。また、独立評価委員が骨髄検査データや末梢血の好中球数や血小板数の回復、輸血状況を基に判定結果を検証した。

EFS は、全てのランダム化された被験者を評価対象とした。EFS は、ランダム化の日から寛解導入療法後の治療不成功（AML 持続）、CR/CRi 後の再発、又は理由を問わない死亡日のいずれか早い日までとした。生存しておりいずれのイベントの発生も不明の場合、最終観察日において打ち切りとした。層別 Log rank 検定を用いて NS-87 と 7+3 療法を比較した。さらに、Kaplan-Meier 法を用いて、各治療群の全無イベント生存率を推定した。

寛解持続期間は、CR 又は CRi に到達した被験者を評価対象とし、CR 又は CRi 到達日から再発又は理由を問わない死亡日までとした。最終観察日において再発又は死亡していない場合は、最終観察日で打ち切りとした。寛解評価が CRi から CR へ上方修正された被験者では、寛解持続期間は CRi 到達から再発又は死亡までとした。層別 Log rank 検定を用いて NS-87 と 7+3 療法を比較した。

MLFS 率は MLFS 解析対象集団を対象とし、層別 Mantel-Haenszel 検定を用いて NS-87 と 7+3 療法を比較した。

HSCT 実施率は、寛解導入療法後に HSCT に移行した被験者数及びその割合を集計した。層別 Mantel-Haenszel 検定を用いて NS-87 と 7+3 療法を比較した。

（2） 国内第 I/II 相試験（P1-2 試験）

有効性解析対象集団（FAS）は、治験薬が投与された被験者（第 I 相、第 II 相含む）のうち、対象外疾患の被験者、治験薬未投与及び GCP 違反例を除いた集団とした。MLFS 解析対象集団は、FAS 除外被験者及び重大な治験実施計画書違反の被験者を除いた集団のうち、治療期に骨髄検査（骨髄穿刺又は骨髄生検）を 1 回以上実施した被験者集団とした。

1） 主要評価項目

寛解導入療法期間中に最も良かった寛解評価の結果について、各カテゴリーの被験者数、割合（%）及びその信頼区間（Clopper-Pearson の正確な信頼区間）を算出した。寛解導入療法期間に寛解評価を受けなかった被験者は、評価不能とした。セントラルレビューによる寛解評価と、施設評価の寛解評価結果を比較した。

2） 副次評価項目

OS は、死亡（死因を問わない）をイベントとして、Kaplan-Meier 法を用いて OS の分布を推定し、中央値とその 90%信頼区間を示した。また、HSCT を実施した被験者は HSCT の移植前処置開始時点（移植前処置の実施が不明の場合は HSCT 実施時点）で打ち切りとする感度分析を実施した。

EFS は、死亡（死因を問わない）、疾患持続又は CR/CRi 後の再発をイベントとして、Kaplan-Meier 法を用いて EFS の分布を推定し、中央値とその 90%信頼区間を示した。また、HSCT を実施した被験者は HSCT の移植前処置開始時点（移植前処置の実施が不明の場合は HSCT 実施時点）で打ち切りとする感度分析を実施した。

寛解持続期間は、死亡（死因を問わない）又は CR/CRi 後の再発をイベントとして、Kaplan-Meier 法を用いて寛解持続期間の分布を推定し、中央値とその 90%信頼区間を示した。

最良寛解率は、治療期中に最も良かった寛解評価の結果について、各カテゴリーの被験者数及び割合（%）を算出した。データカットオフ日までに治療期を完了していない場合、データカットオフ日までに受けた寛解評価のうち、最良の寛解評価を最良寛解評価とした。セントラルレビューによる寛解評価と、施設評価の寛解評価結果を比較した。

MLFS 率は、MLFS 解析対象集団を対象とし、各カテゴリーについて MLFS に到達した被験者数及び割合（%）を算出した。

HSCT 実施率は、治療期終了後に HSCT を実施した被験者数及び割合（%）を算出した。また、Kaplan-Meier 法を用いて HSCT 実施を開始日とした OS の分布を推定し、中央値とその 90%信頼区間を示した。

（3） 海外第 II 相試験（204 試験）

有効性解析対象集団は、ランダム化後、治験薬を 1 回以上投与され、有効性評価を実施した被験者集団とした。無形成評価集団は、有効性解析対象集団のうち Day 14 又は Day 21 の骨髄検査を実施した被験者集団、治療反応性評価集団は、有効性解析対象集団のうちベースライン以降に寛解評価を実施した被験者集団とした。有効性評価は、ランダム化後 1 年間のデータを解析した。ランダム化時、標準リスク（60～69 歳の細胞遺伝学的異常が 3 つ未満の *de novo* AML）又は高リスク（二次性 AML、70～75 歳の AML 又は細胞遺伝学的異常が 3 つ以上の AML）に層別化した。7+3 療法群に割り付け後、NS-87 群にクロスオーバーされた被験者について、クロスオーバーまでの有効性データは、7+3 療法群の有効性データとして解析した。クロスオーバー後の有効性データは、OS を除き、NS-87 群として集計しなかった。また、感度分析はランダム化集団、無形成評価集団及び治療反応性評価集団で実施した。

1） 主要評価項目

寛解導入療法終了時点での CR 率を治療群ごとに評価し、片側 Fisher の直接確率検定を用いて、NS-87 群と 7+3 療法群を比較した。

2） 副次評価項目

寛解持続期間は、CR 又は CRi 到達日から再発又は死亡した日のいずれか早い日までの期間とし、記述統計量を算出した。

EFS は、ランダム化されてから、ベースライン後に疾患持続が確認された日（ただしクロスオーバー前まで）、あるいは CR 到達後に再発した日又は死亡した日のいずれか早い日までの期間とし、Kaplan-Meier 法を用いて、各治療群を比較した。HSCT を実施した被験者は、移植前処置療法の開始日までの期間、最終観察日までに疾患持続又は再発が認められない被験者は、その時点で打ち切りとした。

1 年生存率は Kaplan-Meier 法を用いて、各治療群を比較した。最終観察日に生存していた被験者は、その時点で打ち切りとした。

無形成率及び HSCT 実施率は治療群ごとに評価した。HSCT 実施率は、少なくとも寛解導入療法 1 サイクルを受けた後に HSCT を実施した被験者数を評価した。

（4） 海外第 II 相試験（205 試験）

有効性解析対象集団は、ランダム化後、治験薬を 1 回以上投与された被験者集団とした。被験者は、EPI スコア（良好、中間、不良）及び年齢（60 歳以下、61 歳以上）で層別化した。

1） 主要評価項目

1 年生存率は、ランダム化から 1 年で生存している被験者数を各治療群の総被験者数で除して、群ごとに評価し、両側 Fisher の直接確率検定を用いて NS-87 群と救援療法群を比較した。生存日数は Log rank 検定を用いて群間で比較した。さらに、Kaplan-Meier 法を用いて、各治療群を比較した。感度分析はランダム化集団で実施した。

2） 副次評価項目

寛解率は治療期中に CR 又は CRi に到達した被験者の割合、寛解持続期間は CR 又は CRi 到達日から再発又は死亡した日のいずれか早い日までの期間とし、それぞれ評価した。

EFS は、ランダム化されてから、疾患持続、再発、治験実施計画書に規定されていない化学療法の実施、又は死亡のいずれか早い日までの期間とし、Kaplan-Meier 法を用いて、各治療群を比較した。HSCT を実施した被験者は、移植前処置療法の開始日までの期間とし、1 年生存した被験者は、最終観察日で打ち切りとした。

無形成率及び HSCT 実施率は治療群ごとに評価した。HSCT 実施率は、少なくとも寛解導入療法 1 サイクルを受けた後に HSCT を実施した被験者数を評価した。

（5） 海外第 I 相試験（1201 試験）

治験薬を 1 回以上投与された被験者集団を安全性解析対象集団とし、安全性解析対象集団を有効性評価に用いた。

AML を対象とした単回サイクル投与における全寛解率は、CR、CRp 又は CRi に到達した被験者数を評価可能な登録被験者数で除して算出した。

（6） 海外第 I/II 相試験（1421 試験）

有効性解析対象集団は、有効性評価期の適格基準をみたし、RP2D（135 units/m^2）の NS-87 を 1 回以上投与したのち、1 サイクル終了時に評価のための十分な追跡調査期間があった又は治療不成功と判断された被験者集団とした。

1） 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、1 サイクルに NS-87、2 サイクルに FLAG が投与された後の CR 又は CRp の被験者の割合とした。CR 又は CRp の被験者の割合は、Jung and Kim 法を用いて推定した。90%信頼区間は、Koyama and Chen 法を用いて算出した。

2） 副次評価項目

副次評価項目の CR、CRp 又は CRi の被験者の割合は、主要有効性評価項目と同様に Jung and Kim 法を用い、NS-87 を 1 サイクル投与した後に推定した。90%信頼区間は、Koyama and Chen 法を用いて算出した。

3） 探索的評価項目

OS は Kaplan-Meier 法を用いて中央値を算出した。また、Responder（CR、CRp 又は CRi に到達した被験者）と Non-responder（到達しなかった被験者）で比較を行った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 海外第 III 相試験（301 試験、資料番号 5.3.5.1-1、評価資料）

60～75 歳の未治療の高リスク AML（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）患者を対象に、NS-87 群と 7+3 療法群を比較したときの有効性及び安全性をランダム化、オープンラベル、並行群間比較で検討した。

ランダム化され治験薬を割り当てられた 309 例（NS-87 群：153 例、7+3 療法群：156 例）を主要解析対象集団（ITT 集団）とした。MLFS 解析対象集団は 245 例（NS-87 群：126 例、7+3 療法群：119 例）、ITT-HSCT 解析対象集団（追跡期間 5 年終了時点）は 92 例（NS-87 群 53 例、7+3 療法群 39 例）であった。

ITT 集団におけるベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は、群間で類似していた。年齢中央値は 68.0 歳、男性は 61%、ECOG PS スコアはほとんどの被験者で 0 又は 1 であった。試験開始時の AML の分類は、MDS の既往歴がある AML［低メチル化薬（HMA）治療歴あり］患者が 34%、MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML 患者が 25%、t-AML 患者が 20%で多かった。

主要評価項目である OS について、死亡例が 236 例に達した段階での OS 中央値は、NS-87 群で 9.56 ヵ月、7+3 療法群で 5.95 ヵ月（図 2.7.3.2.1-1）、ハザード比（95%信頼区間）は 0.69（0.52～0.90）で、7+3 療法群に対する NS-87 群の優越性が検証された（片側 P=0.003、層別 Log rank 検定）（表 2.7.3.2.1-1）。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 NS-87 群 7.75 ヵ月、7+3 療法群 5.55 ヵ月であり、NS-87 群で OS の延長が認められたが、ハザード比（95%信頼区間）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 年終了時点における OS 中央値は、NS-87 群で 9.33 ヵ月、7+3 療法群で 5.95 ヵ月（図 2.7.3.2.1-2）、ハザード比（95%信頼区間）は 0.70（0.55～0.91）であり、NS-87 群では 7+3 療法群よりも OS の有意な延長が認められた。

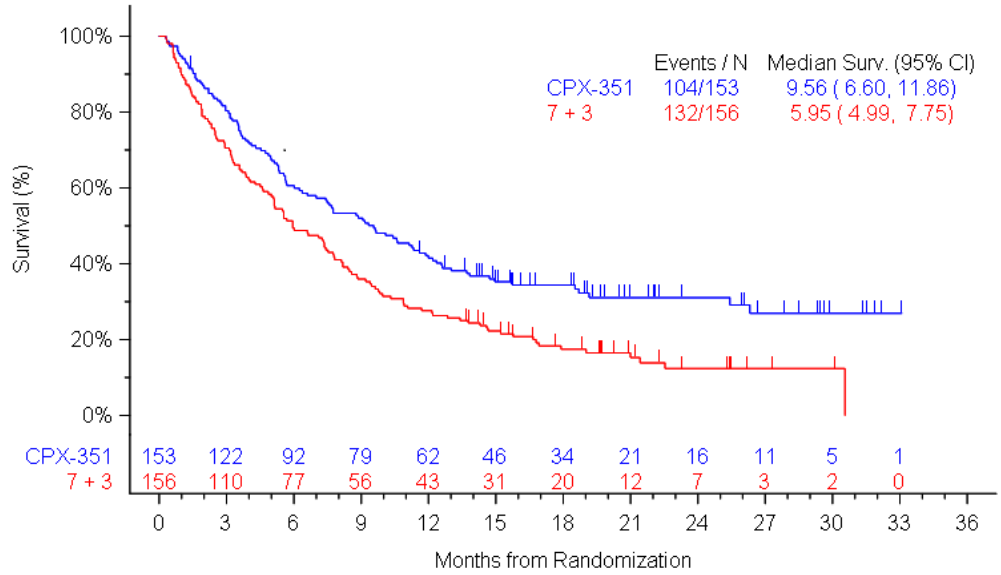


図 2.7.3.2.1-1 301 試験の主要評価項目：OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

CPX-351：NS-87 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］

表 2.7.3.2.1-1 301 試験の主要評価項目：全生存期間中央値（ITT 集団）

	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=156)
生存例数 n(%)	49 (32.0)	24 (15.4)
生存期間中央値（95%信頼区間）（ヵ月）	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)	
片側 P 値 [a]	0.003	

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。
a：層別 Log rank 検定

［5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1 を引用］

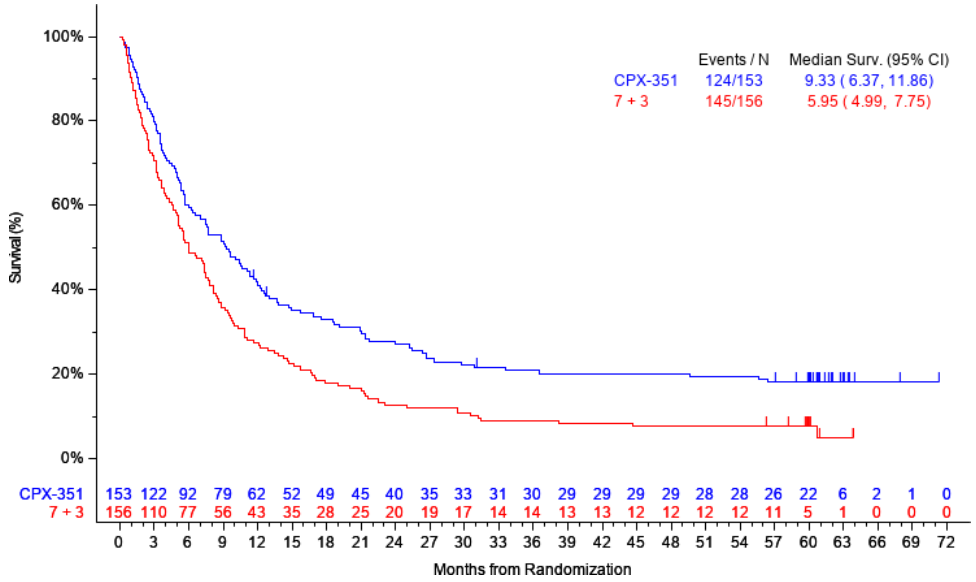


図 2.7.3.2.1-2 301 試験の主要評価項目：OS の Kaplan-Meier 曲線
（追跡期間 5 年終了まで）（ITT 集団）

CPX-351：NS-87 群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 CSR Addendum Figure 1 を引用］

副次評価項目のうち、寛解導入療法終了時点の CR 率は NS-87 群 37.3%、7+3 療法群 25.6%であり、NS-87 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、NS-87 群 47.7%、7+3 療法群 33.3%と NS-87 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）。最良寛解率は寛解導入療法終了時点の寛解率と一致していた。

CR+CRi 例の寛解持続期間の中央値は、NS-87 群 6.93 ヵ月、7+3 療法群 6.11 ヵ月で、ハザード比（95%信頼区間）は 0.77（0.47～1.26）であり、NS-87 群と 7+3 療法群と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）。

EFS 中央値は NS-87 群 2.53 ヵ月、7+3 療法群 1.31 ヵ月、ハザード比（95%信頼区間）は 0.74（0.58～0.96）で、NS-87 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）。

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（ITT-HSCT 解析対象集団）は、NS-87 群 52 例（34.0%）、7+3 療法群 39 例（25.0%）であり、NS-87 群で 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 実施時点を起点とした時の OS 中央値は NS-87 群では未達、7+3 療法群で 10.25 ヵ月、ハザード比（95%信頼区間）は 0.46（0.24～0.89）であり、NS-87 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、NS-87 群では未達、7+3 療法群で 10.25 ヵ月（図 2.7.3.2.1-3）、ハザード比（95%信頼区間）は 0.51（0.28～0.90）であり、同様に良好な成績が得られた。

MLFS 解析対象集団における MLFS 率は、NS-87 群 69.0%、7+3 療法群 55.5%であり、NS-87 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）。

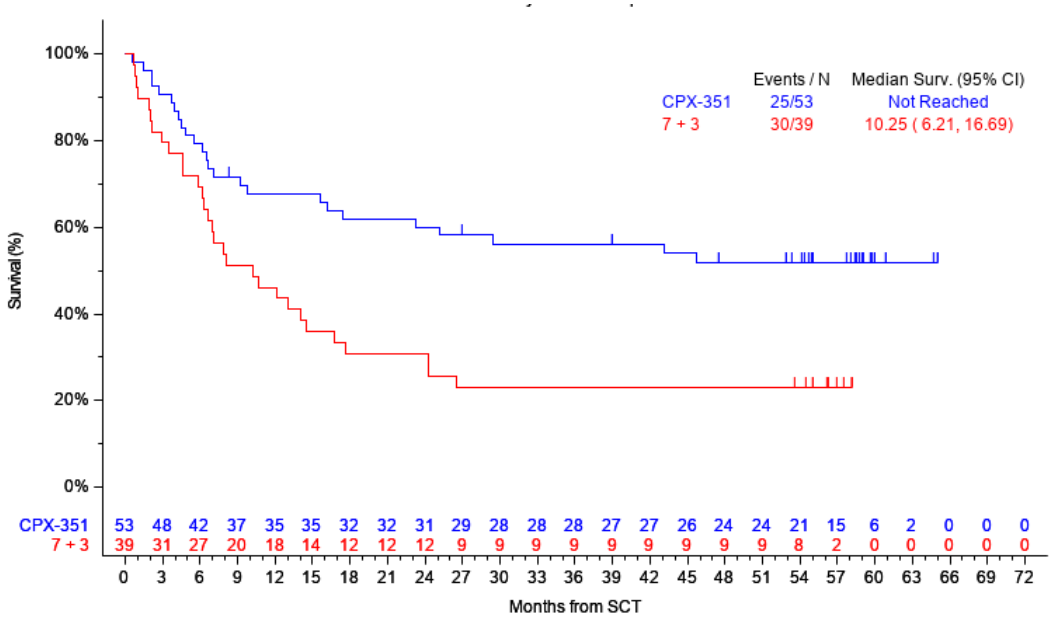


図 2.7.3.2.1-3 301 試験の副次評価項目：HSCT 実施時点を起点とした OS の Kaplan-Meier 曲線（追跡期間 5 年終了まで）（ITT-HSCT 解析対象集団）

CPX-351：NS-87 群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 CSR Addendum Figure 2 を引用］

2.7.3.2.2 国内第 I/II 相試験（P1-2 試験、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

60～75 歳の未治療の高リスク AML（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）患者を対象に、第 I 相では NS-87 の PK、忍容性及び安全性を、第 II 相では NS-87 の有効性をオープンラベルで検討した。

治験薬が投与された全被験者 47 例（第 I 相パート：6 例、第 II 相パート：41 例）を安全性解析対象集団とし、そのうち、セントラルレビューにより対象外疾患と診断された 7 例を除外した 40 例（第 I 相パート：5 例、第 II 相パート：35 例）を FAS とした。有効性評価のための主要な解析対象集団は第 II 相パートの FAS とし、本 2.7.3 項では第 II 相パートの結果を示した。MLFS 解析対象集団は 38 例（第 I 相パート：5 例、第 II 相パート：33 例）であった。

第 II 相パートの FAS におけるベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性について、年齢中央値は 69.0 歳、男性は 65.7%であった。AML の分類は、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴なし） 68.6%、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴あり） 14.3%、MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML 8.6%、t-AML 5.7%及び CMML の既往歴がある AML 2.9%であった。

主要評価項目である寛解導入療法期間中の寛解（CR+CRi）率は 60.0%（21/35 例）であった。到達の割合の点推定（90%信頼区間）は 60.0%（44.7%～74.0%）で、90%信頼区間の下限値 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。

表 2.7.3.2.2-1　P1-2 試験の主要評価項目：寛解（CR+CRi）率（有効性解析対象集団）

	第 I 相パート (N=5)	第 II 相パート (N=35)	全体 (N=40)
CR+CRi			
到達　n(%)	4 (80.0)	21 (60.0)	25 (62.5)
到達の割合の点推定（90%信頼区間）(%)	－	60.0 (44.7, 74.0)	－
未達　n(%)	1 (20.0)	14 (40.0)	15 (37.5)
血液学的寛解評価　n(%)			
完全寛解（CR）	4 (80.0)	14 (40.0)	18 (45.0)
血球数の回復が不完全な完全寛解（CRi）	0 (0.0)	7 (20.0)	7 (17.5)
疾患持続	1 (20.0)	10 (28.6)	11 (27.5)
骨髄不全の死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原因不明の死亡	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)
再発	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
評価不能	0 (0.0)	3 (8.6)	3 (7.5)

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.1.1-1 を引用］

副次評価項目のうち、OS 中央値（90%信頼区間）は、8.58（6.77～13.28）ヵ月、1 年生存率（90%信頼区間）は 36.58（20.12～53.21）%であった。HSCT の移植前処置開始時点（移植前処置の実施が不明の場合は HSCT 実施時点）で打ち切りとした感度分析を行ったところ、OS 中央値（90%信頼区間）は 10.72（6.71～未達）ヵ月、1 年生存率（90%信頼区間）は 48.84（25.63～68.58）%であった。

EFS 中央値（90%信頼区間）は、4.67（2.04～6.05）ヵ月であった。HSCT の移植前処置開始時点（移植前処置の実施が不明の場合は HSCT 実施時点）で打ち切りとした感度分析において、EFS 中央値（90%信頼区間）は、4.47（2.04～7.04）ヵ月であった。

寛解持続期間の中央値（90%信頼区間）は 8.88（3.91～12.13）ヵ月であった。

治療期中の最良寛解率は、寛解導入療法期間中の寛解率（表 2.7.3.2.2-1）と同じであり、地固め療法中に最良寛解評価が変動した被験者はいなかった。

治療期終了後の HSCT 実施率は 31.4%（11/35 例）で、HSCT 実施日を起点とした OS 中央値（90%信頼区間）は 2.79（1.78～10.03）ヵ月であった。

MLFS 解析対象集団における MLFS 率は 75.8%（25/33 例）であった。

2.7.3.2.3 海外第 II 相試験（204 試験、資料番号 5.3.5.1-2、評価資料）

60～75 歳の未治療 AML 患者を対象に、NS-87 群と 7+3 療法群を比較したときの有効性及び安全性をランダム化、オープンラベル、並行群間比較で検討した。

127 例の被験者をランダム化後、治験薬を 1 回以上投与された 126 例（NS-87 群：85 例、7+3 療法群：41 例）を安全性解析対象集団とし、そのうち有効性評価を実施した 125 例（NS-87 群：84 例、7+3 療法群：41 例）を有効性解析対象集団とした。無形成評価集団は 119 例（NS-87 群：81 例、7+3 療法群：38 例）、治療反応性評価集団は 119 例（NS-87 群：82 例、7+3 療法群：37 例）であった。

安全性解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は群間で類似しており、平均年齢（標準偏差）は 67.9（4.69）歳、男性は 61.9%であった。試験開始時の AML の分類は、群間で類似しており、いずれの群も *de novo* AML 患者が多かった（NS-87 群：65.9%、7+3 療法群：63.4%）。

有効性解析対象集団において、主要評価項目である CR 率は、NS-87 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（P=0.5745、片側 Fisher の直接確率検定）（表 2.7.3.2.3-1）。感度分析として、ランダム化集団、無形成評価集団及び治療反応性評価集団のそれぞれにおいて、CR 率を評価したが、いずれも主解析と同様の結果であった。

表 2.7.3.2.3-1 204 試験の主要評価項目：CR 率（有効性解析対象集団）

	NS-87 (N=84)	7+3 療法 (N=41)
CR		
n (%)	41 (48.8)	20 (48.8)
95%信頼区間	37.7, 60.0	32.9, 64.9
P 値（片側 Fisher の直接確率検定）	0.5745	
P 値（片側 Pearson の χ^2 検定）	0.4988	

寛解導入療法中に CR となった被験者のみ解析した。

［5.3.5.1-2 Table 12 を引用］

副次評価項目のうち、寛解持続期間の中央値（最小値、最大値）は、NS-87 群で 275（40、730）日、7+3 療法群で 235（36、703）日であり、寛解持続期間は両群で同程度であった。

ランダム化から 1 年時点の EFS 中央値は NS-87 群 161 日、7+3 療法群 55 日、ハザード比（95%信頼区間）は 0.70（0.5～1.1）であり、7+3 療法群に比べて、NS-87 群で延長する傾向が認められた（P=0.0971、Log rank 検定）。

また、追跡調査期間が短かったことから、いずれの群も 1 年時点の OS 中央値は未達であった。NS-87 群と 7+3 療法群のハザード比（95%信頼区間）は 0.89（0.5～1.6）であり、1 年生存率は NS-87 群 53.6%（45/84 例）、7+3 療法群 56.1%（23/41 例）であった。ただし、7+3 療法群の 1 年生存率には、7+3 療法群から NS-87 群へクロスオーバーとなった被験者 24%（10/41 例）の有効性解析データを含むため、交絡する可能性に注意する必要がある。

また、サブグループ別では、二次性 AML 患者での 1 年時点の OS 中央値は、NS-87 群 326 日、7+3 療法群 185 日であった。

無形成率は、NS-87 群 71.4%（60/84 例）、7+3 療法群 41.5%（17/41 例）と NS-87 群で多く、寛解導入療法 1 サイクル 14 日目に、無形成が確認された被験者の割合も 7+3 療法群に比べて、NS-87 群で多かった（NS-87 群：65.5%、7+3 療法群：36.6%）。

HSCT 実施率は、NS-87 群 15.5%（13/84 例）、7+3 療法群 24.4%（10/41 例）であった。CR となった被験者のうち、HSCT を実施した被験者の割合は群間で同程度であった（NS-87 群：24.4%、7+3 療法群：20.0%）。

事後解析における CRi 率は、NS-87 群 17.9%（15/84 例）、7+3 療法群 2.4%（1/41 例）であり、NS-87 群の方が 7+3 療法群よりも有意に高かった（P=0.0108、片側 Fisher の直接確率検定）。また、CR+CRi 率は、NS-87 群 66.7%（56/84 例）、7+3 療法群 51.2%（21/41 例）であり、7+3 療法群に比べ、NS-87 群で CR+CRi 率が高い傾向が認められた（P=0.0712、片側 Fisher の直接確率検定）。

サブグループ別の CR+CRi 率は、二次性 AML 集団で NS-87 群 51.7%（15/29 例）、7+3 療法群 26.7%（4/15 例）、予後不良の細胞遺伝学的異常を有する集団（予後不良集団）で NS-87 群 77.3%（17/22 例）、7+3 療法群 38.5%（5/13 例）であり、二次性 AML 集団及び予後不良集団において、CR+CRi 率は 7+3 療法群に比べ、NS-87 群で高い傾向が認められた（二次性 AML：P=0.1013、予後不良：P=0.0268、片側 Fisher の直接確率検定）。

2.7.3.2.4 海外第 II 相試験（205 試験、資料番号 5.3.5.1-3、評価資料）

18～65 歳の初回再発 AML 患者を対象に、NS-87 群と救援療法群を比較したときの有効性及び安全性をランダム化、オープンラベル、並行群間比較で検討した。

126 例の被験者をランダム化後、治験薬を 1 回以上投与された 125 例（NS-87 群：81 例、救援療法群：44 例）を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とした。

有効性解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性は群間で類似しており、平均年齢（標準偏差）は 50.2（11.57）歳、男性は 45.6%であった。試験開始時の AML の分類は、群間で類似しており、いずれの群も *de novo* AML 患者が多かった（NS-87 群：87.7%、救援療法群：93.2%）。

主要評価項目である 1 年生存率は、NS-87 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）（表 2.7.3.2.4-1）。感度分析として、ランダム化集団において 1 年生存率を評価したが、同様の結果であった。

表 2.7.3.2.4-1　205 試験の主要評価項目：1 年生存率（有効性解析対象集団）

		NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	P 値
イベント	n	52	32	
死亡	n (%)	52 (64.2)	32 (72.7)	0.4256[a]
生存	n (%)	29 (35.8)	12 (27.3)	
生存期間（日）	平均値（標準偏差）	241.94 (15.498)	206.78 (20.120)	0.1929[b]
	最小値、最大値	12.0, 398.0+	12.0, 388.0+	
	25 パーセンタイル（95%信頼区間）	124.00 (67.0, 163.0)	81.00 (39.0, 128.0)	
	中央値（95%信頼区間）	259.00 (178.0, 336.0)	191.00 (105.0, 284.0)	
	75 パーセンタイル（95%信頼区間）	389.00 (389.0, NC)	371.00 (278.0, NC)	
	ハザード比（95%信頼区間）	0.75 (0.5, 1.2)		
範囲（日）				
死亡	最小値、最大値	12.0, 389.0	12.0, 371.0	
生存	最小値、最大値	350.0+, 398.0+	51.0+, 388.0+	

NC=Not Calculable、+：打ち切り時点
a：両側Fisherの直接確率検定
b：Log rank検定

［5.3.5.1-3 Table 15、Table 14.2.1.1 を改変］

副次評価項目のうち、OS 中央値（95%信頼区間）は、NS-87 群 259（178～336）日、救援療法群 191（105～284）日、ハザード比（95%信頼区間）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）。

CR 率は NS-87 群 37.0%、救援療法群 31.8%、CRi 率は NS-87 群 12.3%、救援療法群 9.1%、CR+CRi 率は NS-87 群 49.4%、救援療法群 40.9%であり、いずれにおいても群間で有意差は認められなかった（CR：P=0.6953、CRi：P=0.7687、CR+CRi：P=0.4531、両側 Fisher の直接確率検定）。寛解持続期間の中央値（最小値、最大値）は、NS-87 群で 301（35、345）日、救援療法群で 259（47、354）日であった。

ランダム化から 1 年時点の EFS 中央値（95%信頼区間）は、NS-87 群 75（43～128）日、救援療法群 43（24～70）日で、ハザード比（95%信頼区間）は 0.67（0.4～1.0）であり、救援療法に比べ、NS-87 群で延長する傾向が認められた（P=0.0557、Log rank 検定）。

無形成率は、NS-87 群 76.5%（62/81 例）、救援療法群 54.5%（24/44 例）であり、NS-87 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、NS-87 群 75.3%（61/81 例）、救援療法群 52.3%（23/44 例）であり、NS-87 群の方が高かった。

HSCT 実施率は、NS-87 群 46.9%（38/81 例）、救援療法群 47.7%（21/44 例）であった。

2.7.3.2.5 海外第 I 相試験（1201 試験、資料番号 5.3.5.2-2、評価資料）

小児及び若年成人（用量探索期：1～21 歳、維持期：1～30 歳）の再発又は難治性造血器腫瘍（AML、ALL 及びアグレッシブリンパ腫）患者を対象に、NS-87 の推奨用量、毒性、忍容性及び PK をオープンラベル、用量漸増、医師主導、pilot 試験で検討した。

NS-87 を 1 回以上投与した全被験者 27 例を安全性解析対象集団とし、有効性評価にも用いた。

安全性解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性について、平均年齢（標準偏差）は 6.7（5.90）歳、年齢の範囲は 1～19 歳で、約半数は 2～11 歳であった。男性は 48.1%であり、被験者の 77.8%で Karnofsky 又は Lansky の PS スコアは 90 以上であった。登録された 27 例のうち 23 例は AML 患者、4 例は ALL 患者で、アグレッシブリンパ腫の患者はいなかった。

NS-87 単回サイクル投与後、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、CR 到達 3 例（16.7%）、CRi 到達 3 例（16.7%）で、全寛解率（CR+CRp+CRi）は 33.3%（6 例）であった（表 2.7.3.2.5-1）。AML 患者のうち、134 units/m^2 群 5 例では、CR 到達が 2 例（40.0%）で、CRi 到達例は認められなかった（全寛解率 40.0%）。

表 2.7.3.2.5-1 1201 試験の有効性評価項目：全寛解率（CR+CRp+CRi）（安全性解析対象集団）

	用量探索期		維持期	NS-87	
	NS-87 100 units/m^2	NS-87 134 units/m^2	NS-87 100 units/m^2	100 units/m^2 合計	全 NS-87
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AML	N=1	N=5	N=17	N=18	N=23
CR	0	2 (40.0)	3 (17.6)	3 (16.7)	5 (21.7)
CRp	0	0	0	0	0
CRi	0	0	3 (17.6)	3 (16.7)	3 (13.0)
全寛解率[a]（CR+CRp+CRi）	0	2 (40.0)	6 (35.3)	6 (33.3)	8 (34.8)

a：評価不能の 2 例を含む被験者数に対する割合

［5.3.5.2-2 Table 14.2.2 を引用］

2.7.3.2.6 海外第 I/II 相試験（1421 試験、資料番号 5.3.5.2-3、評価資料）

1～21 歳の再発又は難治性 AML 患者を対象に、NS-87 の第 2 期（有効性評価期）での推奨用量（RP2D）及び毒性の検討、並びに 1 サイクルに NS-87、2 サイクルに FLAG を投与した際の有効性を、オープンラベルで検討した。

1 回以上 AraC 髄腔内投与又は NS-87 静脈内投与された全被験者 38 例（用量探索期：6 例、有効性評価期：32 例）を安全性解析対象集団とした。そのうち、追跡調査期間が不十分で 1 サイクル終了時の疾患評価が不可能であった有効性評価期の 1 例を除いた 37 例（用量探索期：6 例、有効性評価期：31 例）を有効性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性について、年齢の中央値（最小値、最大値）は 11（1、21）歳で、44.7%が 2～11 歳であった。男性は 47.4%で、被験者の多く（78.9%）は ECOG PS が 0 であった。

有効性解析対象集団において、主要評価項目である、NS-87（1 サイクル）を投与後、FLAG 療法（2 サイクル）を実施したときの全寛解率（CR+CRp）は、67.6%（25/37 例）であった（表 2.7.3.2.6-1）。また、Jung and Kim 法を用いて推定した全寛解率（CR+CRp）は 68%で、Koyama and Chen 法により算出した 90%信頼区間は 53%～78%（P＜0.001）であった。

副次評価項目の最良寛解率（CR+CRp+CRi）は 81.1%（30/37 例）で、1 サイクル後に 56.8%（21/37 例）、2 サイクル後に 24.3%（9/37 例）の被験者が CR、CRp 又は CRi に到達した。Jung and Kim 法を用いて推定した最良寛解率（CR+CRp+CRi）は 81%で、Koyama and Chen 法により算出した 90%信頼区間は 67%～89%（P＜0.001）であった。Responder（CR+CRp+CRi 到達例）の 20.0%（6/30 例）は予後が良好とされる inv(16); t(8;21)の染色体異常を有する被験者であった。

また、探索的に OS を評価した。解析時点で生存していた 26 例（70.3%）における Kaplan-Meier 法による OS 中央値は、32.5 ヵ月と推定された。Responder 23 例（62.2%）における OS 中央値は 32.5 ヵ月、Non-responder 3 例（8.1%）における OS 中央値は 10.1 ヵ月と推定された。

表 2.7.3.2.6-1 1421 試験の主要評価項目：全寛解率（CR+CRp）（有効性解析対象集団）

	全体 （N=37） n (%)	推定寛解率 [a] (90%信頼区間)[b]	P 値 [b]	推定寛解率 [a] (80%信頼区間)[b]
全寛解率（CR＋CRp）	25 (67.6)	0.68 (0.53, 0.78)	< 0.001	0.68 (0.56, 0.76)
CR	20 (54.1)	0.59 (0.40, 0.70)	0.047	0.59 (0.43, 0.66)
CRp	5 (13.5)	－	－	－
CRi	5 (13.5)	－	－	－

a：Jung and Kim 法を用いて推定

b：Koyama and Chen のアプローチを用いて算出

［5.3.5.2-3 Table 7 を引用］

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

成人対象臨床試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.1-1 に示す。

301 試験では、ランダム化した 309 例中、304 例（NS-87 群：153 例、7+3 療法群：151 例）に治験薬を投与した。治療期を完了した割合は NS-87 群で 14%（22/153 例）であり、7+3 療法群の 6.4%（10/156 例）よりも高かった。治療期に中止した割合は、NS-87 群で 86%（131/153 例）、7+3 療法群で 94%（146/156 例）であった。寛解到達後 HSCT の実施を目的として試験を中止した割合は、NS-87 群で 24%（37/153 例）であり、7+3 療法群 13%（21/156 例）の 2 倍近く高かった。治療期の中止理由としては治療無効が多くを占め、無効例の割合は NS-87 群で 32%（49/153 例）であり、7+3 療法群 45%（70/156 例）の方が高かった。

P1-2 試験の第 II 相パートでは、組み入れられた 56 例中、41 例に治験薬を投与した。41 例のうち、カットオフ時点で 10 例が治療期を完了、2 例が治療期継続中で、29 例（70.7%）が治療期を中止した。主な中止理由は、後治療（HSCT を含む）の開始 8 例、寛解導入療法終了後の疾患持続 6 例、有害事象発現 5 例であった。

204 試験では、ランダム化した 127 例中、126 例（NS-87 群：85 例、7+3 療法群：41 例）に治験薬を投与した。7+3 療法実施後、クロスオーバー判定基準に該当し、NS-87 を投与された被験者は 10 例であった。治療を完了した割合は、NS-87 群 41.9%（36/86 例）、7+3 療法群 43.9%（18/41 例）であった。治療期に中止した割合は、NS-87 群 57.0%（49/86 例）、7+3 療法群 56.1%（23/41 例）であり、治療期の中止理由として、いずれの群でも疾患進行又は治療無効（NS-87 群：26.7%、7+3 療法群：12.2%）及び治験責任医師又は治験依頼者の判断（16.3%、19.5%）が大部分を占めた。

205 試験では、ランダム化した 126 例中、125 例（NS-87 群：81 例、救援療法群：44 例）に治験薬を投与した。治療期を完了した割合は、NS-87 群 45.7%（37/81 例）、救援療法群 44.4%（20/45 例）であり、両群で同程度であった。治療期の主な中止理由は、いずれの群も疾患進行又は治療無効であった（NS-87 群 33.3%、救援療法群 40.0%）。また、HSCT のために治療期を中止した割合は両群で同程度であった（NS-87 群 7.4%、救援療法群 8.9%）。

いずれの試験も、疾患進行/治療無効、HSCT 又は治験責任医師等の判断による中止が多かった。

表 2.7.3.3.1.1-1 成人対象臨床試験の被験者の内訳

	301 試験		P1-2 試験（第 II 相）	204 試験		205 試験	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	NS-87	7+3 療法	NS-87	救援療法
ランダム化例数	153	156	－	86	41	81	45
投与例数	153 (100)	151 (97)	41	85 (98.8)	41 (100.0)	81 (100.0)	44 (97.8)
投与完了例数	22 (14)	10 (6.4)	10 (24.4)	36 (41.9)	18 (43.9)	37 (45.7)	20 (44.4)
投与継続	－	－	2 (4.9)	－	－	－	－
投与中止例数	131 (86)	141 (90)	29 (70.7)	49 (57.0)	23 (56.1)	44 (54.3)	24 (53.3)
疾患進行/治療無効	49 (32)	70 (45)	6 (14.6)	23 (26.7)	5 (12.2)	27 (33.3)	18 (40.0)
HSCT	37 (24)	21 (13)	8 (19.5)[a]	2 (2.3)	3 (7.3)	6 (7.4)	4 (8.9)
治験責任医師等の判断	6 (3.9)	6 (3.8)	3 (7.3)	14 (16.3)	8 (19.5)	6 (7.4)	2 (4.4)

n(%)

a：HSCT 以外の後治療を含む

［5.3.5.1-1 CSR Addendum Table 2、5.3.5.2-1 表 10.1-1、5.3.5.1-2 Table 14.1.1/Table 14.1.2.3、5.3.5.1-3 Table 11 を改変］

小児及び若年成人対象臨床試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.1-2 に示す。

1201 試験では、用量探索期の 9 例全例で単回サイクル投与が完了した。維持期では、18 例中 1 例が疾患進行のため 3 回の投与後に中止した。

1421 試験では、用量探索期の 6 例うち 4 例（66.7%）が予定された治療を完了し、2 例（33.3%）は治療不成功及び医師判断（各 1 例）により試験を中止した。有効性評価期では、32 例中 21 例（65.6%）が治療を完了し、11 例（34.4%）は、医師判断（9 例）及び治療不成功（2 例）により試験を中止した。

表 2.7.3.3.1.1-2 小児及び若年成人対象臨床試験の被験者の内訳

	1201 試験			1421 試験	
	用量探索期		維持期	用量探索期	有効性評価期
	NS-87 100 units/m^2	NS-87 134 units/m^2	NS-87 100 units/m^2	NS-87 135 units/m^2	NS-87 135 units/m^2
投与例数	4	5	18	6	32
投与完了例数	4 (100)	5 (100)	17 (94.4)	4 (66.7)	21 (65.6)
投与中止例数	0	0	1 (5.6)	2 (33.3)	11 (34.4)
疾患進行/治療不成功	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	2 (6.3)
治験責任医師の判断	0	0	0	1 (16.7)	9 (28.1)

n(%)

［5.3.5.2-2 Table 14.1.1、5.3.5.2-3 Table 14.1.1 を改変］

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

成人対象臨床試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示す。

301 試験、P1-2 試験及び 204 試験では、いずれも未治療 AML を対象とした。特に 301 試験及び P1-2 試験では、204 試験の事後解析結果（2.7.3.2.3 項参照）を踏まえ、高リスク AML を対象としており、このうち MDS の既往歴がある AML の登録が最も多かった。年齢中央値はいずれの試験においても 60 代後半（301 試験：68.0 歳、P1-2 試験：69.0 歳、204 試験：68.0 歳）で、男性が女性よりも多く（61%、65.7%、61.9%）、被験者の大半が ECOG PS 0～1 であった（88%、97.1%、84.1%）。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分類において、予後不良の割合が 50%を超えていた。

205 試験は、初回再発 AML を対象とした。年齢中央値は 52.0 歳、女性が 54.4%で男性よりも多く、ECOG PS 0～1 が 92.8%であった。

表 2.7.3.3.1.2-1　成人対象臨床試験に組み込まれた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性

	301 試験		P1-2 試験（第 II 相）	204 試験		205 試験	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	NS-87	7+3 療法	NS-87	救援療法
N	153	156	35	85	41	81	44
性別　n (%)							
男性	94 (61)	96 (62)	23 (65.7)	53 (62.4)	25 (61.0)	38 (46.9)	19 (43.2)
女性	59 (39)	60 (38)	12 (34.3)	32 (37.6)	16 (39.0)	43 (53.1)	25 (56.8)
年齢（歳）							
平均値（標準偏差）	67.8 (4.19)	67.7 (4.10)	68.4 (4.2)	67.8 (4.63)	68.2 (4.88)	49.4 (11.57)	51.8 (11.54)
中央値（最小値、最大値）	68.0 (60, 75)	68.0 (60, 75)	69.0 (60, 75)	68 (60, 77)	68 (61, 77)	52.0 (20, 66)	55.5 (20, 65)
人種　n (%)							
インディアン又はアラスカ先住民	1 (0.7)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア人	6 (3.9)	2 (1.3)	35 (100.0)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (4.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (4.6)	6 (3.8)	0	5 (5.9)	2 (4.9)	8 (9.9)	6 (13.6)
白人	128 (84)	139 (89)	0	79 (92.9)	39 (95.1)	71 (87.7)	36 (81.8)
その他	11 (7.2)	8 (5.1)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
複数人種	0 (0.0)	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重（kg）							
平均値（標準偏差）	81.9 (17.37)	83.5 (16.63)	58.9 (8.2)	81.34 (19.788)	82.54 (20.908)	80.52 (18.629)	80.72 (23.082)
中央値	82.0	82.7	58.4	80.0	80.2	78.00	79.65
体表面積（BSA）（m^2）							
平均値（標準偏差）	2.0 (0.25)	2.0 (0.23)	1.6 (0.1)	1.942 (0.2805)	1.962 (0.2795)	1.939 (0.2620)	1.935 (0.3023)
中央値	2.0	2.0	1.7	1.90	1.97	1.910	1.945
診断からの経過時間（ヵ月）							
平均値（標準偏差）	—	—	—	0.3 (0.29)	0.3 (0.23)	15.07 (14.358)	13.40 (10.068)
中央値	—	—	—	0	0	11.71	10.18
AML 分類　n (%)							
de novo	41 (27)[a]	37 (24)[a]	3 (8.6)[a]	56 (65.9)	26 (63.4)	71 (87.7)	41 (93.2)
二次性	112 (73)	119 (76)	32 (91.4)	29 (34.1)	15 (36.6)	10 (12.3)	3 (6.8)
t-AML	30 (20)	33 (21)	2 (5.7)	—	—	—	—
MDS 既往 AML　HMA 治療歴有	50 (33)	55 (35)	5 (14.3)	—	—	—	—
MDS 既往 AML　HMA 治療歴無	21 (14)	19 (12)	24 (68.6)	—	—	—	—
CMML 既往 AML	11 (7.2)	12 (7.7)	1 (2.9)	—	—	—	—

表 2.7.3.3.1.2-1　成人対象臨床試験に組み込まれた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

	301 試験		P1-2 試験（第 II 相）	204 試験		205 試験	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	NS-87	7+3 療法	NS-87	救援療法
N	153	156	35	85	41	81	44
細胞遺伝学的リスク分類[b]　n(%)							
予後良好	7 (4.9)[c]	5 (3.4)[c]	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	9 (11.1)	6 (13.6)
予後中間	64 (45)[c]	58 (40)[c]	16 (45.7)	54 (69.2)	26 (66.7)	16 (19.8)	9 (20.5)
予後不良	72 (50)[c]	83 (57)[c]	19 (54.3)	23 (29.5)	13 (33.3)	56 (69.1)	29 (65.9)
ECOG PS　n (%)							
0	37 (24)	45 (29)	19 (54.3)	22 (25.9)	12 (29.3)	34 (42.5)	13 (29.5)
1	101 (66)	89 (57)	15 (42.9)	48 (56.5)	24 (58.5)	42 (52.5)	27 (61.4)
2	15 (9.8)	22 (14)	1 (2.9)	15 (17.6)	5 (12.2)	4 (5.0)	4 (9.1)

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　安全性解析対象集団、205 試験　有効性解析対象集団

a：MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML

b：301 試験、P1-2 試験、204 試験では、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインに従って染色体異常の分類により定義した。
205 試験では、初回 CR からの無再発期間、ベースライン時の細胞遺伝学的異常、初回再発時の年齢及び再発前の HSCT の実施について、それぞれスコア化し、合計スコア（EPI スコア）に応じて層別化した。

c：NS-87 群　N=143、7+3 群　N=146

［5.3.5.1-1 Table 6/Table 14.1.2.1/Table 14.1.4、5.3.5.2-1 表 14.1-11、
5.3.5.1-2 Table 14.1.3/Table 14.1.4.1/Table 14.1.4.2、5.3.5.1-3 Table 12/Table 13/Table 14.1.4.2 を改変］

小児及び若年成人対象臨床試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.2-2 に示す。

1201 試験及び 1421 試験の年齢中央値は、それぞれ 5.0 歳、11.0 歳であった。被験者の大半が白人であり（77.8%、68.4%）、男性よりも女性の方がわずかに多かった（51.9%、52.6%）。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（85.2%、100%）、1201 試験では ALL の被験者も 4 例組み入れられた。1201 試験では被験者の 77.8%で Karnofsky 又は Lansky の PS スコアが 90 以上、1421 試験では被験者の 78.9%で ECOG PS が 0 であった。

表 2.7.3.3.1.2-2 小児及び若年成人対象臨床試験に組み込まれた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性

	1201 試験			1421 試験
	NS-87 100 units/m^2	NS-87 134 units/m^2	NS-87 全体	NS-87 135 units/m^2
N	22	5	27	38
性別 n (%)				
男性	10 (45.5)	3 (60.0)	13 (48.1)	18 (47.4)
女性	12 (54.5)	2 (40.0)	14 (51.9)	20 (52.6)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	6.3 (5.61)	8.4 (7.50)	6.7 (5.90)	10.6 (6.42)
中央値	4.5	5.0	5.0	11.0
最小値、最大値	1, 19	2, 17	1, 19	1, 21
人種 n (%)				
インディアン又はアラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (7.4)	4 (10.5)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
白人	18 (81.8)	3 (60.0)	21 (77.8)	26 (68.4)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
不明	2 (9.1)	2 (40.0)	4 (14.8)	4 (10.5)
体重 中央値（kg）	17.4	23.2	18.0	41.85
BSA 中央値（m^2）	0.7	0.9	0.7	1.150
疾患分類 n (%)				
AML	18 (81.8)	5 (100)	23 (85.2)	38 (100)
ALL	4 (18.2)	0	4 (14.8)	0
PS（Karnofsky 及び Lansky スコア） n (%)				
100	6 (27.3)	2 (40.0)	8 (29.6)	－
90	10 (45.5)	3 (60.0)	13 (48.1)	－
80	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (7.4)	－
70	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (3.7)	－
60	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (3.7)	－
50	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (7.4)	－
ECOG PS n (%)				
0	－	－	－	30 (78.9)
1	－	－	－	7 (18.4)
2	－	－	－	1 (2.6)

解析対象集団：1201 試験及び 1421 試験 安全性解析対象集団

［5.3.5.2-2 Table 4、5.3.5.2-3 Table 3/Table 4 を改変］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 OS

成人対象臨床試験［301 試験（ITT 集団）、P1-2 試験（第 II 相パート、FAS）、204 試験（有効性解析対象集団）及び 205 試験（有効性解析対象集団）］における OS を表 2.7.3.3.2.1-1 に示す。

301 試験における、死亡例が 236 例に達した段階での OS 中央値は、NS-87 群 9.56 ヵ月、7+3 療法群 5.95 ヵ月、ハザード比（95%信頼区間）は 0.69（0.52～0.90）であり、NS-87 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）。また、追跡期間 5 年終了までの OS 中央値は、NS-87 群 9.33 ヵ月、7+3 療法群 5.95 ヵ月、ハザード比（95%信頼区間）は 0.70（0.55～0.91）で、NS-87 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%信頼区間）は 8.58（6.77～13.28）ヵ月であり、1 年生存率（90%信頼区間）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 NS-87 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（図 2.7.6.5.4.2-2 参照）。1 年生存率は NS-87 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 NS-87 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、事後解析による部分集団解析において、二次性 AML の OS 中央値は NS-87 群で 12.1 ヵ月、7+3 療法群で 6.1 ヵ月であり、NS-87 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）[1)]。

205 試験における 1 年生存率は、NS-87 群 35.8%（29/81 例）、救援療法群 27.3%（12/44 例）であり、NS-87 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%信頼区間）は、NS-87 群 259（178～336）日、救援療法群 191（105～284）日、ハザード比（95%信頼区間）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）。

表 2.7.3.3.2.1-1 成人対象臨床試験の OS の比較

	301 試験		P1-2 試験（第 II 相）	204 試験 [a]		205 試験 [a]	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	NS-87	7+3 療法	NS-87	救援療法
N	153	156	35	84	41	81	44
生存例数 n(%)	49 (32.0)	24 (15.4)	18 (51.4)	45 (53.6)	23 (56.1)	29 (35.8)	12 (27.3)
OS 中央値	9.56 ヵ月	5.95 ヵ月	8.58 ヵ月	未達	未達	259 日	191 日
（信頼区間 [b]）	(6.60, 11.86)	(4.99, 7.75)	(6.77, 13.28)			(178, 336)	(105, 284)
ハザード比	0.69		－	0.89		0.75	
（信頼区間 [b]）	(0.52, 0.90)		－	(0.5, 1.6)		(0.5～1.2)	
P 値	0.003[c]		－	－		0.1929[d]	

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：追跡期間はランダム化から 1 年

b：301 試験、204 試験及び 205 試験では 95%信頼区間、P1-2 試験では 90%信頼区間を示した

c：層別 Log rank 検定による片側 P 値

d：Log rank 検定

［5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1、5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.1-1、
5.3.5.1-2 Table 14.2.2.2、5.3.5.1-3 Table 15/Table 14.2.1.1 を改変］

また､小児及び若年成人患者を対象とした 1421 試験では､解析時点で生存していた 26 例（70.3%）における Kaplan-Meier 法による OS 中央値は、32.5 ヵ月と推定された。Responder 23 例（62.2%）における OS 中央値は 32.5 ヵ月、Non-responder 3 例（8.1%）における OS 中央値は 10.1 ヵ月と推定された。

2.7.3.3.2.2 寛解率

成人対象臨床試験［301 試験（ITT 集団）、P1-2 試験（第 II 相パート、FAS）、204 試験（有効性解析対象集団）及び 205 試験（有効性解析対象集団）］における寛解率を表 2.7.3.3.2.2-1 に示す。

301 試験における CR 率は NS-87 群 37.3%、7+3 療法群 25.6%であり、NS-87 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、NS-87 群 47.7%、7+3 療法群 33.3%と NS-87 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）。

P1-2 試験（第 II 相パート）における CR 率は 40%（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%信頼区間）は 60.0%（44.7%～74.0%）で、90%信頼区間の下限値 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 NS-87 群と比較して同等以上であった。

204 試験における CR 率は、NS-87 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（P=0.5745、片側 Fisher の直接確率検定）。CR+CRi 率及び CRi 率は事後解析により評価しており、CRi 率は、NS-87 群 17.9%（15/84 例）、7+3 療法群 2.4%（1/41 例）であり、NS-87 群の方が 7+3 療法群よりも有意に高かった（P=0.0108、片側 Fisher の直接確率検定）。また、CR+CRi 率は、NS-87 群 66.7%（56/84 例）、7+3 療法群 51.2%（21/41 例）であり、7+3 療法群に比べ、NS-87 群で CR+CRi 率が高い傾向が認められた（P=0.0712、片側 Fisher の直接確率検定）。特に二次性 AML 集団及び予後不良集団で、CR+CRi 率は 7+3 療法群に比べ、NS-87 群で高い傾向を示した（二次性 AML：P=0.1013、予後不良：P=0.0268、片側 Fisher の直接確率検定）。

205 試験における CR 率は NS-87 群 37.0%、救援療法群 31.8%、CRi 率は NS-87 群 12.3%、救援療法群 9.1%、CR+CRi 率は NS-87 群 49.4%、救援療法群 40.9%であり、いずれにおいても群間で有意差は認められなかった（CR：P=0.6953、CRi：P=0.7687、CR+CRi：P=0.4531、両側 Fisher の直接確率検定）。

表 2.7.3.3.2.2-1 成人対象臨床試験の寛解率の比較

	301 試験		P1-2 試験（第 II 相）	204 試験		205 試験	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	NS-87	7+3 療法	NS-87	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%信頼区間	－	－	－	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%信頼区間	－	－	－	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%信頼区間	－	－	－	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(%)
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%信頼区間）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%信頼区間）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］

小児及び若年成人対象臨床試験［1201 試験（安全性解析対象集団）及び 1421 試験（有効性解析対象集団）］における寛解率を表 2.7.3.3.2.2-2 に示す。

1201 試験において、NS-87 単回サイクル投与後、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、CR 到達 3 例（16.7%）、CRi 到達 3 例（16.7%）で、全寛解率（CR+CRp+CRi）は 33.3%（6 例）であった。AML 患者のうち、134 units/m^2 群 5 例では、CR 到達が 2 例（40.0%）で、CRi 到達例は認められなかった（全寛解率 40.0%）。

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%信頼区間（P 値）は 61%～85%（P＜0.001）であった。

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。

表 2.7.3.3.2.2-2 小児及び若年成人対象臨床試験の寛解率の比較

	1201 試験		1421 試験	
	NS-87 100 units/m^2 合計	NS-87 134 units/m^2	NS-87 135 units/m^2 （1 サイクル目）	FLAG （2 サイクル目）
N	18[a]	5[a]	37	27
CR n(%)	3 (16.7)	2 (40.0)	14 (37.8)	13 (48.1)
CRp n(%)	0	0	2 (5.4)	7 (25.9)
CRi n(%)	3 (16.7)	0	12 (32.4)	2 (7.4)
全寛解率 n(%)	6 (33.3)[b]	2 (40.0)[b]	28 (75.7)[c]	－
推定寛解率[d]	－	－	0.76	－
(90%信頼区間)[e]			(0.61, 0.85)	
P 値[e]	－	－	＜0.001	－

解析対象集団：1201 試験 安全性解析対象集団、1421 試験 有効性解析対象集団
a：AML 患者
b：評価不能の 2 例を含む被験者数に対する割合（CR+CRp+CRi）を算出
c：CR+CRp+CRi の割合を算出
d：Jung and Kim 法を用いて推定
e：Koyama and Chen のアプローチを用いて算出

［5.3.5.2-2 Table 9、5.3.5.2-3 Table 8 を改変］

2.7.3.3.2.3 最良寛解率

301 試験（ITT 集団）、P1-2 試験（第 II 相パート、FAS）及び 1421 試験（有効性解析対象集団）における最良寛解率を表 2.7.3.3.2.3-1 に示す。

301 試験における治療後の最良寛解率は、寛解導入療法後の寛解率と一致していた（CR+CRi 率：NS-87 群 47.7%、7+3 療法群 33.3%）。

P1-2 試験（第 II 相パート）においても、301 試験と同様に治療期中の最良寛解率は、寛解導入療法期間中の寛解率と一致していた（CR+CRi 率：60.0%）。

1421 試験における最良寛解率（CR+CRp+CRi）は 81.1%（30/37 例）で、1 サイクル後に 56.8%（21/37 例）、2 サイクル後に 24.3%（9/37 例）の被験者が CR、CRp 又は CRi に到達した。

表 2.7.3.3.2.3-1 301 試験、P1-2 試験及び 1421 試験の最良寛解率の比較

	301 試験		P1-2 試験 （第 II 相）	1421 試験	
	NS-87 100 units/m^2	7+3 療法	NS-87 100 units/m^2	NS-87 135 units/m^2 （1 サイクル目）	FLAG （2 サイクル目）
N	153	156	35	37	
最良寛解率 n(%)	73 (47.7)[a]	52 (33.3)[a]	21 (60.0)[a]	21 (56.8)[b]	9 (24.3)[b]

解析対象集団：301 試験 ITT 集団、P1-2 試験（第 II 相パート） FAS、1421 試験 有効性解析対象集団
a：CR+CRi の割合を算出
b：CR+CRp+CRi の割合を算出

［5.3.5.1-1 Table 14.2.1.3、5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.4-1、5.3.5.2-3 Table 7 を改変］

2.7.3.3.2.4 寛解持続期間

成人対象臨床試験［301 試験（ITT 集団）、P1-2 試験（第 II 相パート、FAS）、204 試験（有効性解析対象集団）及び 205 試験（有効性解析対象集団）］における寛解持続期間を表 2.7.3.3.2.4-1 に示す。

301 試験における寛解持続期間の中央値は、NS-87 群 6.93 ヵ月、7+3 療法群 6.11 ヵ月で、ハザード比（95%信頼区間）は 0.77（0.47～1.26）であり、NS-87 群と 7+3 療法群と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）における寛解持続期間の中央値（90%信頼区間）は、8.88（3.91～12.13）ヵ月であった。

204 試験における寛解持続期間の中央値（最小値、最大値）は、NS-87 群で 275（40、730）日、7+3 療法群で 235（36、703）日であり、寛解持続期間は両群で同程度であった。

205 試験における寛解持続期間の中央値（最小値、最大値）は、NS-87 群で 301（35、345）日、救援療法群で 259（47、354）日であり、寛解持続期間は両群で同程度であった。

試験間で NS-87 の寛解持続期間の中央値に大きな差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.4-1 成人対象臨床試験の寛解持続期間の比較

	301 試験		P1-2 試験（第 II 相）	204 試験		205 試験	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	NS-87	7+3 療法	NS-87	救援療法
N	153	156	35	84	41	81	44
寛解持続期間 中央値	6.93 ヵ月	6.11 ヵ月	8.88 ヵ月	275 日	235 日	301 日	259 日

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

［5.3.5.1-1 Table 14.2.1.2、5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.3-1、5.3.5.1-2 Table 16、5.3.5.1-3 Table 16 を改変］

2.7.3.3.2.5 EFS

成人対象臨床試験［301 試験（ITT 集団）、P1-2 試験（第 II 相パート、FAS）、204 試験（有効性解析対象集団）及び 205 試験（有効性解析対象集団）］における EFS を表 2.7.3.3.2.5-1 に示す。

301 試験における EFS 中央値は NS-87 群 2.53 ヵ月、7+3 療法群 1.31 ヵ月、ハザード比（95%信頼区間）は 0.74（0.58～0.96）で、NS-87 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%信頼区間）は、4.67（2.04～6.05）ヵ月であり、301 試験の NS-87 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 NS-87 群 161 日、7+3 療法群 55 日、ハザード比（95%信頼区間）は 0.70（0.5～1.1）であり、7+3 療法群に比べて、NS-87 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%信頼区間）は、NS-87 群 75（43～128）日、救援療法群 43（24～70）日で、ハザード比（95%信頼区間）は 0.67（0.4～1.0）であり、救援療法に比べ、NS-87 群で延長する傾向が認められた（P=0.0557、Log rank 検定）。

表 2.7.3.3.2.5-1 成人対象臨床試験の EFS の比較

	301 試験		P1-2 試験（第 II 相）	204 試験 [a]		205 試験 [a]	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	NS-87	7+3 療法	NS-87	救援療法
N	153	156	35	84	41	81	44
EFS 中央値（信頼区間 [b]）	2.53 ヵ月 (2.07, 4.99)	1.31 ヵ月 (1.08, 1.64)	4.67 ヵ月 (2.04, 6.05)	161 日	55 日	75 日 (43, 128)	43 日 (24, 70)
ハザード比（信頼区間 [b]）	0.74 (0.58, 0.96)		—	0.70 (0.5, 1.1)		0.67 (0.4, 1.0)	
P 値	0.011[c]		—	0.0971[d]		0.0557[d]	

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：追跡期間はランダム化から 1 年

b：301 試験、204 試験及び 205 試験では 95%信頼区間、P1-2 試験では 90%信頼区間を示した

c：層別 Log rank 検定による片側 P 値

d：Log rank 検定

［5.3.5.1-1 Table 14.2.1.2、5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.2-1、5.3.5.1-2 Table 14.2.2.1、5.3.5.1-3 Table 18 を改変］

2.7.3.3.2.6　MLFS 率及び無形成率

301 試験（MLFS 解析対象集団）及び P1-2 試験（第 II 相パート、MLFS 解析対象集団）における MLFS 率を表 2.7.3.3.2.6-1 に示す。

301 試験における MLFS 率は、NS-87 群 69.0%、7+3 療法群 55.5%であり、NS-87 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 NS-87 群と比較して同等以上であった。

表 2.7.3.3.2.6-1 301 試験及び P1-2 試験の MLFS 率の比較

	301 試験		P1-2 試験（第 II 相）
	NS-87	7+3 療法	NS-87
N	126	119	33
MLFS 率　n(%)	87 (69.0)	66 (55.5)	25 (75.8)
オッズ比	1.78		—
（95%信頼区間）	(1.05, 3.03)		—
P 値	0.017[a]		—

解析対象集団：301 試験　MLFS 解析対象集団、P1-2 試験（第 II 相パート）　MLFS 解析対象集団

a：年齢と AML タイプによって層別化された Mantel-Haenszel 検定に基づく片側 P 値

［5.3.5.1-1 Table 10、5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.5-1 を改変］

204 試験（有効性解析対象集団）及び 205 試験（有効性解析対象集団）における無形成率を表 2.7.3.3.2.6-2 に示す。

204 試験における無形成率は、NS-87 群 71.4%（60/84 例）、7+3 療法群 41.5%（17/41 例）であり、NS-87 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、NS-87 群 65.5%（55/84 例）、7+3 療法群 36.6%（15/41）であり、NS-87 群の方が高かった。

205 試験における無形成率は、NS-87 群 76.5%（62/81 例）、救援療法群 54.5%（24/44 例）であり、NS-87 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、NS-87 群 75.3%（61/81 例）、救援療法群 52.3%（23/44 例）であり、NS-87 群の方が高かった。

表 2.7.3.3.2.6-2 204 試験及び 205 試験の無形成率の比較

	204 試験		205 試験	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	救援療法
N	84	41	81	44
治療期間の無形成率 n(%)	60 (71.4)	17 (41.5)	62 (76.5)	24 (54.5)
寛解導入療法 1 サイクル Day 14 までの無形成率 n(%)	55 (65.5)	15 (36.6)	61 (75.3)	23 (52.3)

［5.3.5.1-2 Table 17、5.3.5.1-3 Table 14.2.4 を改変］

2.7.3.3.2.7 HSCT 実施率

成人対象臨床試験［301 試験（ITT 集団）、P1-2 試験（第 II 相パート、FAS）、204 試験（有効性解析対象集団）及び 205 試験（有効性解析対象集団）］における HSCT 実施率を表 2.7.3.3.2.7-1 に示す。

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、NS-87 群 52 例（34.0%）、7+3 療法群 39 例（25.0%）であり、NS-87 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。

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 NS-87 群と比較して同程度であった。

204 試験における HSCT 実施率は、NS-87 群 15.5%（13/84 例）、7+3 療法群 24.4%（10/41 例）であった。

205 試験における HSCT 実施率は、NS-87 群 46.9%（38/81 例）、救援療法群 47.7%（21/44 例）であった。

表 2.7.3.3.2.7-1 成人対象臨床試験の HSCT 実施率の比較

	301 試験		P1-2 試験（第 II 相）	204 試験		205 試験	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	NS-87	7+3 療法	NS-87	救援療法
N	153	156	35	84	41	81	44
HSCT 実施率 n(%)	52 (34.0)	39 (25.0)	11 (31.4)	13 (15.5)	10 (24.4)	38 (46.9)	21 (47.7)

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

［5.3.5.1-1 Table 14.2.1.3、5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.6-1、5.3.5.1-2 Table 18、5.3.5.1-3 Table 14.2.4 を改変］

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 人種

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）に、P1-2 試験で得られたデータを追加し、NS-87 の PK パラメータの個体間変動に人種が寄与するか否かを共変量解析により確認した結果、人種は AraC 及び DNR のいずれの PK パラメータに対しても、有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.4.8 項参照）。また、P1-2 試験の被験者 6 例と 206 試験及び 301 試験の被験者 156 例について NS-87 100 units/m^2 を投与した時の Day1 及び Day5 の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}48hr}$、C_{max} 及び C_{48hr}）を算出し、比較した結果、いずれの PK パラメータに対しても日本人患者と外国人患者で統計学的な有意差は認められなかった（2.7.2.3.6.3 項参照）。

301 試験及び P1-2 試験の有効性に関する比較は 2.7.3.3.2 項に示した。外国人成人患者と日本人成人患者を比較したときの OS 及び寛解率に大きな差は認められなかった。

以上より、NS-87 100 units/m^2 を投与した際に、日本人と外国人で同程度の曝露量と臨床成績が得られることが予測されることから、人種による影響は極めて低いと考えられる。

2.7.3.3.3.2 年齢

（1） 臨床試験における成人 AML 及び小児及び若年成人 AML での有効性

301 試験における年齢別（60～69 歳/70～75 歳）の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.2-1 及び図 2.7.3.3.3.2-2 に、OS、寛解率、MLFS 率及び HSCT 実施率を表 2.7.3.3.3.2-1 に示す。

60～69 歳の被験者の OS 中央値は NS-87 群で 9.63 ヵ月、7+3 療法群で 6.87 ヵ月、ハザード比（95%信頼区間）は 0.68（0.49～0.95）、70～75 歳の被験者の OS 中央値は NS-87 群で 8.87 ヵ月、7+3 療法群で 5.62 ヵ月、ハザード比（95%信頼区間）は 0.55（0.36～0.84）であり、両年齢カテゴリーともに NS-87 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、NS-87 群で 39.6%（38/96 例）、7+3 群で 26.5%（27/102 例）、70～75 歳では NS-87 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 NS-87 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 NS-87 群で高かった。

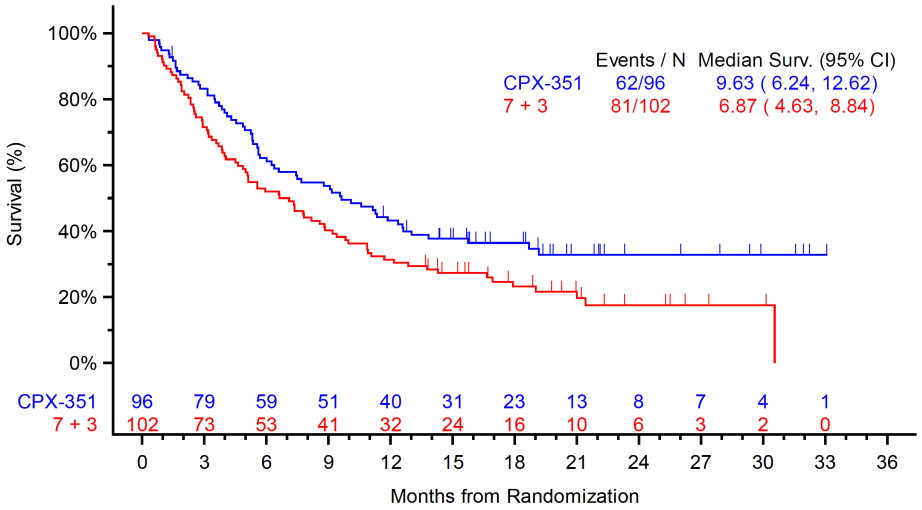


図 2.7.3.3.3.2-1 301 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線（60～69 歳）（ITT 集団）

CPX-351：NS-87 群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.2.2.1 を引用］

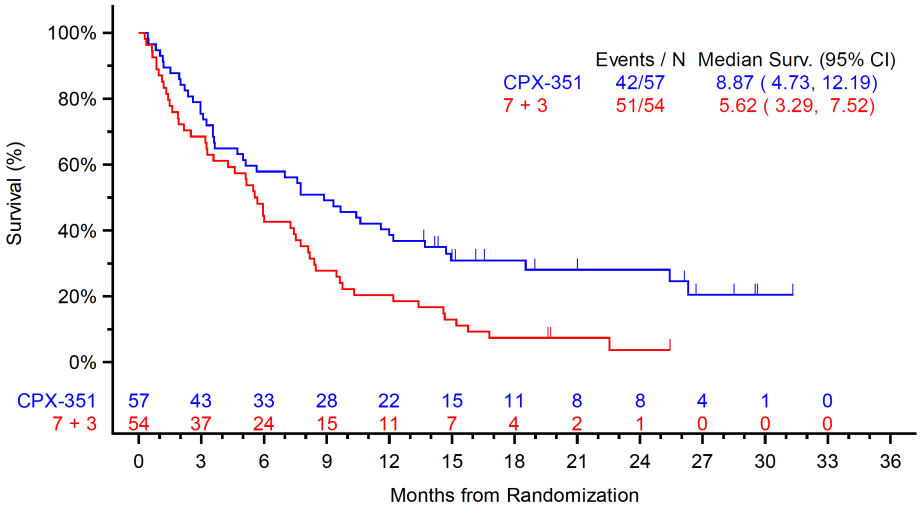


図 2.7.3.3.3.2-2 301 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線（70～75 歳）（ITT 集団）

CPX-351：NS-87 群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.2.2.2 を引用］

表 2.7.3.3.3.2-1 301 試験における年齢別の有効性（ITT 集団）

	60～69 歳		70～75 歳	
	NS-87 N=96	7+3 療法 N=102	NS-87 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%信頼区間）	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%信頼区間）	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%信頼区間）	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%信頼区間）	1.25 (0.70, 2.25)		3.12 (1.12, 8.72)	

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（第 II 相パート）における年齢別（60～69 歳/70～75 歳）の OS、寛解率、MLFS 率及び HSCT 実施率を表 2.7.3.3.3.2-2 に示す。

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。

表 2.7.3.3.3.2-2 P1-2 試験（第 II 相パート）における年齢別の有効性（FAS）

	60～69 歳	70～75 歳
OS N	19	16
中央値（ヵ月）	8.25	10.72
（90%信頼区間）	(6.77, 13.28)	(6.58, NA)
寛解率 N	19	16
CR+CRi n(%)	12 (63.2)	9 (56.3)
CR n(%)	8 (42.1)	6 (37.5)
CRi n(%)	4 (21.1)	3 (18.8)
MLFS 率[a] N	19	14
到達率 n(%)	14 (73.7)	11 (78.6)
HSCT 実施率 N	19	16
実施率 n(%)	10 (52.6)	1 (6.3)

NA：解析不能（未達）

a：MLFS 解析対象集団

［5.3.5.2-1 表 11.2.2.8-2、表 11.2.2.8-1、表 11.2.2.8-3、表 11.2.2.8-4 を改変］

204 試験における 60～69 歳の被験者の CR 率は、NS-87 群で 50.0%（25/50 例）、7+3 群で 50.0%（13/26 例）、70～75 歳では NS-87 群で 47.1%（16/34 例）、7+3 群で 46.7%（7/15 例）であった。事後解析による 60～69 歳の被験者の CR+CRi 率は、NS-87 群で 68.0%（34/50 例）、7+3 群で 53.8%（14/26 例）、70～75 歳では NS-87 群で 64.7%（22/34 例）、7+3 群で 46.7%（7/15 例）であり、両年齢カテゴリーともに NS-87 群で良好な結果が得られた。また、1 年時点の 60～69 歳の EFS 中央値は、NS-87 群で 163.0 日、7+3 群で 58.0 日（P=0.0568、Log rank 検定）、70～75 歳では NS-87 群で 157.5 日、7+3 群で 42.0 日であり（P=0.7750、Log rank 検定）、両年齢カテゴリーともに NS-87 群で延長傾向が認められた。

205 試験における 18～65 歳の被験者の 1 年生存率は、NS-87 群 35.8%（29/81 例）、救援療法群 27.3%（12/44 例）であり、NS-87 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、小児及び若年成人患者を対象とした 1201 試験及び 1421 試験においても、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（表 2.7.3.3.2.2-2 参照）。

以上より、試験間で対象疾患や評価項目等の違いはあるものの、小児から高齢者まで幅広い年齢層の被験者で NS-87 の一貫した有効性が示されたことから、年齢による影響は少ないと考えられる。

（2） E-R 解析による小児高リスク AML 患者での有効性

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 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（5.3.4.2-4 参照）。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（2.7.2.3.7.2 項参照）。

2.7.3.3.3.3　高リスク AML の分類別

301 試験における高リスク AML の分類別の OS、寛解率、MLFS 率及び HSCT 実施率を表 2.7.3.3.3.3-1 に示す。

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、NS-87 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、NS-87 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 NS-87 群が高かった。

HSCT 実施率も全ての分類において NS-87 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、NS-87 の有効性が認められた。

表 2.7.3.3.3.3-1　301 試験における高リスク AML の分類別の有効性（ITT 集団）

	CMML 既往 AML		MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML		MDS 既往 AML HMA 治療歴有		MDS 既往 AML HMA 治療歴無		t-AML	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	7+3 療法	NS-87	7+3 療法	NS-87	7+3 療法	NS-87	7+3 療法
OS　N	11	12	41	37	50	55	21	19	30	33
中央値（ヵ月）	9.33	2.28	10.09	7.36	5.65	7.43	15.74	5.13	12.17	5.95
ハザード比（95%信頼区間）	0.37 (0.14, 0.95)		0.71 (0.42, 1.20)		0.98 (0.64, 1.51)		0.46 (0.21, 0.97)		0.48 (0.26, 0.86)	
寛解率　N	11	12	41	37	50	55	21	19	30	33
CR　n(%)	2 (18.2)	3 (25.0)	19 (46.3)	10 (27.0)	13 (26.0)	10 (18.2)	12 (57.1)	7 (36.8)	11 (36.7)	10 (30.3)
オッズ比（95%信頼区間）	0.67 (0.09, 4.99)		2.33 (0.90, 6.03)		1.58 (0.62, 4.02)		2.29 (0.64, 8.15)		1.33 (0.47, 3.81)	
CRi　n(%)	2 (18.2)	0 (0)	4 (9.8)	2 (5.4)	5 (10.0)	8 (14.5)	2 (9.5)	0 (0)	3 (10.0)	2 (6.1)
MLFS 率[a]　N	9	8	35	31	41	45	19	14	22	21
到達率　n(%)	5 (55.6)	3 (37.5)	23 (65.7)	14 (45.2)	28 (68.3)	26 (57.8)	14 (73.7)	11 (78.6)	17 (77.3)	12 (57.1)
オッズ比（95%信頼区間）	2.08 (0.30, 14.55)		2.33 (0.86, 6.29)		1.57 (0.65, 3.81)		0.76 (0.15, 3.92)		2.55 (0.68, 9.54)	
HSCT 実施率　N	11	12	41	37	50	55	21	19	30	33
実施率　n(%)	3 (27.3)	0 (0)	17 (41.5)	11 (29.7)	14 (28.0)	14 (25.5)	7 (33.3)	5 (26.3)	11 (36.7)	9 (27.3)
オッズ比（95%信頼区間）	―		1.67 (0.65, 4.28)		1.14 (0.48, 2.71)		1.40 (0.36, 5.49)		1.54 (0.53, 4.49)	

a：MLFS 解析対象集団

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

P1-2 試験（第 II 相パート）における高リスク AML の分類別の OS、寛解率、MLFS 率及び HSCT 実施率を表 2.7.3.3.3.3-2 に示す。

AML の分類別の OS 中央値は、MDS の既往歴がある AML（HMA 治療歴なし）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）で 6.77 ヵ月、MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML で 8.58 ヵ月、CMML の既往歴がある AML 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。

表 2.7.3.3.3.3-2 P1-2 試験（第 II 相パート）における
高リスク AML の分類別の有効性（FAS）

	CMML 既往 AML	MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML	MDS 既往 AML HMA 治療歴有	MDS 既往 AML HMA 治療歴無	t-AML
OS N	1	3	5	24	2
中央値（ヵ月）	9.40	8.58	6.77	10.72	NA
（90%信頼区間）	(NA, NA)	(3.16, 8.58)	(0.59, NA)	(6.71, NA)	(4.54, NA)
寛解率 N	1	3	5	24	2
CR+CRi n(%)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	15 (62.5)	2 (100.0)
CR n(%)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (20.0)	9 (37.5)	2 (100.0)
CRi n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	6 (25.0)	0 (0.0)
MLFS 率[a] N	1	3	5	22	2
到達率 n(%)	0 (0.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	18 (81.8)	2 (100.0)
HSCT 実施率 N	1	3	5	24	2
実施率 n(%)	1 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	7 (29.2)	2 (100.0)

NA：解析不能（未達）
a：MLFS 解析対象集団

［5.3.5.2-1 表 11.2.2.8-2、表 11.2.2.8-1、表 11.2.2.8-3、表 11.2.2.8-4 を改変］

2.7.3.3.3.4 染色体異常リスク別

301 試験における染色体異常リスク別の OS、寛解率、MLFS 率及び HSCT 実施率を表 2.7.3.3.3.4-1 に示す。予後良好群の OS 中央値は、NS-87 群 19.15 ヵ月、7+3 療法群 9.95 ヵ月、予後中間群の OS 中央値は、NS-87 群 12.58 ヵ月、7+3 療法群 7.62 ヵ月、予後不良群の OS 中央値は、NS-87 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、NS-87 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、NS-87 群では 7+3 療法群と比べて良好な傾向が認められた。

表 2.7.3.3.3.4-1 301 試験における染色体異常リスク別の有効性（ITT 集団）

	予後良好群		予後中間群		予後不良群	
	NS-87	7+3 療法	NS-87	7+3 療法	NS-87	7+3 療法
OS N	7	5	64	58	72	83
中央値（ヵ月）	19.15	9.95	12.58	7.62	6.60	5.16
（90%信頼区間）	(0.82, NA)	(3.22, NA)	(7.75, NA)	(5.09, 12.19)	(4.96, 10.41)	(3.19, 7.33)
寛解率 N	7	5	64	58	72	83
CR+CRi n(%)	6 (85.7)	5 (100.0)	33 (51.6)	25 (43.1)	31 (43.1)	18 (21.7)
CR n(%)	6 (85.7)	4 (80.0)	24 (37.5)	17 (29.3)	25 (34.7)	15 (18.1)
CRi n(%)	0 (0.0)	1 (20.0)	9 (14.1)	8 (13.8)	6 (8.3)	3 (3.6)
MLFS 率[a] N	7	4	55	46	56	62
到達率 n(%)	7 (100.0)	4 (100.0)	42 (76.4)	31 (67.4)	33 (58.9)	26 (41.9)
HSCT 実施率 N	7	5	64	58	72	83
実施率 n(%)	2 (28.6)	0 (0.0)	25 (39.1)	18 (31.0)	21 (29.2)	19 (22.9)

NCCN Guidelines 2014 ver. 2 に基づき分類、NA：解析不能（未達）
a：MLFS 解析対象集団

［5.3.5.3-1 Table 2.2-1、Table 2.2-2、Table 2.2-3、Table 2.2-4、Table 2.2-5、Table 2.2-6 を改変］

P1-2 試験における染色体異常リスク別の OS、寛解率、MLFS 率及び HSCT 実施率を表 2.7.3.3.3.4-2 に示す。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 NS-87 群と比較して同等以上であった。寛解率、MLFS 率、HSCT 実施率についても同様に、301 試験の NS-87 群と比較して同等以上であった。

表 2.7.3.3.3.4-2 P1-2 試験における染色体異常リスク別の有効性（FAS）

	予後中間群	予後不良群
OS N	17	23
中央値（ヵ月）	NA	7.43
（90%信頼区間）	(6.71, NA)	(6.38, 10.72)
寛解率 N	17	23
CR+CRi n(%)	11 (64.7)	14 (60.9)
CR n(%)	8 (47.1)	10 (43.5)
CRi n(%)	3 (17.6)	4 (17.4)
MLFS 率[a] N	15	23
到達率 n(%)	13 (86.7)	16 (69.6)
HSCT 実施率 N	17	23
実施率 n(%)	5 (29.4)	7 (30.4)

NCCN Guidelines 2019 ver. 1 に基づきセントラルレビューにより分類、
NA：解析不能（未達）
a：MLFS 解析対象集団

［5.3.5.3-1 Table 1.4、Table 1.5、Table 1.6、Table 1.7、Table 1.8、Table 1.9 を改変］

また、204 試験における予後良好群の被験者の CR 率は、NS-87 群で 100.0%（1/1 例）、7+3 群で 0.0%（0/0 例）、予後中間群では NS-87 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 NS-87 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、NS-87 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 NS-87 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 NS-87 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、NS-87 群では 7+3 療法群と比べて高い傾向を示した。

2.7.3.3.3.5 遺伝子変異別

301 試験における主な遺伝子変異別の OS、寛解率を表 2.7.3.3.3.5-1 に示す。FLT3 変異陽性 AML 患者の OS 中央値は、NS-87 群 10.25 ヵ月、7+3 療法群 4.60 ヵ月であり、NS-87 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、NS-87 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。

表 2.7.3.3.3.5-1 301 試験における遺伝子変異別の有効性（ITT 集団）

	FLT3 変異陽性		NPM1 変異陽性		CEBPA 変異陽性	
	NS-87 N=153	7+3 療法 N=156	NS-87 N=153	7+3 療法 N=156	NS-87 N=153	7+3 療法 N=156
変異陽性例数 n	22	21	13	12	12	5
生存例数 n	5	2	7	3	3	0
OS 中央値（ヵ月）	10.25	4.60	19.15	10.14	4.40	2.92
ハザード比（95%信頼区間）	0.76 (0.34, 1.66)		0.45 (0.12, 1.63)		0.56 (0.09, 3.59)	
CR n(%)	12 (54.5)	4 (19.0)	10 (76.9)	6 (50.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
オッズ比（95%信頼区間）	5.10 (1.29, 20.17)		3.33 (0.60, 18.54)		—[a]	
CR+CRi n(%)	15 (68.2)	5 (23.8)	12 (92.3)	7 (58.3)	4 (33.3)	1 (20.0)
オッズ比（95%信頼区間）	6.86 (1.78, 26.36)		8.57 (0.83, 89.04)		2.00 (0.16, 24.33)	

a：7+3 療法の CR 到達例が 0 例のため、算出できなかった。

［5.3.5.1-1 Table 14.2.3.27、14.2.3.28 を改変］

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

寛解導入療法 1 サイクルとして、本剤 100 units/m^2（AraC 100 mg/m^2 及び DNR 44 mg/m^2）を 1、3、5 日目に 90 分間点滴静注する。

寛解導入療法 2 サイクルとして、本剤 100 units/m^2（AraC 100 mg/m^2 及び DNR 44 mg/m^2）を 1、3 日目に 90 分間点滴静注する。

地固め療法として、本剤 65 units/m^2（AraC 65 mg/m^2 及び DNR 29 mg/m^2）を 1、3 日目に 90 分間点滴静注する。地固め療法は最大 2 サイクルとする。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠

（1） 海外高リスク AML 患者における推奨用法用量の設定根拠

造血器腫瘍患者を対象に実施した海外第 I 相臨床試験 CLTR0305-101（以下「101 試験」）において、本剤 3～134 units/m^2 を 1、3、5 日目に点滴静注して PK を検討した結果、本剤の投与量と曝露量は線形性を示し、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 1、3、5 日目に 1 日 1 回点滴静注と設定した。

1973 年以来、AML に対する標準的な寛解導入療法は、AraC（100～200 mg/m^2）の 7 日間持続点滴静注と DNR（40～60 mg/m^2）の 3 日間、1 日 1 回静脈内投与の併用療法（7+3 療法）であり、海外のガイドラインにおいても推奨レジメンの一つとされている [2)]。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 [3, 11)]、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 AraC で 40.4 hr、DNR で 31.5 hr（CLTR0310-206 試験）と長い（2.7.2.3.2 項参照）。本剤投与後、約 2 日は血漿中濃度を維持できることから、薬物動態データを参考に 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 1、3、5 日目の 3 回投与することとした。なお、寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法では、標準療法において 5+2 療法に減量されることを踏まえ、本剤を 1、3 日目の 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。

この用法用量「寛解導入療法 1 サイクルでは 100 units/m^2 を 1、3、5 日目に投与、寛解導入療法 2 サイクルでは 100 units/m^2 を 1 及び 3 日目に投与、地固め療法では 65 units/m^2 を 1、3 日目に投与（2 サイクルまで）」を用いて実施した高リスク AML 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（301 試験）において、OS 中央値は、NS-87 群 9.56 ヵ月、7+3 療法群 5.95 ヵ月であり、ハザード比（95%信頼区間）は 0.69（0.52～0.90）で NS-87 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）。また、CR+CRi 率は、NS-87 群で 47.7%、7+3 療法群で 33.3%であり、NS-87 群で有意に高かった（片側 P=0.008、層別 Mantel-Haenszel 検定）。さらに、HSCT を実施した被験者数は、NS-87 群で 52 例（34%）、7+3 療法群で 39 例（25%）であり、7+3 療法群と比べ NS-87 群で多くの被験者が HSCT に移行することができた。HSCT 実施例

において、HSCT 実施時を起点として解析したところ、OS 中央値は NS-87 群で未達、7+3 療法群で 10.25 ヵ月であり、NS-87 群で顕著な OS の延長が認められた［ハザード比（95%信頼区間）0.51（0.28～0.90）］。以上より、高リスク AML 患者に対するファーストライン治療として、既存治療を上回る本剤の一貫した有効性が示された。

また、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、NS-87 群では 7+3 療法群と比べて、AraC、DNR ともに有効性が認められる累積投与量は少なかった（表 2.7.3.4.2-1）。主要評価項目の OS を指標とした場合、NS-87 群は 7+3 療法群と比べ、累積投与量平均値にして AraC では 59.0%、DNR では 74.0%の用量で有効性が認められた。また、副次的評価項目の寛解（CR、CR＋CRi）率を指標とした場合、累積投与量平均値にして AraC では 26.5～36.2%、DNR では 63.2～65.1%の用量で有効性が認められた。

表 2.7.3.4.2-1 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）

	NS-87		7+3 療法		NS-87／7+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（NS-87 群 49 例、7+3 療法群 24 例）の累積平均投与量
c：CR（NS-87 群 57 例、7+3 療法群 40 例）又は CR + CRi（NS-87 群 73 例、7+3 療法群群 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］

安全性については、301 試験では、両群ともすべての被験者で有害事象が認められ、発現した事象、発現率、重症度に群間で大きな違いは認められなかった。投与開始後 30 日以内（寛解導入療法 1 サイクルとほぼ同じ期間）の死亡例数は、NS-87 群 9 例（5.9%）、7+3 療法群 16 例（10.6%）、60 日以内の死亡例数は、NS-87 群 22 例（14.4%）、7+3 療法群 32 例（21.2%）と、いずれも NS-87 群の方が死亡例の割合が低かった。治療後の好中球数又は血小板数が回復するまでの日数は、NS-87 群では 7+3 療法群と比べて 8～10 日遅延した。骨髄抑制の遷延化により、出血事象及び重篤な感染の発現頻度が高まる恐れがあるが、有害事象の発現率が高くなる傾向はなく、輸血や抗生物質等の支持療法を併用することでこれらの事象に十分対応可能と考えられた。

以上より、海外 301 試験で用いた用法用量は、成人高リスク AML 患者に対して有効性が確認され、安全性が容認できる用法用量であることが示された。

（2） 国内高リスク AML 患者における推奨用法用量

国内外で AML の病理及び病態、診断方法、治療方法に大きな違いはなく、国内においても AML の標準化学療法として AraC と DNR（アントラサイクリン系薬剤）の併用療法が推奨され、使用されている。

日本人高リスク AML 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験 P1-2 試験では、301 試験と同様の選択基準や用法用量を用いて、第 I 相で PK を第 II 相で安全性と有効性を検討した。第 I 相の結果、日本人と外国人の PK パラメータに大きな差異は認められなかった（2.7.2.3.1 項参照）。また、海外 5 試験（101 試験、206 試験、301 試験、1201 試験及び 1421 試験）から構築された Population PK モデルに、国内 P1-2 試験で得られたデータを追加し、本剤の PK パラメータの個体間変動に人種が寄与するか否かを共変量解析により確認した結果、人種は AraC 及び DNR のいずれの PK パラメータに対しても、有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.4.8 項参照）。また、P1-2 試験では安全性についても 301 試験と大きな差異は認められなかった（2.7.4.5.1.4 項参照）。さらに P1-2 試験の主要評価項目である CR+CRi 率は 60.0%（21/35 例）であり、301 試験の成績と同等以上であった（2.7.3.3.2.2 項参照）。

以上より、NS-87 の曝露量、有効性及び安全性に人種の影響はなく、301 試験で検証された用法用量を本剤の推奨用量とすることは妥当と考えた。

（3） 小児高リスク AML 患者に対する推奨用法用量

小児の高リスク AML についても、成人患者の病理及び病態、診断方法、治療方法と大きな違いはなく、初発又は再発難治を問わず標準化学療法として AraC と DNR（アントラサイクリン系薬剤）の併用療法が推奨され使用されている。

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 5 試験（101 試験、206 試験、301 試験、1201 試験及び 1421 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（2.7.2.3.4.1 項参照）、年齢は有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.4.2 項参照）。以上より、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ることが可能と考えた。また、1201 試験及び 1421 試験の小児患者における本剤の安全性プロファイルは成人と類似していた（2.7.4.5.1.2 項参照）。

成人高リスク AML 患者対象の 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（2.7.2.3.7.2 項参照）。

以上より、小児患者の用法用量は成人患者と同じ用法用量とすることが妥当と考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

NS-87 の投与は寛解導入療法及び地固め療法に限定されることから、長期使用の可能性は限られている。

301 試験の追跡期間 5 年終了時の生存率は、NS-87 群で 19%（29/153 例）、7+3 療法群で 7.1%（11/156 例）であった。OS 中央値は NS-87 群 9.33 ヵ月、7+3 療法群 5.95 ヵ月、ハザード比（95%信頼区間）は 0.70（0.55～0.91）であり、ランダム化から 5 年後においても、NS-87 群は 7+3 療法群と比較して OS の有意な延長が認められた（図 2.7.3.2.1-2 参照）。

寛解導入療法後に HSCT を実施した被験者は、NS-87 群 52 例（34.0%）、7+3 療法群 39 例（25.0%）であった。HSCT 実施例の追跡期間 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、NS-87 群で未達、7+3 療法群で 10.25 ヵ月、ハザード比（95%信頼区間）は 0.51（0.28～0.90）であり、NS-87 群で顕著な OS の延長が認められた（図 2.7.3.2.1-3 参照）。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性の評価に用いた臨床試験の概要表

試験番号 Phase ［資料番号］	施設数 （実施国） 実施年月	デザイン	対象	目的	有効性解析 対象例数	用法・用量	主な有効性 評価項目	資料の 取扱い 進行状況
CLTR0310-301 海外第 III 相 ［5.3.5.1-1］	39 施設 （米、カナダ） 2012/12-20[redacted]	ランダム化 オープンラベル 並行群間比較	60～75 歳の 未治療高リスク AML[a] 患者	有効性 安全性	NS-87：153例 7+3 療法：156 例	【NS-87群】 寛解導入療法1サイクル： Day 1、3、5にNS-87 100 units/m^{2}を90分間点滴静注 寛解導入療法2サイクル： Day 1、3にNS-87 100 units/m^{2}を90分間点滴静注 地固め療法（最大2サイクル）： Day 1、3にNS-87 65 units/m^{2}を90分間点滴静注 【7+3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 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 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	OS	評価 完了
NS87-P1-2 国内第 I/II 相 ［5.3.5.2-1］	22 施設 （日本） 2019/8-進行中	オープンラベル 単群	60～75 歳の 未治療高リスク AML[a] 患者	PK 有効性 安全性	40 例 （第 I 相パート：5 例、第 II 相パート：35 例）	寛解導入療法1サイクル： Day 1、3、5にNS-87 100 units/m^{2}を90分間点滴静注 寛解導入療法2サイクル： Day 1、3にNS-87 100 units/m^{2}を90分間点滴静注 地固め療法（最大2サイクル）： Day 1、3にNS-87 65 units/m^{2}を90分間点滴静注	CR+CRi 率	評価 進行中

表 2.7.3.6-1　有効性の評価に用いた臨床試験の概要表（続き）

試験番号 Phase ［資料番号］	施設数 （実施国） 実施年月	デザイン	対象	目的	有効性解析 対象例数	用法・用量	主な有効性 評価項目	資料の 取扱い 進行状況
CLTR0308-204 海外第 II 相 ［5.3.5.1-2］	18 施設 （米、カナダ） 2008/[redacted]-2011/[redacted]	ランダム化 オープンラベル 並行群間比較	60～75 歳の 未治療 AML 患者	有効性 安全性	NS-87：84例 7+3 療法：41 例	【NS-87群】 寛解導入療法1サイクル： Day 1、3、5にNS-87 100 units/m^2を90分以上かけて点滴静注 寛解導入療法2サイクル： Day 1、3にNS-87 100 units/m^2を90分以上かけて点滴静注 地固め療法（最大2サイクル）： Day 1、3にNS-87 100 units/m^2を90分以上かけて点滴静注 【7+3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 45 mg/m^2又は60 mg/m^2を15分間静脈内投与 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 45 mg/m^2又は60 mg/m^2を15分間静脈内投与 地固め療法： 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 ・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（イダルビシン又はDNR）静脈内投与］ ・AraC 1.0～1.5 g/m^2を4～6日間点滴静注	CR 率	評価 完了

表 2.7.3.6-1　有効性の評価に用いた臨床試験の概要表（続き）

試験番号 Phase ［資料番号］	施設数 （実施国） 実施年月	デザイン	対象	目的	有効性解析 対象例数	用法・用量	主な有効性 評価項目	資料の 取扱い 進行状況
CLTR0308-205 海外第 II 相 ［5.3.5.1-3］	37 施設 （米、カナダ、フランス、ポーランド） 2009/[redacted]-2011/[redacted]	ランダム化 オープンラベル 並行群間比較	18～65 歳の初回再発 AML 患者	有効性 安全性	NS-87：81例 救援療法：44 例	【NS-87群】 寛解導入療法1サイクル： Day 1、3、5にNS-87 100 units/m^{2}を90分間点滴静注 寛解導入療法2サイクル： Day 1、3にNS-87 100 units/m^{2}を90分間点滴静注 地固め療法（最大2サイクル）： Day 1、3にNS-87 100 units/m^{2}を90分間点滴静注 【救援療法群】 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	1 年生存率	評価 完了
CPX-MA-1201 海外第 I 相 ［5.3.5.2-2］	1 施設 （米） 2013/9-20[redacted]/[redacted]	非ランダム化 オープンラベル 用量漸増 医師主導 pilot	小児及び若年成人（用量探索期：1～21 歳、維持期：1～30 歳）の再発又は難治性造血器腫瘍患者	PK 有効性 安全性	27 例 （用量探索期：100 units/m^2 群 4 例、134 units/m^2 群 5 例、維持期：100 units/m^2 群 18 例）	＜用量探索期＞ Day 1、3、5に用量レベル1（100 units/m^2）又は用量レベル2（134 units/m^2）のNS-87を90分間点滴静注 ＜維持期＞ Day 1、3、5に用量探索期で決定した推奨用量（NS 87 100 units/m^2）を90分間点滴静注	CR+CRp+ CRi 率	評価 完了

表 2.7.3.6-1　有効性の評価に用いた臨床試験の概要表（続き）

試験番号 Phase ［資料番号］	施設数 （実施国） 実施年月	デザイン	対象	目的	有効性解析 対象例数	用法・用量	主な有効性 評価項目	資料の 取扱い 進行状況
AAML1421 海外第 I/II 相 ［5.3.5.2-3］	25 施設 （米、カナダ） 2016/[redacted]-20[redacted]	非ランダム化 オープンラベル 単群	小児及び若年成人 （1～21 歳）の 再発又は難治性の AML 患者	PK 有効性 安全性	37 例 （用量探索期：6 例、有効性評価期：31 例）	AraC髄腔内投与： 1～2歳未満には30 mg、2～3歳未満には50 mg、3歳以上には70 mgのAraCを、全被験者に2回髄腔内投与。 1回目は腰椎穿刺の診断時又は1サイクル目のDay 0（Day 1の1週間前まで。ただし、Day 1投与の24時間前までに終了していること）、 2回目はDay 28～30の骨髄穿刺/生検時又は2サイクル目のDay 1の1週間前までに投与。 ＜用量探索期＞ 寛解導入療法1サイクル（NS-87）： Day 1、3、5にNS-87 135 units/m^{2}を90分間点滴静注（忍容性が認められないときは100 units/m^{2}に減量） 寛解導入療法2サイクル（FLAG）： 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。Day 15に投与を再開し、ANC≧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 ＜有効性評価期＞ 寛解導入療法1サイクル（NS-87）： Day 1、3、5に用量探索期で決定した推奨用量（NS-87 135 units/m^2）を90分間点滴静注 寛解導入療法2サイクル（FLAG）： 用量探索期と同様	CR+CRp 率	評価 完了

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

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2 有害事象 16
2.7.4.2.1 有害事象の解析 16
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 18
2.7.4.2.1.2 死亡 38
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 45
2.7.4.2.1.4 投与中止に至った有害事象 52
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 52
2.7.4.2.1.6 注目すべき有害事象 55
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 67
2.7.4.3 臨床検査値の評価 68
2.7.4.3.1 血液学的検査 68
2.7.4.3.2 血液生化学検査 75
2.7.4.3.3 尿検査 77
2.7.4.3.4 銅濃度 77
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 79
2.7.4.4.1 バイタルサイン 79
2.7.4.4.2 心電図 79
2.7.4.4.3 LVEF 80
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 82
2.7.4.5.1 内因性要因 82
2.7.4.5.1.1 性別 82
2.7.4.5.1.2 年齢別 83
2.7.4.5.1.3 高リスク AML タイプ別 86
2.7.4.5.1.4 人種 88
2.7.4.5.1.5 腎機能 89
2.7.4.5.1.6 肝機能 93
2.7.4.5.2 外因性要因 94
2.7.4.5.3 薬物相互作用 94
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 94
2.7.4.5.5 過量投与 94
2.7.4.5.6 薬物乱用 94
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 94
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 94
2.7.4.6 市販後データ 94
2.7.4.7 付録 95

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
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
AraC	cytarabine：シタラビン
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
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
CTCAE	common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
DNR	daunorubicin：ダウノルビシン
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooparative Oncology Group：米国東部臨床腫瘍研究グループ
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
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
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology：国際医薬規制用語集
MPN	myeloproliferative neoplasm：骨髄増殖性腫瘍
NCI	national cancer institute：米国国立がん研究所
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PS	performance status：全身状態
PT	preferred term：基本語
QTcF	corrected QT according to Fridericia：Fridericia 補正 QT 間隔
SMQ	standardized MedDRA queries ：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
t-AML	therapy-related AML：治療関連 AML
ULN	upper limit of normal：基準値上限

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

NS-87 の安全性は、成人対象臨床試験である国内第 I/II 相試験の NS87-P1-2 試験（以下「P1-2 試験」）、海外第 III 相試験の CLTR0310-301 試験（以下「301 試験」）、海外第 II 相試験の CLTR0308-204 試験（以下「204 試験」）及び CLTR0308-205 試験（以下「205 試験」）、成人対象臨床薬理試験である CLTR0310-206 試験（以下「206 試験」）及び海外第 I 相試験の CLTR0305-101 試験（以下「101 試験」）、並びに小児及び若年成人対象臨床試験である海外第 I 相試験の CPX-MA-1201 試験（以下「1201 試験」）及び海外第 I/II 相試験の AAML1421 試験（以下「1421 試験」）を用いて評価した。さらに、腎機能障害を伴う患者に対する NS-87 の安全性は、CPX351-102 試験（以下「102 試験」）を用いて評価した。これらの試験の概要を表 2.7.4.1.1-1 に示す。

表 2.7.4.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験及び臨床薬理試験の概要

成人/小児	国内/海外 Phase	試験番号	対象患者	安全性解析対象例数	資料番号 資料の取扱い
成人	国内 第 I/II 相	NS87-P1-2	60～75 歳の未治療 高リスク AML 患者	NS-87：47 例 第 I 相パート：6 例 第 II 相パート：41 例	5.3.5.2-1 評価資料
	海外 第 III 相	CLTR0310-301	60～75 歳の未治療 高リスク AML 患者	NS-87：153 例 7+3 療法：151 例	5.3.5.1-1 評価資料
	海外 第 II 相	CLTR0308-204	60～75 歳の 未治療 AML 患者	NS-87：85 例 7+3 療法：41 例	5.3.5.1-2 評価資料
		CLTR0308-205	18～65 歳の 初回再発 AML 患者	NS-87：81 例 救援療法：44 例	5.3.5.1-3 評価資料
		CLTR0310-206	18～80 歳の 急性白血病及び MDS 患者	NS-87：26 例	5.3.4.2-1 評価資料
	海外 第 I 相	CLTR0305-101	19 歳以上の 進行性造血器腫瘍患者	NS-87：48 例	5.3.3.2-1 評価資料
		CPX351-102	18 歳以上の腎機能障害を伴う造血器腫瘍患者	NS-87：21 例	5.3.3.3-1 評価資料
小児及び若年成人		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	NS-87：27 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	5.3.5.2-2 評価資料
	海外 第 I/II 相	AAML1421	1～21 歳の再発又は難治性 AML 患者	NS-87、FLAG：38 例 用量探索期：6 例 有効性評価期：32 例	5.3.5.2-3 評価資料

高リスク AML：治療関連 AML、骨髄異形成症候群（MDS）の既往歴がある AML、慢性骨髄単球性白血病の既往歴がある AML 及び MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML
7+3 療法：シタラビンとダウノルビシンの併用療法
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

各試験の試験説明及び安全性評価項目について、以下に示す。なお、腎機能障害を伴う患者対象の 102 試験の説明及び成績は 2.7.4.5.1.5（2）に示す。

（1） 試験デザイン

1） P1-2 試験

60～75 歳の未治療の高リスク骨髄性白血病（AML）患者を対象に、第 I 相では NS-87 の薬物動態（PK）、忍容性及び安全性を、第 II 相では NS-87 の有効性を評価するために、オープンラベルにて国内第 I/II 相試験を実施した。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。

高リスク AML は、治療関連 AML（t-AML）、骨髄異形成症候群（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。

NS-87 の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、100 units/m^2［シタラビン（AraC）100 mg/m^2 及びダウノルビシン（DNR）44 mg/m^2］を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。また、寛解到達後は地固め療法（最大 2 サイクルまで）として、65 units/m^2（AraC 65 mg/m^2 及び DNR 29 mg/m^2）を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。

第 I 相パートでは、6 例の被験者に NS-87 を投与した。6 例において用量制限毒性（DLT）発現がなかったため忍容性ありと判断し、第 II 相パートに移行して 41 例に NS-87 を投与した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（47 例）であった。

2） 301 試験

60～75 歳の未治療の高リスク AML 患者を対象に、NS-87 の有効性を AraC 及び DNR の併用療法（7+3 療法）との比較により評価するために、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較にて海外第 III 相試験を実施した。

高リスク AML は、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 と定義した。適格性が確認された被験者 309 例を NS-87 群と 7+3 療法群に 1 : 1 にランダムに割付けた。ランダム化時、年齢及び高リスク AML サブタイプで層別化した。

NS-87 群の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。また、寛解到達後は地固め療法（最大 2 サイクルまで）として、65 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。

7+3 療法群の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、AraC 100 mg/m^2 を Day 1～7 に持続点滴静注、DNR 60 mg/m^2 を Day 1～3 に 15 分間静脈内投与した。寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、AraC 100 mg/m^2 を Day 1～5 に持続点滴静注、DNR 60 mg/m^2 を Day 1、2 に 15 分間静脈内投与した。また、寛解到達後は地固め療法（最大 2 サイクルまで）として、AraC 100 mg/m^2 を Day 1～5 に持続点滴静注、DNR 60 mg/m^2 を Day 1、2 に 15 分間静脈内投与した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（NS-87 群：153 例、7+3 療法群：151 例）であった。

3） 204 試験

60～75 歳の未治療 AML 患者を対象に、NS-87 の有効性及び安全性を 7+3 療法との比較により評価するために、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較にて海外第 II 相試験を実施した。

適格性が確認された被験者 127 例を NS-87 群と 7+3 療法群に 2：1 にランダムに割付けた。ランダム化時、標準リスク（60～69 歳で細胞遺伝学的異常が 3 つ未満の *de novo* AML）又は高リスク（二次性 AML、70～75 歳の AML 又は細胞遺伝学的異常が 3 つ以上の AML）で層別化した。

NS-87 群の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分以上かけて点滴静注した。寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分以上かけて点滴静注した。また、寛解到達後は地固め療法（最大 2 サイクルまで）として、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分以上かけて点滴静注した。

7+3 療法群の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、AraC 100 mg/m^2 を Day 1～7 に持続点滴静注、DNR 45 mg/m^2 又は 60 mg/m^2 を Day 1～3 に 15 分間静脈内投与した。寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、AraC 100 mg/m^2 を Day 1～5 に持続点滴静注、DNR 45 mg/m^2 又は 60 mg/m^2 を Day 1、2 に 15 分間静脈内投与した。地固め療法は、治験責任（分担）医師が、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（イダルビシン又は DNR）静脈内投与］又は AraC 1.0～1.5 g/m^2 を 4～6 日間点滴静注から選択した。

7+3 療法群の被験者は、寛解導入療法後の寛解評価結果に応じて、NS-87 へのクロスオーバーが許容されたが、安全性評価にはクロスオーバー前までの安全性データを用いた。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（NS-87 群：85 例、7+3 療法群：41 例）であった。

4） 205 試験

18～65 歳の初回再発 AML 患者を対象に、NS-87 の有効性及び安全性を救援療法との比較により評価するために、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較にて海外第 II 相試験を実施した。

適格性が確認された被験者 126 例を NS-87 群と救援療法群に 2 : 1 にランダムに割付けた。ランダム化時、European Prognostic Index（EPI）及び年齢で層別化した。

NS-87 群の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。また、寛解到達後は地固め療法（最大 2 サイクルまで）として、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。

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。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（NS-87 群：81 例、救援療法群：44 例）であった。

5） 206 試験

18～80 歳の急性白血病患者又は MDS 患者を対象に、NS-87 の安全性、PK 及び Fridericia 補正 QT（QTcF）への影響を評価するために、オープンラベル、非ランダム化、単群試験にて海外第 II 相試験を実施した。

NS-87 の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。また、寛解到達後は地固め療法（最大 4 サイクルまで）として、65 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（26 例）であった。

6） 101 試験

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］患者を対象に、NS-87 の第 II 相試験での推奨用量、安全性、DLT 及び PK を検討するために、非ランダム化、オープンラベル、単群、用量漸増試験にて海外第 I 相試験を実施した。

NS-87 の用法・用量は、漸増スキームに則って決定し、コホート 1 で 3 units/m^2、コホート 2 で 6 units/m^2、コホート 3 で 12 units/m^2、コホート 4 で 24 units/m^2、コホート 5 で 32 units/m^2、コホート 6 で 43 units/m^2、コホート 7 で 57 units/m^2、コホート 8 で 76 units/m^2、コホート 9 で 101 units/m^2、コホート 10 で 134 units/m^2 を投与した。寛解導入療法 1 サイクルは、Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注し、寛解評価結果に応じて寛解導入療法 2 サイクルとして同じ用法用量を繰り返した。また、寛解到達後は地固め療法（1 サイクルのみ）として、寛解導入療法と同じ用量を Day 1、3 に 90 分間点滴静注した。

コホート 10（134 units/m^2）で 6 例中 3 例に DLT が確認されたため、コホート 9（101 units/m^2）を最大耐量とし、予備的な有効性データを得るために 14 例の被験者を追加し、101 units/m^2 を投与した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（コホート 1 及び 2：各 1 例、コホート 3：2 例、コホート 4～6：各 4 例、コホート 7 及び 8：各 3 例、コホート 9：20 例、コホート 10：6 例）であった。

7） 1201 試験

1～21 歳（用量探索期）、1～30 歳（維持期）の再発又は難治性造血器腫瘍患者を対象に、NS-87 の推奨用量、毒性、忍容性及び PK を検討するために、オープンラベル、用量漸増、医師主導、pilot 試験にて海外第 I 相試験を実施した。

対象疾患は t-AML、並びに再発又は難治性の AML、ALL 及びアグレッシブリンパ腫とした（アグレッシブリンパ腫の登録はなかった）。

用量探索期では、9 例の被験者に Rolling 6 デザインを用いて、用量レベル 1（100 units/m^2）又は用量レベル 2（134 units/m^2）を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。100 units/m^2 を投与した 4 例では DLT は認められず、134 units/m^2 では 5 例中 2 例に DLT が確認されたため、100 units/m^2 を推奨用量とした。

維持期では、18 例の被験者に用量探索期で決定した推奨用量である 100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。

なお、髄液中に顕微鏡的病変を認める被験者及び中枢神経系（CNS）白血病リスクの高い被験者には AraC を治験責任医師の判断で髄腔内投与した。AraC は、1 歳以上 2 歳未満には 30 mg、2 歳以上 3 歳未満には 50 mg、3 歳以上には 70 mg を週 1 回以上、Week 2 及び Week 3 に投与した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例［用量探索期 : 100 units/m^2 群 4 例、134 units/m^2 群 5 例、維持期（100 units/m^2）：18 例］であった。

8） 1421 試験

1～21 歳の再発又は難治性 AML 患者を対象に、有効性評価期での NS-87 の推奨用量及び毒性の検討、並びに 1 サイクルに NS-87、2 サイクルに FLAG 療法［フルダラビン/AraC/顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）］を実施した際の有効性を検討するためにオープンラベルにて海外第 I/II 相試験を実施した。

用量探索期では、修正 Rolling 6 デザインを用いて、1 サイクルに NS-87 135 units/m^2（忍容性が認められないときは 100 units/m^2 に減量も可能とした）を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注し、2 サイクルに FLAG 療法を行った。135 units/m^2 を投与した 6 例中、DLT が認められたのは 1 例であったことから、有効性評価期の推奨用量は 135 units/m^2 とした。

有効性評価期では、1 サイクルに用量探索期で決定した推奨用量（NS-87 135 units/m^2）を Day 1、3、5 に点滴静注、2 サイクルに FLAG 療法を行った。

FLAG 療法では、G-CSF 5 μg/kg を Day 1～5 に静脈内又は皮下投与、フルダラビン 30 mg/m^2 を Day 1～5 に静脈内投与、AraC 2000 mg/m^2 を Day 1～5 に静脈内投与した。

なお、全被験者に対し、CNS 白血病の予防のため寛解導入療法の各サイクルの前に AraC を 1 歳以上 2 歳未満には 30 mg、2 歳以上 3 歳未満には 50 mg、3 歳以上には 70 mg 髄腔内投与した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（用量探索期：6 例、有効性評価期：32 例）であった。

（2） 安全性評価項目

全ての試験で安全性評価項目として、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図等の心機能検査を設定した（1201 試験及び 1421 試験では一部の臨床検査値のみデータとして収集している）。

有害事象では、治験薬との因果関係や程度（NCI CTCAE の Grade 分類）、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象を収集した。各試験の有害事象収集期間を表 2.7.4.1.1-2 に示す。また、P1-2 試験、101 試験、1201 試験及び 1421 試験では、DLT の評価を行った。各試験の DLT の定義を表 2.7.4.7-1 に示す。

表 2.7.4.1.1-2 各試験の有害事象収集期間

試験名	有害事象の収集期間
P1-2 試験	初回投与開始後から治療期終了時（又は後治療開始前／カットオフ前）まで （最終サイクル Day 36 より前に治療期を終了した場合、後治療が開始されない限り Day 36 まで）
301 試験	初回投与開始後から治療期終了まで［重篤な有害事象は治療期終了 30 日後まで、死亡確認は追跡期終了（ランダム化から最長 5 年）まで］
204 試験	初回投与開始後から治療期終了まで（重篤な有害事象は治療期終了 30 日後まで）
205 試験	初回投与開始後から治療期終了まで（重篤な有害事象は治療期終了 30 日後まで）
206 試験	初回投与開始後から治療期終了まで（重篤な有害事象は治療期終了 30 日後まで）
101 試験	初回投与開始後から試験終了まで（死亡は試験終了 30 日後まで）
1201 試験	初回投与開始後から最終投与 30 日後まで
1421 試験	初回投与開始後から最終報告期間終了 30 日後まで

臨床検査では、血液学的検査、血液生化学検査等を実施した。血液学的検査については、骨髄抑制による血球数減少状態からの回復期間についても検討した。

また、本剤は添加剤としてグルコン酸銅（100 unit あたり銅 14 mg）を含有しており、潜在的に急性銅中毒が懸念されるため、臨床検査にて血清中銅濃度の推移を確認した。P1-2 試験及び 206 試験では PK 濃度測定における血清中銅濃度推移も測定した。

NS-87 に含まれる DNR（アントラサイクリン系薬剤）は心機能に影響を及ぼすことが知られていることから、心機能をモニタリングするために、いずれの試験においても心エコー又は multiple-gated acquisition（MUGA）スキャンによる左室駆出率（LVEF）評価並びに標準 12 誘導心電図（ECG）を実施した。

本項では、NS-87 の安全性検討のため、P1-2 試験及び 301 試験で発現した有害事象について、注目すべき有害事象として、骨髄抑制に関連して懸念される「感染症に関連する有害事象」及び「出血性の有害事象」、アントラサイクリン系薬剤投与時に懸念される「心疾患に関連する有害事象」、NS-87 で比較的発現率の高い「発疹に関連する有害事象」並びに注射剤の静脈内投与で懸念される infusion-related reactions を含む「過敏症に関連する有害事象」を設定した。本項で用いた注目すべき有害事象の定義の概略を表 2.7.4.1.1-3 に示す。

表 2.7.4.1.1-3 注目すべき有害事象の定義の概略

注目すべき有害事象	定義
感染症に関連する有害事象	SOC（感染症および寄生虫症）＋申請者が設定した PT
出血性の有害事象	SMQ（出血関連用語（臨床検査用語を除く）：狭域）＋申請者が設定した PT
心疾患に関連する有害事象	SMQ（心不全：広域） SMQ（不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状：広域） SMQ（不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）：広域） SMQ（心筋梗塞：広域）＋申請者が設定した PT
発疹に関連する有害事象	申請者が設定した PT
過敏症に関連する有害事象	SMQ（過敏症：広域）

SOC（器官別大分類）、PT（基本語）、SMQ（MedDRA 標準検索式）は MedDRA/J Ver.22.0 を使用した。
申請者が設定した PT：P1-2 試験及び 301 試験の総括報告書にて、試験で発現した有害事象から Sponser が注目すべき有害事象として抽出した MedDRA PT で、設定した SMQ、SOC に含まれないものを示す（5.3.5.3-1 の解析計画書別紙 1 参照）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

（1） 成人対象臨床試験の曝露状況

成人対象臨床試験の安全性解析対象集団における曝露状況を表 2.7.4.1.2-1 に示す。

P1-2 試験では、全例が寛解導入療法 1 サイクルを実施し、17.0%が寛解導入療法 2 サイクルを実施した。地固め療法 1 サイクルを実施したのは 53.2%、地固め療法 2 サイクルを実施したのは 34.0%であった。47 例の NS-87 累積投与量平均値（標準偏差）は、447.4（126.8）units/m^2［731.2（216.20）units］であった。治療期間の中央値（最小値～最大値）は、75.0（8～178）日であった。

301 試験では、全例が寛解導入療法 1 サイクルを実施し、寛解導入療法 2 サイクルを実施したのは NS-87 群 31%、7+3 療法群 34%であった。地固め療法 1 サイクルを実施したのは NS-87 群 32%、7+3 療法群 21%、2 サイクルを実施したのは NS-87 群 15%、7+3 療法群 7.9%であった。累積投与量の平均値（標準偏差）は NS-87 群では 420.4（121.57）units/m^2［823.2（262.52）units］で AraC としては 935.0（1386.77）mg、DNR としては 362.2（115.51）mg であった。7+3 療法群では AraC が 2217.1（3043.82）mg、DNR が 492.3（178.89）mg であり、NS-87 群の方が 7+3 療法群よりも累積投与量が少なかった。治療期間の中央値（最小値～最大値）は、NS-87 群で 62.0（5～187）日、7+3 療法群で 41.0（2～168）日であった。

204 試験では、全例が寛解導入療法 1 サイクルを実施し、寛解導入療法 2 サイクルを実施したのは、NS-87 群 20.0%、7+3 療法群 29.3%、地固め療法を 1 サイクル以上実施したのは、NS-87 群 43.5%、7+3 療法群 36.6%であった。累積投与量の平均値（標準偏差）は NS-87 群では 450.8（156.68）units/m^2［882.4（351.68）units］で AraC としては 882.4（351.68）mg、DNR としては 388.2（154.74）mg であった。7+3 療法群では AraC が 4775.0（7548.29）mg、DNR が 433.3（139.76）mg であり、NS-87 群の方が 7+3 療法群よりも累積投与量が少なかった。

205 試験では、全例が寛解導入療法 1 サイクルを実施し、寛解導入療法 2 サイクルを実施したのは、NS-87 群 12.3%、救援療法群 6.8%、地固め療法を 1 サイクル以上実施したのは、NS-87 群 24.7%、救援療法群 18.2%であった。累積投与量の平均値（標準偏差）は NS-87 群では 379.2（130.33）units/m^2［740.5（288.03）units］であった。

表 2.7.4.1.2-1 成人対象臨床試験の曝露状況（安全性解析対象集団）

	P1-2 試験	301 試験		204 試験		205 試験	
	NS-87 (N=47)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)	NS-87 (N=85)	7+3 療法 (N=41)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)
寛解導入療法 n (%)							
1 サイクル	47 (100.0)	153 (100)	151 (100)	85 (100.0)	41 (100.0)	81 (100.0)	44 (100.0)
2 サイクル	8 (17.0)	48 (31)	51 (34)	17 (20.0)	12 (29.3)	10 (12.3)	3 (6.8)
地固め療法 n (%)							
1 サイクル	25 (53.2)	49 (32)	32 (21)	37 (43.5)	15 (36.6)	20 (24.7)	8 (18.2)
2 サイクル	16 (34.0)	23 (15)	12 (7.9)	14 (16.5)	9 (22.0)	4 (4.9)	5 (11.4)
NS-87 累積投与量(units/m^2)							
平均値	447.4	420.4	-	450.8	-	379.2	-
（標準偏差）	(126.8)	(121.57)		(156.68)		(130.33)	
中央値	430.0	430.0	-	491.6	-	300.0	-
最小値	300.0	100	-	250.0	-	200.0	-
最大値	760.0	767	-	866.3	-	880.9	-
NS-87 累積投与量(units)							
平均値	731.2	823.2	-	882.4	-	740.5	-
（標準偏差）	(216.20)	(262.52)		(351.68)		(288.03)	
中央値	790.0	814.0	-	865.0	-	633.0	-
最小値	387	200.0	-	372.0	-	290	-
最大値	1170	1626.0	-	1707.0	-	1687	-
AraC 累積投与量(mg)							
平均値	731.2	935.0[a]	2217.1	882.4	4775.0	740.5	-
（標準偏差）	(216.20)	(1386.77)	(3043.82)	(351.68)	(7548.29)	(288.03)	
中央値	790.0	820.0	1743.0	865.0	2105.0	633.0	-
最小値	387	200	570	372.0	1050.0	290	-
最大値	1170	17670[a]	38300	1707.0	40576	1687	
DNR 累積投与量(mg)							
平均値	321.7	362.2	492.3	388.2	433.3	325.8	-
（標準偏差）	(95.13)	(115.51)	(178.89)	(154.74)	(139.76)	(126.73)	
中央値	347.6	358.2	447.0	380.6	384.0	278.5	-
最小値	170	88	85	163.7	240.0	128	-
最大値	515	715	1090	751.1	700.0	742	
治療期の期間（日）							
平均値	81.4	71.97	52.29	-	-	-	-
（標準偏差）	(44.0)	(43.58)	(35.44)				
中央値	75.0	62.00	41.00	-	-	-	-
最小値, 最大値	8.0 , 178.0	5 , 187	2 , 168	-	-	-	-

NS-87 1 units は AraC 1 mg、DNR 0.44 mg で換算
治療期の期間：初回投与から治療期終了までの期間（日）
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

［5.3.5.2-1 表 12.1-1、5.3.5.1-1 Table 14.3.8.1, Table 14.3.8.2、5.3.5.1-2 Table 11、5.3.5.1-3 Table 14、5.3.5.3-1 Table 2.5.1.1, Table 2.5.1.2, Table 2.4.1.1.1, Table 2.4.1.1.2, 204 Table 1.1.1, 204 Table 1.1.2, 205 Table 1.1.1, 205 Table 1.1.2 を改変］

（2） 成人対象臨床薬理試験の曝露状況

成人対象臨床薬理試験の安全性解析対象集団における曝露状況を表 2.7.4.1.2-2 に示す。また、101 試験のコホート別曝露状況を表 2.7.6.1.5.1-1 に示す。

206 試験では、26 例全例が寛解導入療法 1 サイクルを実施し、12%が寛解導入療法 2 サイクルを、12%が地固め療法を 1 サイクル以上実施した。NS-87 の累積投与量の平均値（標準偏差）は 696.2（253.73）units であった。

101 試験では、48 例に NS-87 を 3～134 units/m^2 の範囲で投与した。48 例全例に寛解導入療法 1 サイクルを実施したが、そのうち 2 例は有害事象発現のため 2 回投与で中止した。31.3%が寛解導入療法 2 サイクルを実施し、治験責任医師の要請により 4.2%が寛解導入療法 3 サイクルを実施した。14.6%が地固め療法 1 サイクルを実施した。累積投与量の平均値（標準偏差）は、101 units/m^2 群で 441.9（163.48）units/m^2、全コホートで 322.4（193.75）units/m^2 であった。

表 2.7.4.1.2-2 成人対象臨床薬理試験の曝露状況（安全性解析対象集団）

	206 試験	101 試験	
	NS-87 (N=26)	コホート 9 NS-87 101 units/m^2 (N=20)	全コホート[a] (N=48)
寛解導入療法 n (%)			
1 サイクル	26 (100)	-	48 (100.0)
2 サイクル	3 (12)	-	15 (31.3)
3 サイクル	-	-	2 (4.2)
地固め療法 n (%)			
1 サイクル	3 (12)	-	7 (14.6)
2 サイクル	2 (7.7)	-	-
3 サイクル	1 (3.8)	-	-
NS-87 累積投与量（units/m^2）			
平均値（標準偏差）	-	441.9 (163.48)	322.4 (193.75)
中央値	-	397.1	306.1
最小値、最大値	-	208, 804	9, 804
NS-87 累積投与量（units）			
平均値（標準偏差）	696.2 (253.73)	-	-
中央値	592.5	-	-
最小値、最大値	390.0, 1408.0	-	-

a：コホート 1～10（NS-87 を 3、6、12、24、32、43、57、76、101、134 units/m^2 投与）の合計

［5.3.4.2-1 Table 14.3.8.1、5.3.3.2-1 Table 14.1.6.1, Table 14.1.6.2 を改変］

（3） 小児及び若年成人対象臨床試験の曝露状況

1201 試験では、22 例に NS-87 100 units/m^2 を、5 例に 134 units/m^2 を投与した。累積投与量の平均値（標準偏差）は、100 units/m^2 合計群で 272.59（139.425）units、134 units/m^2 群で 466.32（277.118）units であった。

1421 試験では、38 例全例が 1 サイクルを実施した。38 例の NS-87 の AraC 及び DNR の平均投与量（標準偏差）は、それぞれ 500.1（242.04）mg 及び 220.1（106.50）mg であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1） 成人対象臨床試験の人口統計学的特性及びその他の特性

成人対象臨床試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。

各試験の群間で患者背景は類似していた。

P1-2 試験では、試験開始時の高リスク AML サブタイプとして、MDS の既往歴がある AML で低メチル化薬（HMA）治療歴のない患者が 74.5%、治療歴のある患者が 10.6%であった。その他、MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML 患者 8.5%、t-AML 患者 4.3%、CMML の既往歴がある AML 患者 2.1%であった。年齢中央値は 68 歳であり、70 歳以上は 40%含まれていた。

301 試験では両群において、試験開始時の高リスク AML サブタイプとして、MDS の既往歴がある AML で HMA 治療歴がある患者（34%）、MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML 患者（25%）、t-AML 患者（20%）が多かった。年齢中央値は両群とも 68 歳であり、70 歳以上は 36%含まれていた。

204 試験では両群において、試験開始時の AML サブタイプは、*de novo* AML 患者が 65%、二次性 AML が 35%であった。年齢中央値は両群とも 68 歳であり、70 歳以上は 39%含まれていた。

205 試験では両群において、試験開始時の AML サブタイプは、*de novo* AML 患者が 90%、二次性 AML が 10%であった。年齢中央値は NS-87 群 52.0 歳及び救援療法群 55.5 歳であり、59 歳以下は 75%含まれていた。またアントラサイクリン系薬剤の使用歴のある患者が多かった。

表 2.7.4.1.3-1 成人対象臨床試験の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	P1-2 試験	301 試験		204 試験		205 試験	
	NS-87 (N=47)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)	NS-87 (N=85)	7+3 療法 (N=41)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)
年齢（歳）							
平均値（標準偏差）	67.8 (4.3)	67.8 (4.19)	67.8 (4.10)	67.8 (4.63)	68.2 (4.88)	49.4 (11.57)	51.8 (11.54)
中央値	68.0	68.0	68.0	68	68	52.0	55.5
最小値、最大値	60, 75	60, 75	60, 75	60, 77	61, 77	20, 66	20, 65
59 歳以下 n (%)	-	-	-	-	-	64 (79.0)	30 (68.2)
60～69 歳 n (%)	28 (59.6)	96 (63)	98 (65)	51 (60.0)	26 (63.4)	17 (21.0)	14 (31.8)
70 歳以上 n (%)	19 (40.4)	57 (37)	53 (35)	34 (40.0)	15 (36.6)	-	-
性別 n (%)							
男性	31 (66.0)	94 (61)	94 (62)	53 (62.4)	25 (61.0)	38 (46.9)	19 (43.2)
女性	16 (34.0)	59 (39)	57 (38)	32 (37.6)	16 (39.0)	43 (53.1)	25 (56.8)
人種 n (%)							
インディアン又はアラスカ先住民	-	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア人	47 (100.0)	6 (3.9)	2 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (4.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	-	7 (4.6)	6 (4.0)	5 (5.9)	2 (4.9)	8 (9.9)	6 (13.6)
白人	-	128 (84)	134 (89)	79 (92.9)	39 (95.1)	71 (87.7)	36 (81.8)
その他	-	11 (7.2)	8 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
複数人種	-	0 (0.0)	1 (0.7)	-	-	-	-
体重（kg）							
平均値	59.7	81.9	83.7	81.34	82.54	80.52	80.72
（標準偏差）	(9.4)	(17.37)	(16.57)	(19.788)	(20.908)	(18.629)	(23.082)
中央値	60.5	82.0	82.8	80.0	80.2	78.00	79.65
最小値、最大値	41.8, 78.3	49, 134	46, 136	40.4, 136.1	51.0, 145.6	49.3, 146.0	47.0, 146.5
体表面積（m^2）							
平均値	1.6	2.0	2.0	1.942	1.962	1.939	1.935
（標準偏差）	(0.2)	(0.25)	(0.23)	(0.2805)	(0.2795)	(0.262)	(0.3023)
中央値	1.7	2.0	2.0	1.90	1.97	1.910	1.945
最小値、最大値	1.3, 1.9	1, 3	1, 3	1.24, 2.63	1.49, 2.81	1.43, 2.69	1.43, 2.69
高リスク AML サブタイプ n (%)							
MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML	4 (8.5)	41 (27)	35 (23)	-	-	-	-
t-AML	2 (4.3)	30 (20)	32 (21)	-	-	-	-
MDS 既往 AML かつ HMA 治療歴あり	5 (10.6)	50 (33)	54 (36)	-	-	-	-
MDS 既往 AML かつ HMA 治療歴なし	35 (74.5)	21 (14)	18 (12)	-	-	-	-
CMML 既往 AML	1 (2.1)	11 (7.2)	12 (7.9)	-	-	-	-

表 2.7.4.1.3-1 成人対象臨床試験の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（続き）

	P1-2 試験	301 試験		204 試験		205 試験	
	NS-87 (N=47)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)	NS-87 (N=85)	7+3 療法 (N=41)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)
AML サブタイプ[a] n (%)							
de novo AML	4 (8.5)	41 (27)	35 (23)	56 (65.9)	26 (63.4)	71 (87.7)	41 (93.2)
二次性 AML	43 (91.5)	112 (73)	116 (77)	29 (34.1)	15 (36.6)	10 (12.3)	3 (6.8)
ECOG PS n (%)							
0	24 (51.1)	37 (24)	44 (29)	22 (25.9)	12 (29.3)	34 (42.5)	13 (29.5)
1	20 (42.6)	101 (66)	86 (57)	48 (56.5)	24 (58.5)	42 (52.5)	27 (61.4)
2	3 (6.4)	15 (9.8)	21 (14)	15 (17.6)	5 (12.2)	4 (5.0)	4 (9.1)
アントラサイクリン系薬剤使用歴あり n (%)	1 (2.1)	6 (3.9)	4 (2.6)	2 (2.4)	1 (2.4)	78 (96.3)	40 (90.9)

HMA：低メチル化薬

a：*de novo* AML は先行する造血器腫瘍が認められない白血病（P1-2 試験、301 試験では MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML）、二次性 AML は MDS、骨髄増殖性腫瘍（MPN）、MDS/MPN などの先行する造血器腫瘍が認められる白血病及び t-AML とした。

［5.3.5.2-1 表 10.4-1, Table 14.3.6-22、5.3.5.1-1 Table 14.1.2.2, Table 14.1.3.1, Table 14.3.7.2、5.3.5.3-1 Table 2.3.4.3.1、5.3.5.1-2 Table 14.1.3,Table 14.1.4.1, Table 14.1.4.2, Table 14.1.5、5.3.5.1-3 Table 14.1.3,Table 14.1.4.1, Table 14.1.4.2, Table 14.1.5, Listing 16.2.4.1 を改変］

（2） 成人対象臨床薬理試験の人口統計学的特性及びその他の特性

成人対象臨床薬理試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3-2 に示す。

206 試験では 96%が白人であった。ベースライン時の疾患タイプは AML 24 例（92.3%）、ALL 2 例（7.7%）であった。14 例（53.8%）が前治療としてアントラサイクリン系薬剤を使用していた。

101 試験の患者背景は 101 units/m^2 と全コホートで大きな差はなかった。全コホートの試験開始時の疾患タイプは AML 43 例（89.6%）、ALL 3 例（6.3%）、MDS 2 例（4.2%）であった。

表 2.7.4.1.3-2 成人対象臨床薬理試験の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	206 試験	101 試験	
	NS-87 (N=26)	コホート 9 NS-87 101 units/m^2 (N=20)	全コホート[a] (N=48)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	65.2 (9.31)	58.2 (15.29)	59.1 (15.34)
中央値	67.0	58.0	62.0
最小値、最大値	37, 80	23, 77	23, 81
60 歳未満 n (%)	6 (23)	11 (55.0)	21 (43.8)
60 歳以上 n (%)	20 (77)	9 (45.0)	27 (56.3)
性別 n (%)			
男性	14 (54)	12 (60.0)	31 (64.6)
女性	12 (46)	8 (40.0)	17 (35.4)
人種 n (%)			
アジア人	0 (0.0)	1 (5.0)	4 (8.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (3.8)	1 (5.0)	3 (6.3)
白人	25 (96)	18 (90.0)	41 (85.4)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	83.0 (17.46)	80.41 (20.528)	77.58 (21.807)
中央値	82.2	73.87	75.3
最小値、最大値	42, 133	52.9, 126.1	38.9, 156.5

表 2.7.4.1.3-2 成人対象臨床薬理試験の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（続き）

	206 試験	101 試験	
	NS-87 (N=26)	コホート 9 NS-87 101 units/m^2 (N=20)	全コホート[a] (N=48)
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	169.0 (10.05)	170.51 (9.561)	169.78 (10.669)
中央値	169.6	170.19	170.2
最小値、最大値	150, 193	152.0, 191.8	146.0, 191.8
体表面積（m^2）			
平均値（標準偏差）	2.0 (0.24)	1.928 (0.2736)	1.888 (0.3010)
中央値	1.9	1.885	1.875
最小値、最大値	1, 2	1.48, 2.55	1.26, 2.80
疾患タイプ n (%)			
AML	24 (92.3)	20 (100.0)	43 (89.6)
新規診断された初発 AML	7 (27)	0 (0.0)	0 (0.0)
新規診断された二次性 AML	6 (23)	0 (0.0)	0 (0.0)
再発又は難治 AML	11 (42)	20 (100.0)	43 (89.6)
ALL	2 (7.7)	0 (0.0)	3 (6.3)
再発又は難治 ALL	2 (7.7)	0 (0.0)	3 (6.3)
MDS	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
ECOG PS n (%)			
0	7 (27)	9 (45.0)	18 (37.5)
1	16 (62)	10 (50.0)	25 (52.1)
2	3 (12)	1 (5.0)	5 (10.4)
アントラサイクリン系薬剤使用歴あり n (%)	14 (53.8)	-	-

a：コホート 1～10（NS-87 を 3、6、12、24、32、43、57、76、101、134 units/m^2 投与）の合計

［5.3.4.2-1 Table 14.1.2, Table 14.1.3, Table 14.3.7.2、5.3.3.2-1 Table 14.1.3, Table 14.1.4.1, Table 14.1.4.2 を改変］

（3） 小児及び若年成人対象臨床試験の人口統計学的特性及びその他の特性

小児及び若年成人対象臨床試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3-3 に示す。

いずれの試験もほとんどが白人（1201 試験：77.8%、1421 試験：68.4%）で、男女比も同程度であり、小児及び若年成人集団を対象とした臨床試験の人口統計学的特性は類似していた。また、平均年齢（標準偏差）は、1201 試験で 6.7（5.90）歳、1421 試験で 10.6（6.42）歳で、いずれの試験も約半数が 2～11 歳であった。1201 試験の疾患タイプは AML 23 例（85.2%）、ALL 4 例（14.8%）であった。

表 2.7.4.1.3-3 小児及び若年成人集団の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	1201 試験					1421 試験		
	用量探索期		維持期	NS-87 100 units/m^2 (N=22)	NS-87 全体 (N=27)	NS-87 用量探索期 (N=6)	NS-87 有効性評価期 (N=32)	NS-87 全体 (N=38)
	NS-87 100 units/m^2 (N=4)	NS-87 134 units/m^2 (N=5)	NS-87 100 units/m^2 (N=18)					
年齢（歳）								
平均値	8.3	8.4	5.9	6.3	6.7	13.8	10.0	10.6
（標準偏差）	(5.74)	(7.50)	(5.66)	(5.61)	(5.90)	(5.91)	(6.41)	(6.42)
中央値	8.5	5.0	3.5	4.5	5.0	14.5	10.5	11.0
最小値、最大値	1, 15	2, 17	1, 19	1, 19	1, 19	7, 21	1, 21	1, 21

表 2.7.4.1.3-3 小児及び若年成人集団の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（続き）

	1201 試験					1421 試験		
	用量探索期		維持期	NS-87 100 units/m^2 (N=22)	NS-87 全体 (N=27)	NS-87 用量探索期 (N=6)	NS-87 有効性評価期 (N=32)	NS-87 全体 (N=38)
	NS-87 100 units/m^2 (N=4)	NS-87 134 units/m^2 (N=5)	NS-87 100 units/m^2 (N=18)					
年齢 n(%)								
1～<2 歳	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	4 (18.2)	4 (14.8)	0 (0.0)	3 (9.4)	3 (7.9)
2～<12 歳	2 (50.0)	3 (60.0)	11 (61.1)	13 (59.1)	16 (59.3)	3 (50.0)	14 (43.8)	17 (44.7)
12～<18 歳	1 (25.0)	2 (40.0)	3 (16.7)	4 (18.2)	6 (22.2)	0 (0.0)	10 (31.3)	10 (26.3)
18～21 歳	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (3.7)	3 (50.0)	5 (15.6)	8 (21.1)
性別 n (%)								
男性	2 (50.0)	3 (60.0)	8 (44.4)	10 (45.5)	13 (48.1)	3 (50.0)	15 (46.9)	18 (47.4)
女性	2 (50.0)	2 (40.0)	10 (55.6)	12 (54.5)	14 (51.9)	3 (50.0)	17 (53.1)	20 (52.6)
人種 n (%)								
アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (5.3)
白人	3 (75.0)	3 (60.0)	15 (83.3)	18 (81.8)	21 (77.8)	4 (66.7)	22 (68.8)	26 (68.4)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (9.1)	2 (7.4)	2 (33.3)	2 (6.3)	4 (10.5)
ハワイ先住民又はその太平洋諸島民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
その他	-	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
不明	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (5.6)	2 (9.1)	4 (14.8)	0 (0.0)	4 (12.5)	4 (10.5)
体重 (kg)								
平均値	32.381	39.940	26.236	27.353	29.684	62.17	47.63	49.93
（標準偏差）	(15.855)	(33.497)	(21.740)	(20.601)	(23.243)	(43.195)	(36.884)	(37.694)
中央値	35.850	23.200	16.450	17.400	18.000	53.30	33.25	41.85
最小値	10.225	13.200	9.050	9.050	9.050	23.6	9.4	9.4
最大値	47.600	88.300	90.400	90.400	90.400	145.3	169.0	169.0
身長 (cm)								
平均値	125.60	128.76	110.74	113.44	116.28	155.78	131.37	135.22
（標準偏差）	(41.179)	(41.952)	(33.149)	(34.150)	(35.348)	(27.799)	(35.981)	(35.645)
中央値	127.85	115.20	98.75	106.80	111.00	157.15	137.35	143.10
最小値	74.2	90.5	76.0	74.2	74.2,	119.5	59.3	59.3
最大値	172.5	176.5	179.3	179.3	179.3	187.5	183.0	187.5
体表面積 (m^2)								
平均値	1.055	1.160	0.876	0.909	0.955	1.602	1.234	1.292
（標準偏差）	(0.440)	(0.689)	(0.476)	(0.465)	(0.507)	(0.648)	(0.574)	(0.592)
中央値	1.125	0.860	0.655	0.715	0.74	1.525	1.125	1.150
最小値	0.46	0.58	0.44	0.44	0.44	0.90	0.45	0.45
最大値	1.51	2.08	2.09	2.09	2.09	2.75	2.23	2.75
ECOG PS								
0	-	-	-	-	-	3 (50.0)	27 (84.4)	30 (78.9)
1	-	-	-	-	-	3 (50.0)	4 (12.5)	7 (18.4)
2	-	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
Karnofsky 及び Lansky スコア								
100	1 (25.0)	2 (40.0)	5 (27.8)	6 (27.3)	8 (29.6)	-	-	-
90	1 (25.0)	3 (60.0)	9 (50.0)	10 (45.5)	13 (48.1)	-	-	-
80	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (9.1)	2 (7.4)	-	-	-
70	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (3.7)	-	-	-
60	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (3.7)	-	-	-
50	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (9.1)	2 (7.4)	-	-	-
疾患タイプ n (%)								
AML	1 (25.0)	5 (100)	17 (94.4)	18 (81.8)	23 (85.2)	6 (100.0)	32 (100.0)	38 (100.0)
ALL	3 (75.0)	0	1 (5.6)	4 (18.2)	4 (14.8)	-	-	-

［5.3.5.2-2 Table 14.1.2.1、5.3.5.2-3 Table 14.1.3, Table 3, Table 4 を改変］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（1） 成人対象臨床試験の有害事象の解析

成人対象臨床試験での有害事象発現率の要約を表 2.7.4.2.1-1 に示す。

有害事象発現率は、全ての試験で 100.0%であった。副作用発現率は、P1-2 試験で 100.0%（47/47 例）、301 試験の NS-87 群で 95.4%（146/153 例）、7+3 療法群で 94.7%（143/151 例）、204 試験の NS-87 群で 97.6%（83/85 例）、7+3 療法群で 97.6%（40/41 例）、205 試験の NS-87 群で 97.5%（79/81 例）、救援療法群で 84.1%（37/44 例）であった。

Grade 5（死亡に至った）有害事象の発現率は、P1-2 試験では 8.5%（4/47 例）、301 試験では NS-87 群で 20.3%（31/153 例）、7+3 療法群で 19.2%（29/151 例）、204 試験では NS-87 群で 11.8%（10/85 例）、7+3 療法群で 17.1%（7/41 例）、205 試験では NS-87 群で 23.5%（19/81 例）、救援療法群で 20.5%（9/44 例）であった。

重篤な有害事象発現率は、P1-2 試験では 51.1%（24/47 例）、301 試験では NS-87 群で 58.8%（90/153 例）、7+3 療法群で 43.0%（65/151 例）、204 試験では NS-87 群で 55.3%（47/85 例）、7+3 療法群で 39.0%（16/41 例）、205 試験では NS-87 群で 65.4%（53/81 例）、救援療法群で 50.0%（22/44 例）であった。

投与中止に至った有害事象発現率は、P1-2 試験では 10.6%（5/47 例）、301 試験では NS-87 群で 2.0%（3/153 例）、7+3 療法群で 1.3%（2/151 例）、204 試験では NS-87 群で 2.4%（2/85 例）、7+3 療法群で 2.4%（1/41 例）、205 試験では両群とも認められなかった。

表 2.7.4.2.1-1 成人対象臨床試験の有害事象発現率の要約

	P1-2 試験	301 試験		204 試験		205 試験	
	NS-87 (N=47)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)	NS-87 (N=85)	7+3 療法 (N=41)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	47 (100.0)	153 (100.0)	151 (100.0)	85 (100.0)	41 (100.0)	81 (100.0)	44 (100.0)
副作用	47 (100.0)	146 (95.4)	143 (94.7)	83 (97.6)	40 (97.6)	79 (97.5)	37 (84.1)
Grade 3 以上の有害事象	47 (100.0)	141 (92.2)	137 (90.7)	83 (97.6)	37 (90.2)	76 (93.8)	40 (90.9)
Grade 5（死亡に至った）有害事象	4 (8.5)	31 (20.3)	29 (19.2)	10 (11.8)	7 (17.1)	19 (23.5)	9 (20.5)
重篤な有害事象	24 (51.1)	90 (58.8)	65 (43.0)	47 (55.3)	16 (39.0)	53 (65.4)	22 (50.0)
投与中止に至った有害事象	5 (10.6)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.2-1 表 12.2.1-1、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1、5.3.5.1-2 Table 22, Table 26、5.3.5.1-3 Table 19, Table 22, Table 23 を改変］

（2） 成人対象臨床薬理試験の有害事象の解析

成人対象臨床薬理試験での有害事象発現率の要約を表 2.7.4.2.1-2 に示す。

有害事象発現率は、全ての試験で 100%であった。副作用発現率は、206 試験では 100%（26/26 例）、101 試験では 101 units/m^2 群で 100%（20/20 例）、全コホート合計で 83.3%（40/48 例）であった。

Grade 5（死亡に至った）有害事象発現率は、206 試験では 7.7%（2/26 例）であり、101 試験では 101 units/m^2 群で 35.0%（7/20 例）、全コホート合計で 31.3%（15/48 例）であった。

重篤な有害事象発現率は、206 試験では 30.8%（8/26 例）、101 試験では 101 units/m^2 群で 75.0%（15/20 例）、全コホート合計で 75.0%（36/48 例）であった。

投与中止に至った有害事象発現率は、206 試験では認められず、101 試験では 101 units/m^2 群で 15.0%（3/20 例）、全コホート合計で 8.3%（4/48 例）であった。

表 2.7.4.2.1-2 成人対象臨床薬理試験の有害事象発現率の要約

	206 試験	101 試験	
	NS-87 （N=26）	コホート 9 NS-87 101 units/m^2 （N=20）	全コホート [a] （N=48）
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	26 (100)	20 (100)	48 (100)
副作用	26 (100)	20 (100)	40 (83.3)
Grade 3 以上の有害事象	22 (84.6)	19 (95.0)	44 (91.7)
Grade 5（死亡に至った）有害事象	2 (7.7)	7 (35.0)	15 (31.3)
重篤な有害事象	8 (30.8)	15 (75.0)	36 (75.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	3 (15.0)	4 (8.3)

a：コホート 1～10（NS-87 を 3、6、12、24、32、43、57、76、101、134 units/m^2 投与）の合計

［5.3.4.2-1 Table 23、5.3.3.2-1 Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.7、5.3.5.3-1 101 Table 1.1, 101 Table 1.2 を改変］

（3） 小児及び若年成人対象臨床試験の有害事象の解析

小児及び若年成人対象臨床試験での有害事象発現率の要約を表 2.7.4.2.1-3 に示す。

1201 試験では用量探索期、維持期ともに全例で有害事象及び副作用が認められた。重篤な有害事象発現率は用量探索期の 100 units/m^2 群で 50.0%（2/4 例）、134 units/m^2 群で 100.0%（5/5 例）、維持期の 100 units/m^2 群で 88.9%（16/18 例）、100 units/m^2 合計群で 81.8%（18/22 例）であった。全例に Grade 3 以上の有害事象が認められたが、Grade 5 の有害事象は認められなかった。

1421 試験では、有害事象発現率は用量探索期で 100.0%（6/6 例）、有効性評価期で 87.5%（28/32 例）、全体で 89.5%（34/38 例）であった。副作用発現率は、用量探索期で 83.3%（5/6 例）、有効性評価期で 78.1%（25/32 例）、全体で 78.9%（30/38 例）であった。全体で Grade 3 以上の有害事象発現率は 89.5%（34/38 例）、Grade 5 の発現率は 2.6%（1/38 例）、重篤な有害事象発現率は 55.3%（21/38 例）で、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-3 小児及び若年成人対象臨床試験の有害事象発現率の要約

	1201 試験				1421 試験		
	用量探索期		維持期	NS-87 100 units/m^2 合計 (N=22)	NS-87 用量探索期 (N=6)	NS-87 有効性評価期 (N=32)	NS-87 全体 (N=38)
	NS-87 100 units/m^2 (N=4)	NS-87 134 units/m^2 (N=5)	NS-87 100 units/m^2 (N=18)				
有害事象 副作用	4 (100) 4 (100)	5 (100) 5 (100)	18 (100) 18 (100)	22 (100) 22 (100)	6 (100) 5 (83.3)	28 (87.5) 25 (78.1)	34 (89.5) 30 (78.9)
Grade 3 以上の有害事象	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)	6 (100)	28 (87.5)	34 (89.5)
Grade 5（死亡に至った）有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
重篤な有害事象	2 (50.0)	5 (100)	16 (88.9)	18 (81.8)	6 (100)	15 (46.9)	21 (55.3)
投与中止に至った有害事象	NC	NC	NC	NC	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NC：Not collected
1421 試験の副作用は、1 サイクルで発現した有害事象のうち、NS-87 に対する因果関係が possible, probable, definite と判定された有害事象とした。

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1、5.3.5.2-3 Table 14.3.2 を改変］

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1） 因果関係別有害事象

1） P1-2 試験

P1-2 試験で 30%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-1 に示す。

高頻度（50%以上）に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症 85.1%、血小板減少症 59.6%、貧血 53.2%であった。

表 2.7.4.2.1.1-1 30%以上に発現した有害事象及び副作用（P1-2 試験）

MedDRA ver.22.0	NS-87 (N=47)	
SOC	有害事象	副作用
PT	n (%)	n (%)
発現例数	47 (100.0)	47 (100.0)
血液およびリンパ系障害	43 (91.5)	41 (87.2)
発熱性好中球減少症	40 (85.1)	37 (78.7)
血小板減少症	28 (59.6)	28 (59.6)
貧血	25 (53.2)	25 (53.2)
白血球減少症	15 (31.9)	15 (31.9)
好中球減少症	15 (31.9)	15 (31.9)
胃腸障害	39 (83.0)	31 (66.0)
便秘	19 (40.4)	12 (25.5)
口内炎	16 (34.0)	15 (31.9)
悪心	16 (34.0)	14 (29.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (55.3)	19 (40.4)
発熱	18 (38.3)	15 (31.9)

［5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1 を引用］

2） 301 試験

301 試験のいずれかの群で 30%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-2 に示す。

発現した有害事象は群間で類似しており、高頻度（いずれかの群で 50%以上）に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症（NS-87 群 70%、7+3 療法群 72%）、下痢（46%、68%）、悪心（49%、55%）、末梢性浮腫（41%、50%）であった。

群間で 10%以上発現率が異なる副作用は、鼻出血（NS-87 群 24%、7+3 療法群 8.6%）、下痢（33%、52%）、食欲減退（23%、35%）であった（表 2.7.6.4.5.2-2 参照）。

表 2.7.4.2.1.1-2 いずれかの群で 30%以上発現した有害事象及び副作用（301 試験）

MedDRA ver.16.0	有害事象		副作用	
SOC PT	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	153 (100)	151 (100)	146 (95)	143 (95)
血液およびリンパ系障害	111 (73)	108 (72)	94 (61)	90 (60)
発熱性好中球減少症	107 (70)	108 (72)	92 (60)	90 (60)
胃腸障害	140 (92)	144 (95)	114 (75)	129 (85)
悪心	75 (49)	83 (55)	65 (42)	71 (47)
下痢	70 (46)	103 (68)	50 (33)	79 (52)
便秘	65 (42)	60 (40)	28 (18)	20 (13)
一般・全身障害および投与部位の状態	136 (89)	136 (90)	98 (64)	93 (62)
末梢性浮腫	62 (41)	76 (50)	27 (18)	34 (23)
疲労	53 (35)	53 (35)	44 (29)	38 (25)
代謝および栄養障害	73 (48)	77 (51)	41 (27)	61 (40)
食欲減退	50 (33)	62 (41)	35 (23)	53 (35)
神経系障害	102 (67)	84 (56)	57 (37)	49 (32)
頭痛	53 (35)	37 (25)	24 (16)	16 (11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	126 (82)	113 (75)	78 (51)	63 (42)
鼻出血	55 (36)	27 (18)	37 (24)	13 (8.6)
咳嗽	51 (33)	33 (22)	15 (9.8)	14 (9.3)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5 を改変］

3） 204 試験

204 試験のいずれかの群で 30%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-3 に示す。

発現した有害事象は群間で類似しており、高頻度（いずれかの群で 50%以上）に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症（NS-87 群 63.5%、7+3 療法群 51.2%）、下痢（65.9%、65.9%）、悪心（65.9%、53.7%）、便秘（50.6%、56.1%）、限局性浮腫（54.1%、53.7%）、発疹（68.2%、53.7%）であった。

群間で 10%以上発現率が異なる副作用は、発疹（NS-87 群 56.5%、7+3 療法群 34.1%）、発熱性好中球減少症（40.0%、29.3%）、口内炎（32.9%、19.5%）、疲労（29.4%、17.1%）、菌血症（22.4%、12.2%）、脱毛症（5.9%、17.1%）であった（表 2.7.6.5.5.2-2 参照）。

表 2.7.4.2.1.1-3 いずれかの群で 30%以上発現した有害事象及び副作用（204 試験）

MedDRA ver.13.0 SOC PT	有害事象		副作用	
	NS-87 （N=85）	7+3 療法 （N=41）	NS-87 （N=85）	7+3 療法 （N=41）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	85 (100)	41 (100)	83 (97.6)	40 (97.6)
血液およびリンパ系障害	61 (71.8)	27 (65.9)	40 (47.1)	17 (41.5)
発熱性好中球減少症	54 (63.5)	21 (51.2)	34 (40.0)	12 (29.3)
胃腸障害	84 (98.8)	41 (100.0)	70 (82.4)	36 (87.8)
便秘	43 (50.6)	23 (56.1)	22 (25.9)	11 (26.8)
下痢	56 (65.9)	27 (65.9)	43 (50.6)	21 (51.2)
悪心	56 (65.9)	22 (53.7)	36 (42.4)	18 (43.9)
口内炎	30 (35.3)	9 (22.0)	28 (32.9)	8 (19.5)
全身障害および投与局所様態	85 (100.0)	39 (95.1)	53 (62.4)	19 (46.3)
悪寒	33 (38.8)	13 (31.7)	12 (14.1)	3 (7.3)
疲労	35 (41.2)	12 (29.3)	25 (29.4)	7 (17.1)
限局性浮腫	46 (54.1)	22 (53.7)	20 (23.5)	9 (22.0)
疼痛	42 (49.4)	16 (39.0)	10 (11.8)	5 (12.2)
発熱	32 (37.6)	14 (34.1)	16 (18.8)	5 (12.2)
感染症および寄生虫症	73 (85.9)	29 (70.7)	38 (44.7)	11 (26.8)
菌血症	36 (42.4)	9 (22.0)	19 (22.4)	5 (12.2)
代謝および栄養障害	55 (64.7)	26 (63.4)	38 (44.7)	18 (43.9)
食欲減退	34 (40.0)	16 (39.0)	29 (34.1)	13 (31.7)
低カリウム血症	21 (24.7)	14 (34.1)	6 (7.1)	3 (7.3)
神経系障害	62 (72.9)	22 (53.7)	27 (31.8)	10 (24.4)
頭痛	29 (34.1)	8 (19.5)	9 (10.6)	3 (7.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	70 (82.4)	29 (70.7)	34 (40.0)	12 (29.3)
咳嗽	33 (38.8)	5 (12.2)	9 (10.6)	2 (4.9)
鼻出血	31 (36.5)	8 (19.5)	10 (11.8)	4 (9.8)
皮膚および皮下組織障害	79 (92.9)	29 (70.7)	62 (72.9)	23 (56.1)
点状出血	28 (32.9)	5 (12.2)	10 (11.8)	2 (4.9)
発疹	58 (68.2)	22 (53.7)	48 (56.5)	14 (34.1)

［5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.9 を改変］

4） 205 試験

205 試験のいずれかの群で 30%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。

発現した有害事象は群間で類似しており、高頻度（いずれかの群で 50%以上）に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症（NS-87 群 54.3%、救援療法群 34.1%）、下痢（39.5%、59.1%）、悪心（54.3%、52.3%）、発疹（67.9%、29.5%）であった。

群間で 10%以上発現率が異なる副作用は、発疹（NS-87 群 55.6%、救援療法群 20.5%）、発熱性好中球減少症（34.6%、22.7%）、菌血症（13.6%、27.3%）であった（表 2.7.6.6.5.2-2 参照）。

表 2.7.4.2.1.1-4 いずれかの群で 30%以上発現した有害事象及び副作用（205 試験）

MedDRA ver.13.0 SOC PT	有害事象		副作用	
	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	81 (100)	44 (100)	79 (97.5)	37 (84.1)
血液およびリンパ系障害	50 (61.7)	18 (40.9)	33 (40.7)	12 (27.3)
発熱性好中球減少症	44 (54.3)	15 (34.1)	28 (34.6)	10 (22.7)
胃腸障害	70 (86.4)	39 (88.6)	56 (69.1)	29 (65.9)
便秘	34 (42.0)	12 (27.3)	21 (25.9)	8 (18.2)
下痢	32 (39.5)	26 (59.1)	23 (28.4)	16 (36.4)
悪心	44 (54.3)	23 (52.3)	37 (45.7)	18 (40.9)
嘔吐	35 (43.2)	16 (36.4)	26 (32.1)	10 (22.7)
全身障害および投与局所様態	77 (95.1)	41 (93.2)	47 (58.0)	24 (54.5)
悪寒	25 (30.9)	10 (22.7)	9 (11.1)	4 (9.1)
疲労	33 (40.7)	16 (36.4)	25 (30.9)	10 (22.7)
末梢性浮腫	30 (37.0)	10 (22.7)	9 (11.1)	3 (6.8)
疼痛	38 (46.9)	20 (45.5)	7 (8.6)	5 (11.4)
発熱	25 (30.9)	13 (29.5)	10 (12.3)	5 (11.4)
感染症および寄生虫症	67 (82.7)	33 (75.0)	30 (37.0)	19 (43.2)
菌血症	26 (32.1)	20 (45.5)	11 (13.6)	12 (27.3)
代謝および栄養障害	51 (63.0)	28 (63.6)	27 (33.3)	16 (36.4)
食欲減退	26 (32.1)	15 (34.1)	19 (23.5)	12 (27.3)
神経系障害	45 (55.6)	27 (61.4)	21 (25.9)	10 (22.7)
頭痛	23 (28.4)	15 (34.1)	11 (13.6)	6 (13.6)
呼吸器、胸郭および縦隔傷害	55 (67.9)	26 (59.1)	27 (33.3)	8 (18.2)
咳嗽	25 (30.9)	10 (22.7)	6 (7.4)	2 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	66 (81.5)	29 (65.9)	53 (65.4)	19 (43.2)
発疹	55 (67.9)	13 (29.5)	45 (55.6)	9 (20.5)

［5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.7 を改変］

5） 206 試験

206 試験で 30%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す。

高頻度（50%以上）に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症 73%、悪心、疲労が各 54%であった。

表 2.7.4.2.1.1-5 30%以上発現した有害事象及び副作用（206 試験）

MedDRA ver.16.0	NS-87（N=26）	
SOC	有害事象	副作用
PT	n(%)	n(%)
発現例数	26 (100)	26 (100)
血液およびリンパ系障害	19 (73)	18 (69)
発熱性好中球減少症	19 (73)	18 (69)
胃腸障害	22 (85)	19 (73)
悪心	14 (54)	12 (46)
下痢	12 (46)	9 (35)
便秘	11 (42)	5 (19)
嘔吐	10 (38)	7 (27)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (92)	17 (65)
疲労	14 (54)	9 (35)
末梢性浮腫	10 (38)	4 (15)
代謝および栄養障害	16 (62)	8 (31)
食欲減退	12 (46)	6 (23)
神経系障害	20 (77)	8 (31)
頭痛	11 (42)	6 (23)
精神障害	16 (62)	4 (15)
不眠症	11 (42)	3 (12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (92)	8 (31)
咳嗽	9 (35)	3 (12)
血管障害	11 (42)	1 (3.8)
低血圧	8 (31)	1 (3.8)

［5.3.4.2-1 Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5 を改変］

6） 101 試験

101 試験のコホート 9 又は全コホートで 30%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-6 に示す。

コホート 9 で高頻度（50%以上）に発現した有害事象は、発疹 70.0%、発熱性好中球減少症、疲労、限局性浮腫、発熱が各 55.0%、悪心、口内炎が各 50.0%であった。

表 2.7.4.2.1.1-6 コホート 9 又は全コホートで 30%以上発現した有害事象及び副作用（101 試験）

MedDRA ver.11.0 SOC PT	コホート 9（101 units/m^2 ）（N=20）		全コホート[a]（N=48）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	20 (100.0)	20 (100.0)	48 (100.0)	40 (83.3)
血液およびリンパ系障害	15 (75.0)	9 (45.0)	31 (64.6)	15 (31.3)
発熱性好中球減少症	11 (55.0)	7 (35.0)	23 (47.9)	9 (18.8)
胃腸障害	17 (85.0)	9 (45.0)	38 (79.2)	22 (45.8)
悪心	10 (50.0)	5 (25.0)	19 (39.6)	10 (20.8)
口内炎	10 (50.0)	4 (20.0)	23 (47.9)	14 (29.2)
便秘	8 (40.0)	1 (5.0)	15 (31.3)	1 (2.1)
下痢	6 (30.0)	3 (15.0)	17 (35.4)	7 (14.6)
全身障害および投与局所様態	19 (95.0)	7 (35.0)	41 (85.4)	12 (25.0)
疲労	11 (55.0)	4 (20.0)	22 (45.8)	9 (18.8)
発熱	11 (55.0)	3 (15.0)	20 (41.7)	3 (6.3)
限局性浮腫	11 (55.0)	2 (10.0)	18 (37.5)	2 (4.2)
悪寒	7 (35.0)	0 (0.0)	13 (27.1)	0 (0.0)
無力症	6 (30.0)	2 (10.0)	10 (20.8)	2 (4.2)
感染症および寄生虫症	16 (80.0)	5 (25.0)	30 (62.5)	7 (14.6)
菌血症	9 (45.0)	4 (20.0)	13 (27.1)	5 (10.4)
肺炎	8 (40.0)	1 (5.0)	11 (22.9)	2 (4.2)
敗血症	6 (30.0)	1 (5.0)	7 (14.6)	1 (2.1)
代謝および栄養障害	15 (75.0)	5 (25.0)	26 (54.2)	6 (12.5)
低カリウム血症	8 (40.0)	1 (5.0)	15 (31.3)	1 (2.1)
神経系障害	19 (95.0)	2 (10.0)	32 (66.7)	4 (8.3)
浮動性めまい	6 (30.0)	1 (5.0)	8 (16.7)	1 (2.1)
頭痛	7 (35.0)	0 (0.0)	15 (31.3)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (75.0)	2 (10.0)	30 (62.5)	2 (4.2)
呼吸困難	6 (30.0)	0 (0.0)	13 (27.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	18 (90.0)	14 (70.0)	32 (66.7)	22 (45.8)
発疹	14 (70.0)	13 (65.0)	23 (47.9)	20 (41.7)
血管障害	10 (50.0)	1 (5.0)	17 (35.4)	2 (4.2)
低血圧	9 (45.0)	1 (5.0)	13 (27.1)	1 (2.1)

a：コホート 1～10（NS-87 を 3、6、12、24、32、43、57、76、101、134 units/m^2 投与）の合計

［5.3.3.2-1 Table 22, Table 14.3.1.2, Table 24, Table 14.3.1.7 を改変］

7） 1201 試験

1201 試験の 100 units/m^2 合計群で 30%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-7 に示す。

100 units/m^2 合計群で高頻度（50%以上）に発現した有害事象は、血小板数減少 95.5%、貧血、発熱性好中球減少症が各 86.4%、白血球数減少、斑状丘疹状皮疹が各 72.7%、リンパ球数減少 63.6%、好中球数減少 50.0%であった。

表 2.7.4.2.1.1-7 100 units/m^2 合計群で 30%以上発現した有害事象及び副作用（1201 試験）

MedDRA ver.21.0 SOC PT	用量探索期				維持期		NS-87 100 units/m^2 合計 (N=22)	
	NS-87 100 units/m^2 (N=4)		NS-87 134 units/m^2 (N=5)		NS-87 100 units/m^2 (N=18)			
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	4 (100)	4 (100)	5 (100)	5 (100)	18 (100)	18 (100)	22 (100)	22 (100)
血液およびリンパ系障害	3 (75.0)	3 (75.0)	5 (100)	5 (100)	18 (100)	18 (100)	21 (95.5)	21 (95.5)
貧血	3 (75.0)	3 (75.0)	5 (100)	5 (100)	16 (88.9)	16 (88.9)	19 (86.4)	19 (86.4)
発熱性好中球減少症	3 (75.0)	3 (75.0)	5 (100)	5 (100)	16 (88.9)	15 (83.3)	19 (86.4)	18 (81.8)
臨床検査	4 (100)	4 (100)	5 (100)	5 (100)	18 (100)	18 (100)	22 (100)	22 (100)
血小板数減少	4 (100)	4 (100)	5 (100)	5 (100)	17 (94.4)	17 (94.4)	21 (95.5)	21 (95.5)
白血球数減少	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	13 (72.2)	13 (72.2)	16 (72.7)	16 (72.7)
リンパ球数減少	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	12 (66.7)	12 (66.7)	14 (63.6)	14 (63.6)
好中球数減少	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	9 (50.0)	8 (44.4)	11 (50.0)	10 (45.5)
代謝および栄養障害	3 (75.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	9 (50.0)	2 (11.1)	12 (54.5)	2 (9.1)
低カリウム血症	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	6 (33.3)	1 (5.6)	8 (36.4)	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)	2 (50.0)	5 (100)	5 (100)	14 (77.8)	14 (77.8)	16 (72.7)	16 (72.7)
斑状丘疹状皮疹	2 (50.0)	2 (50.0)	5 (100)	5 (100)	14 (77.8)	14 (77.8)	16 (72.7)	16 (72.7)

［5.3.5.2-2 Table 14.3.2、5.3.5.3-1 1201 Table 1.1.2, 1201 Table 1.1.3 を改変］

8） 1421 試験

1421 試験の全体で 30%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-8 に示す。

全体で 30%以上発現した有害事象は、発熱性好中球減少症、斑状丘疹状皮疹が各 47.4%であった。

表 2.7.4.2.1.1-8 全体で 30%以上発現した有害事象及び副作用（1421 試験）

MedDRA ver.21.0 SOC PT	用量探索期 NS-87 135 units/m^2 (N=6)		有効性評価期 NS-87 135 units/m^2 (N=32)		全体 NS-87 135 units/m^2 (N=38)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数	6 (100.0)	5 (83.3)	28 (87.5)	25 (78.1)	34 (89.5)	30 (78.9)
血液およびリンパ系障害	3 (50.0)	3 (50.0)	16 (50.0)	15 (46.9)	19 (50.0)	18 (47.4)
発熱性好中球減少症	3 (50.0)	3 (50.0)	15 (46.9)	14 (43.8)	18 (47.4)	17 (44.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)	17 (53.1)	16 (50.0)	18 (47.4)	16 (42.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (16.7)	0 (0.0)	17 (53.1)	16 (50.0)	18 (47.4)	16 (42.1)

副作用は 1 サイクルで発現した NS-87 との因果関係のある有害事象を示す。

［5.3.5.2-3 Table 14.3.3, Table 14.3.6 を改変］

（2） 程度（Grade）別の有害事象

1） P1-2 試験

P1-2 試験で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-9 に示す。

高頻度（10%以上）に認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 80.9%、血小板減少症 59.6%、貧血 51.1%、白血球減少症、好中球減少症が各 31.9%、肺炎 17.0%、リンパ球減少症 12.8%、発熱、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少、食欲減退が各 10.6%であった。

表 2.7.4.2.1.1-9 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（P1-2 試験）

MedDRA/J ver 22.0	NS-87 (N=47)	
SOC	有害事象	副作用
PT	n (%)	n (%)
Grade 3 以上の有害事象発現例数	47 (100.0)	44 (93.6)
血液およびリンパ系障害	42 (89.4)	41 (87.2)
発熱性好中球減少症	38 (80.9)	36 (76.6)
血小板減少症	28 (59.6)	28 (59.6)
貧血	24 (51.1)	24 (51.1)
白血球減少症	15 (31.9)	15 (31.9)
好中球減少症	15 (31.9)	15 (31.9)
リンパ球減少症	6 (12.8)	6 (12.8)
播種性血管内凝固	3 (6.4)	3 (6.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (14.9)	5 (10.6)
発熱	5 (10.6)	4 (8.5)
感染症および寄生虫症	20 (42.6)	14 (29.8)
肺炎	8 (17.0)	7 (14.9)
敗血症	3 (6.4)	2 (4.3)
医療機器関連感染	3 (6.4)	1 (2.1)
臨床検査	8 (17.0)	5 (10.6)
好中球数減少	5 (10.6)	5 (10.6)
血小板数減少	5 (10.6)	5 (10.6)
白血球数減少	5 (10.6)	5 (10.6)
代謝および栄養障害	12 (25.5)	7 (14.9)
食欲減退	5 (10.6)	5 (10.6)
低カリウム血症	4 (8.5)	1 (2.1)

［5.3.5.2-1 表 12.2.2.2-1 を引用］

2） 301 試験

301 試験のいずれかの群で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-10 に示す。

高頻度（いずれかの群で 10%以上）に認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（NS-87 群 68%、7+3 療法群 71%）、肺炎（20%、15%）、低酸素症（13%、15%）、高血圧（10%、5.3%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-10 いずれかの群で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象（301 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-87 （N=153）	7+3 療法 （N=151）
	n (%)	n (%)
Grade 3 以上の有害事象発現例数	141 (92)	137 (91)
血液およびリンパ系障害	105 (69)	108 (72)
発熱性好中球減少症	104 (68)	107 (71)
胃腸障害	23 (15)	25 (17)
下痢	2 (1.3)	8 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (22)	36 (24)
疲労	11 (7.2)	9 (6.0)
感染症および寄生虫症	84 (55)	77 (51)
肺炎	30 (20)	22 (15)
菌血症	15 (9.8)	3 (2.0)
敗血症	14 (9.2)	11 (7.3)
臨床検査	24 (16)	20 (13)
駆出率減少	8 (5.2)	8 (5.3)
精神障害	8 (5.2)	13 (8.6)
譫妄	3 (2.0)	8 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 (25)	42 (28)
低酸素症	20 (13)	23 (15)
呼吸不全	11 (7.2)	10 (6.6)
肺水腫	4 (2.6)	8 (5.3)
血管障害	28 (18)	16 (11)
高血圧	16 (10)	8 (5.3)
低血圧	9 (5.9)	1 (0.7)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6.1 を引用］

3） 204 試験

204 試験のいずれかの群で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-11 に示す。

高頻度（いずれかの群で 10%以上）に認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（NS-87 群 63.5%、7+3 療法群 51.2%）、菌血症（35.3%、19.5%）、肺炎（15.3%、19.5%）、低カリウム血症（15.3%、12.2%）、敗血症（10.6%、7.3%）、好中球減少症（7.1%、14.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-11 いずれかの群で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象（204 試験）

MedDRA ver.13.0 SOC PT	NS-87 （N=85） n (%)	7+3 療法 （N=41） n (%)
Grade 3 以上の有害事象発現例数	83 (97.6)	37 (90.2)
血液およびリンパ系障害	59 (69.4)	26 (63.4)
発熱性好中球減少症	54 (63.5)	21 (51.2)
好中球減少症	6 (7.1)	6 (14.6)
血小板減少症	8 (9.4)	4 (9.8)
胃腸障害	22 (25.9)	8 (19.5)
下痢	8 (9.4)	3 (7.3)
全身障害および投与局所様態	22 (25.9)	6 (14.6)
疲労	8 (9.4)	2 (4.9)
疼痛	6 (7.1)	0 (0.0)
発熱	3 (3.5)	3 (7.3)
感染症および寄生虫症	57 (67.1)	20 (48.8)
菌血症	30 (35.3)	8 (19.5)
肺炎	13 (15.3)	8 (19.5)
敗血症	9 (10.6)	3 (7.3)
クロストリジウム感染	6 (7.1)	0 (0.0)
真菌性肺炎	5 (5.9)	0 (0.0)
尿路感染	2 (2.4)	3 (7.3)
細菌性尿路感染	5 (5.9)	0 (0.0)
カテーテル留置部位感染	3 (3.5)	3 (7.3)
代謝および栄養障害	21 (24.7)	11 (26.8)
食欲減退	2 (2.4)	4 (9.8)
低カリウム血症	13 (15.3)	5 (12.2)
神経系障害	12 (14.1)	4 (9.8)
失神	6 (7.1)	2 (4.9)
精神障害	7 (8.2)	6 (14.6)
精神状態変化	4 (4.7)	3 (7.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (20.0)	6 (14.6)
呼吸困難	5 (5.9)	3 (7.3)
鼻出血	6 (7.1)	0 (0.0)
低酸素症	6 (7.1)	1 (2.4)
胸水	0 (0.0)	3 (7.3)
腎および尿路障害	13 (15.3)	5 (12.2)
腎不全	3 (3.5)	4 (9.8)
急性腎不全	8 (9.4)	2 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	13 (15.3)	2 (4.9)
発疹	7 (8.2)	0 (0.0)

［5.3.5.1-2 Table 25 を引用］

4） 205 試験

205 試験のいずかの群で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-12 に示す。

高頻度（いずれかの群で 10%以上）に認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（NS-87 群 54.3%、救援療法群 34.1%）、菌血症（29.6%、43.2%）、肺炎（17.3%、6.8%）、疲労（14.8%、2.3%）、敗血症（13.6%、6.8%）、発疹（11.1%、0%）、尿路感染（6.2%、11.4%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-12 いずれかの群で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象（205 試験）

MedDRA ver.13.0 SOC PT	NS-87 （N=81） n (%)	救援療法 （N=44） n (%)
Grade 3 以上の有害事象発現例数	76 (93.8)	40 (90.9)
血液およびリンパ系障害	47 (58.0)	18 (40.9)
発熱性好中球減少症	44 (54.3)	15 (34.1)
好中球減少症	6 (7.4)	1 (2.3)
血小板減少症	3 (3.7)	3 (6.8)
全身障害および投与局所様態	29 (35.8)	11 (25.0)
疲労	12 (14.8)	1 (2.3)
発熱	7 (8.6)	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	51 (63.0)	27 (61.4)
菌血症	24 (29.6)	19 (43.2)
肺炎	14 (17.3)	3 (6.8)
敗血症	11 (13.6)	3 (6.8)
尿路感染	5 (6.2)	5 (11.4)
敗血症ショック	5 (6.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	13 (16.0)	10 (22.7)
低カリウム血症	7 (8.6)	3 (6.8)
低ナトリウム血症	2 (2.5)	3 (6.8)
神経系障害	7 (8.6)	4 (9.1)
失神	2 (2.5)	3 (6.8)
皮膚および皮下組織障害	14 (17.3)	1 (2.3)
発疹	9 (11.1)	0 (0.0)
血管障害	9 (11.1)	4 (9.1)
高血圧	4 (4.9)	3 (6.8)

［5.3.5.1-3 Table 22 を引用］

5） 206 試験

206 試験で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2.2.1.1-13 に示す。

高頻度（10%以上）に認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 73%、低酸素症 23%、錯乱状態 12%であった。

表 2.7.4.2.1.1-13 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象（206 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC/PT	NS-87（N=26） n (%)
Grade 3 以上の有害事象発現例数	22 (85)
血液およびリンパ系障害	19 (73)
発熱性好中球減少症	19 (73)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (19)
歩行障害	2 (7.7)
感染症および寄生虫症	10 (38)
菌血症	2 (7.7)
敗血症	2 (7.7)
ブドウ球菌性菌血症	2 (7.7)
精神障害	3 (12)
錯乱状態	3 (12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (27)
低酸素症	6 (23)
急性呼吸不全	2 (7.7)
呼吸困難	2 (7.7)

［5.3.4.2-1 Table 26 を引用］

6） 101 試験

101 試験の全コホートにおいて 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-14 に示す。

全コホートで高頻度（10%以上）に認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 41.7%、菌血症 27.1%、肺炎 20.8%、血小板減少症 14.6%、敗血症、低リン酸血症、呼吸困難が各 10.4%であった。

表 2.7.4.2.1.1-14 全コホートで 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（101 試験）

MedDRA ver.11.0 SOC PT	コホート 9（101 units/m^2）（N=20）		全コホート[a]（N=48）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grade 3 以上の有害事象発現例数	19 (95.0)	12 (60.0)	44 (91.7)	24 (50.0)
血液およびリンパ系障害	13 (65.0)	8 (40.0)	27 (56.3)	14 (29.2)
発熱性好中球減少症	10 (50.0)	6 (30.0)	20 (41.7)	8 (16.7)
血小板減少症	3 (15.0)	3 (15.0)	7 (14.6)	7 (14.6)
全身障害および投与局所様態	4 (20.0)	1 (5.0)	10 (20.8)	1 (2.1)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	14 (70.0)	5 (25.0)	21 (43.8)	7 (14.6)
菌血症	9 (45.0)	4 (20.0)	13 (27.1)	5 (10.4)
肺炎	8 (40.0)	1 (5.0)	10 (20.8)	2 (4.2)
敗血症	5 (25.0)	1 (5.0)	5 (10.4)	1 (2.1)
クロストリジウム感染	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (15.0)	1 (5.0)	8 (16.7)	1 (2.1)
低カリウム血症	2 (10.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	0 (0.0)
低リン酸血症	2 (10.0)	0 (0.0)	5 (10.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)
腎不全	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (20.0)	0 (0.0)	10 (20.8)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (10.0)	0 (0.0)	5 (10.4)	0 (0.0)
呼吸不全	2 (10.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (10.0)	2 (10.0)	4 (8.3)	4 (8.3)
発疹	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (6.3)	3 (6.3)

a：コホート 1～10（NS-87 を 3、6、12、24、32、43、57、76、101、134 units/m^2 投与）の合計

［5.3.5.3-1 101 Table 1.1, 101 Table 1.2 を改変］

7） 1201 試験

1201 試験の 100 units/m^2 合計群で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-15 に示す。

100 units/m^2 合計群で高頻度（10%以上）に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少 95.5%、貧血、発熱性好中球減少症が各 86.4%、白血球数減少 72.7%、リンパ球数減少 63.6%、好中球数減少 50.0%、斑状丘疹状皮疹 45.5%、低カリウム血症 36.4%、高血糖 22.7%、敗血症、食欲減退、低酸素症、高血圧が各 18.2%、低リン酸血症 13.6%であった。

表 2.7.4.2.1.1-15 100 units/m^2 合計群で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象（1201 試験）

MedDRA ver.21.0 SOC PT	NS-87 100 units/m^2 合計 (N=22)		NS-87 134 units/m^2 (N=5)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grade 3 以上の有害事象発現例数	22 (100.0)	22 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)
血液およびリンパ系障害	21 (95.5)	21 (95.5)	5 (100.0)	5 (100.0)
貧血	19 (86.4)	19 (86.4)	5 (100.0)	5 (100.0)
発熱性好中球減少症	19 (86.4)	18 (81.8)	5 (100.0)	5 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.6)	1 (4.5)	1 (20.0)	1 (20.0)
疼痛	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	7 (31.8)	7 (31.8)	3 (60.0)	3 (60.0)
敗血症	4 (18.2)	4 (18.2)	1 (20.0)	1 (20.0)
皮膚感染	2 (9.1)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	2 (9.1)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	22 (100.0)	22 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)
血小板数減少	21 (95.5)	21 (95.5)	5 (100.0)	5 (100.0)
白血球数減少	16 (72.7)	16 (72.7)	3 (60.0)	3 (60.0)
リンパ球数減少	14 (63.6)	14 (63.6)	3 (60.0)	3 (60.0)
好中球数減少	11 (50.0)	10 (45.5)	4 (80.0)	4 (80.0)
血中ビリルビン増加	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	12 (54.5)	2 (9.1)	2 (40.0)	2 (40.0)
低カリウム血症	8 (36.4)	1 (4.5)	2 (40.0)	0 (0.0)
高血糖	5 (22.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
食欲減退	4 (18.2)	2 (9.1)	2 (40.0)	2 (40.0)
低リン酸血症	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (22.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
低酸素症	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道性喘鳴	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (45.5)	9 (40.9)	1 (20.0)	1 (20.0)
斑状丘疹状皮疹	10 (45.5)	9 (40.9)	1 (20.0)	1 (20.0)
血管障害	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 1201 Table 1.1.1 を引用］

8） 1421 試験

1421 試験の全体で 5%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-16 に示す。

高頻度（10%以上）に認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 47.4%、斑状丘疹状皮疹 42.1%、低カリウム血症 13.2%であった。

表 2.7.4.2.1.1-16 全体で 5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象（1421 試験）

MedDRA ver.21.0 SOC PT	全体 NS-87 135 units/m^2 (N=38)	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
Grade 3 以上の有害事象発現例数	34 (89.5)	29 (76.3)
血液およびリンパ系障害	19 (50.0)	18 (47.4)
発熱性好中球減少症	18 (47.4)	17 (44.7)
胃腸障害	4 (10.5)	3 (7.9)
大腸炎	2 (5.3)	2 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.9)	1 (2.6)
発熱	2 (5.3)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	19 (50.0)	12 (31.6)
敗血症	3 (7.9)	1 (2.6)
皮膚感染	3 (7.9)	3 (7.9)
上気道感染	2 (5.3)	1 (2.6)
医療機器関連感染	2 (5.3)	1 (2.6)
粘膜感染	2 (5.3)	1 (2.6)
臨床検査	9 (23.7)	5 (13.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.9)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.3)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	9 (23.7)	4 (10.5)
低カリウム血症	5 (13.2)	3 (7.9)
高血糖	3 (7.9)	1 (2.6)
食欲減退	2 (5.3)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	16 (42.1)	14 (36.8)
斑状丘疹状皮疹	16 (42.1)	14 (36.8)

副作用は 1 サイクルで発現した NS-87 との因果関係のある有害事象を示す。

［5.3.5.3-1 1421 Table 1.1.1, 1421 Table 1.1.2 を改変］

（3） DLT 及び用量別の有害事象

1） P1-2 試験

P1-2 試験で DLT 評価を行った第 I 相パートでは、6 例に 100 units/m^2 を投与したが、DLT の発現は認められなかった。

2） 101 試験

101 試験のコホート 10 で 6 例に 134 units/m^2 を投与し、DLT が 3 例（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）に認められた。

用量別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.2.1.1-17 に、全コホートで 10%以上発現した副作用の用量別発現率を表 2.7.4.2.1.1-18 に示す。

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では用量依存の傾向が認められた。また、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 投与群で発現した。

表 2.7.4.2.1.1-17 用量別の有害事象発現率の要約（101 試験）

	コホート 1～4 3～24 units/m^2 （N=8）	コホート 5～8 32～76 units/m^2 （N=14）	コホート 9 101 units/m^2 （N=20）	コホート 10 134 units/m^2 （N=6）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	8 (100.0)	14 (100.0)	20 (100.0)	6 (100.0)
副作用	4 (50.0)	10 (71.4)	20 (100.0)	6 (100.0)
Grade 3 の有害事象	4 (50.0)	11 (78.6)	17 (85.0)	6 (100.0)
Grade 4 の有害事象	2 (25.0)	3 (21.4)	4 (20.0)	2 (33.3)
Grade 5 の有害事象	5 (62.5)	1 (7.1)	7 (35.0)	2 (33.3)
試験中の死亡	8 (100.0)	13 (92.9)	10 (50.0)	4 (66.7)
疾患進行による死亡	5 (62.5)	10 (71.4)	8 (40.0)	3 (50.0)
その他理由による死亡	3 (37.5)	3 (21.4)	2 (10.0)	1 (16.7)
治療期中止後 30 日未満の死亡	6 (75.0)	2 (14.3)	7 (35.0)	1 (16.7)
疾患進行による死亡	3 (37.5)	1 (7.1)	5 (25.0)	0 (0.0)
その他理由による死亡	3 (37.5)	1 (7.1)	2 (10.0)	1 (16.7)
重篤な有害事象	7 (87.5)	8 (57.1)	15 (75.0)	6 (100.0)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (15.0)	0 (0.0)

［5.3.3.2-1 Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.7 を改変］

表 2.7.4.2.1.1-18 全コホートで 10%以上発現した副作用の用量別発現率（101 試験）

MedDRA ver.11.0 SOC PT	コホート 1～4 3～24 units/m^2 （N=8）	コホート 5～8 32～76 units/m^2 （N=14）	コホート 9 101 units/m^2 （N=20）	コホート 10 134 units/m^2 （N=6）	全コホート （N=48）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
副作用発現例数	4 (50.0)	10 (71.4)	20 (100.0)	6 (100.0)	40 (83.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (21.4)	9 (45.0)	3 (50.0)	15 (31.3)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (35.0)	2 (33.3)	9 (18.8)
血小板減少症	0 (0.0)	3 (21.4)	3 (15.0)	1 (16.7)	7 (14.6)
胃腸障害	2 (25.0)	5 (35.7)	9 (45.0)	6 (100.0)	22 (45.8)
口内炎	2 (25.0)	3 (21.4)	4 (20.0)	5 (83.3)	14 (29.2)
悪心	0 (0.0)	2 (14.3)	5 (25.0)	3 (50.0)	10 (20.8)
下痢	0 (0.0)	2 (14.3)	3 (15.0)	2 (33.3)	7 (14.6)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	1 (7.1)	7 (35.0)	4 (66.7)	12 (25.0)
疲労	0 (0.0)	1 (7.1)	4 (20.0)	4 (66.7)	9 (18.8)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0 (0.0)	5 (25.0)	1 (16.7)	7 (14.6)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	1 (16.7)	5 (10.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	3 (21.4)	14 (70.0)	4 (66.7)	22 (45.8)
発疹	1 (12.5)	3 (21.4)	13 (65.0)	3 (50.0)	20 (41.7)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	2 (33.3)	5 (10.4)

［5.3.3.2-1 Table 24, Table 14.3.1.7 を改変］

3） 1201 試験

1201 試験の用量探索期では、4 例に 100 units/m^2 を投与したが DLT は認められず、5 例に 134 units/m^2 を投与し、DLT が 2 例（Grade 3 の頭痛及び疼痛）認められた。維持期では 18 例に 100 units/m^2 を投与し、DLT が 1 例（Grade 4 の血小板数減少）認められた。

4） 1421 試験

1421 試験の用量探索期で 6 例に 135 units/m^2 を投与し、DLT が 1 例（Grade 3 の駆出率減少）認められた。

（4） 発現時期別の有害事象

1） P1-2 試験

P1-2 試験での発現時期（寛解導入療法期、地固め療法期）別有害事象発現率の要約を表 2.7.4.2.1.1-19 に、治療期全体で 10%以上発現した有害事象の発現時期別発現率を表 2.7.4.2.1.1-20 に示す。

地固め療法期では、寛解導入療法期よりも Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が低く、死亡に至った有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。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。

表 2.7.4.2.1.1-19 発現時期別有害事象発現率の要約（P1-2 試験）

	寛解導入療法期	地固め療法期	治療期全体
	NS-87 （N=47）	NS-87 （N=25）	NS-87 （N=47）
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	47 (100.0)	23 (92.0)	47 (100.0)
副作用	47 (100.0)	22 (88.0)	47 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	45 (95.7)	20 (80.0)	47 (100.0)
Grade 3 以上の副作用	43 (91.5)	19 (76.0)	44 (93.6)
死亡に至った有害事象	4 (8.5)	0 (0.0)	4 (8.5)
死亡に至った副作用	4 (8.5)	0 (0.0)	4 (8.5)
重篤な有害事象	23 (48.9)	6 (24.0)	24 (51.1)
重篤な副作用	19 (40.4)	5 (20.0)	20 (42.6)
中止に至った有害事象	5 (10.6)	0 (0.0)	5 (10.6)
中止に至った副作用	4 (8.5)	0 (0.0)	4 (8.5)

寛解導入療法期：初回投与日から地固め療法開始日前まで（地固め療法を行っていない場合は初回投与日以降）、地固め療法期：地固め療法開始日以降

［5.3.5.3-1 Table 2.1.1, Table 2.1.3, Table 2.1.5 を改変］

表 2.7.4.2.1.1-20 治療期全体で 10%以上発現した有害事象の発現時期別発現率（P1-2 試験）

	寛解導入療法期		地固め療法期		治療期全体	
	NS-87（N=47）		NS-87（N=25）		NS-87（N=47）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	47 (100.0)	47 (100.0)	23 (92.0)	22 (88.0)	47 (100.0)	47 (100.0)
血液およびリンパ系障害	42 (89.4)	40 (85.1)	19 (76.0)	19 (76.0)	43 (91.5)	41 (87.2)
貧血	22 (46.8)	22 (46.8)	11 (44.0)	10 (40.0)	25 (53.2)	25 (53.2)
播種性血管内凝固	4 (8.5)	3 (6.4)	1 (4.0)	1 (4.0)	5 (10.6)	4 (8.5)
発熱性好中球減少症	39 (83.0)	36 (76.6)	11 (44.0)	11 (44.0)	40 (85.1)	37 (78.7)
白血球減少症	15 (31.9)	15 (31.9)	6 (24.0)	6 (24.0)	15 (31.9)	15 (31.9)
リンパ球減少症	6 (12.8)	6 (12.8)	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.8)	6 (12.8)
好中球減少症	13 (27.7)	13 (27.7)	10 (40.0)	10 (40.0)	15 (31.9)	15 (31.9)
血小板減少症	25 (53.2)	25 (53.2)	14 (56.0)	14 (56.0)	28 (59.6)	28 (59.6)
胃腸障害	38 (80.9)	29 (61.7)	15 (60.0)	9 (36.0)	39 (83.0)	31 (66.0)
便秘	17 (36.2)	12 (25.5)	4 (16.0)	0 (0.0)	19 (40.4)	12 (25.5)
下痢	8 (17.0)	4 (8.5)	1 (4.0)	1 (4.0)	8 (17.0)	4 (8.5)
悪心	14 (29.8)	11 (23.4)	7 (28.0)	6 (24.0)	16 (34.0)	14 (29.8)
口内炎	13 (27.7)	12 (25.5)	4 (16.0)	4 (16.0)	16 (34.0)	15 (31.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (44.7)	12 (25.5)	14 (56.0)	11 (44.0)	26 (55.3)	19 (40.4)
末梢性浮腫	4 (8.5)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	5 (10.6)	1 (2.1)
発熱	13 (27.7)	9 (19.1)	10 (40.0)	9 (36.0)	18 (38.3)	15 (31.9)
肝胆道系障害	9 (19.1)	7 (14.9)	3 (12.0)	1 (4.0)	11 (23.4)	8 (17.0)
肝機能異常	7 (14.9)	5 (10.6)	2 (8.0)	1 (4.0)	8 (17.0)	6 (12.8)
感染症および寄生虫症	25 (53.2)	22 (46.8)	9 (36.0)	4 (16.0)	32 (68.1)	25 (53.2)
肺炎	12 (25.5)	11 (23.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (25.5)	11 (23.4)
臨床検査	14 (29.8)	9 (19.1)	6 (24.0)	4 (16.0)	17 (36.2)	10 (21.3)
血小板数減少	5 (10.6)	5 (10.6)	2 (8.0)	2 (8.0)	5 (10.6)	5 (10.6)
白血球数減少	5 (10.6)	5 (10.6)	2 (8.0)	2 (8.0)	5 (10.6)	5 (10.6)
好中球数減少	4 (8.5)	4 (8.5)	2 (8.0)	2 (8.0)	5 (10.6)	5 (10.6)
代謝および栄養障害	25 (53.2)	14 (29.8)	7 (28.0)	5 (20.0)	25 (53.2)	14 (29.8)
低アルブミン血症	5 (10.6)	3 (6.4)	1 (4.0)	1 (4.0)	6 (12.8)	4 (8.5)
低カリウム血症	10 (21.3)	2 (4.3)	3 (12.0)	0 (0.0)	10 (21.3)	2 (4.3)
低ナトリウム血症	5 (10.6)	3 (6.4)	2 (8.0)	1 (4.0)	6 (12.8)	3 (6.4)
食欲減退	9 (19.1)	8 (17.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	10 (21.3)	9 (19.1)
神経系障害	7 (14.9)	4 (8.5)	3 (12.0)	2 (8.0)	9 (19.1)	6 (12.8)
頭痛	3 (6.4)	1 (2.1)	2 (8.0)	1 (4.0)	5 (10.6)	2 (4.3)
精神障害	12 (25.5)	1 (2.1)	3 (12.0)	0 (0.0)	14 (29.8)	1 (2.1)
不眠症	11 (23.4)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	11 (23.4)	0 (0.0)
譫妄	4 (8.5)	1 (2.1)	1 (4.0)	0 (0.0)	5 (10.6)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (17.0)	6 (12.8)	2 (8.0)	2 (8.0)	10 (21.3)	8 (17.0)
鼻出血	5 (10.6)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.6)	3 (6.4)
皮膚および皮下組織障害	35 (74.5)	19 (40.4)	8 (32.0)	6 (24.0)	38 (80.9)	21 (44.7)
薬疹	8 (17.0)	1 (2.1)	1 (4.0)	0 (0.0)	9 (19.1)	1 (2.1)
発疹	19 (40.4)	9 (19.1)	4 (16.0)	3 (12.0)	20 (42.6)	10 (21.3)
血管障害	8 (17.0)	3 (6.4)	5 (20.0)	1 (4.0)	10 (21.3)	4 (8.5)
高血圧	5 (10.6)	1 (2.1)	4 (16.0)	0 (0.0)	7 (14.9)	1 (2.1)

［5.3.5.3-1 Table 2.1.2, Table 2.1.4, Table 2.1.6 を改変］

2） 301 試験

301 試験の発現時期（寛解導入療法期、地固め療法期）別有害事象発現率の要約を表 2.7.4.2.1.1-21 に、治療期全体のいずれかの群で 20%以上発現した有害事象の発現時期別発現率を表 2.7.4.2.1.1-22 に示す。

いずれの群においても、地固め療法期では寛解導入療法期よりも Grade 3 以上の有害事象の発現率が低く、中止に至った有害事象は認められなかった。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。

表 2.7.4.2.1.1-21 発現時期別有害事象発現率の要約（301 試験）

	寛解導入療法期		地固め療法期		治療期全体	
	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)	NS-87 (N=49)	7+3 療法 (N=32)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	153 (100.0)	151 (100.0)	41 (83.7)	29 (90.6)	153 (100.0)	151 (100.0)
全副作用	146 (95.4)	143 (94.7)	34 (69.4)	23 (71.9)	146 (95.4)	143 (94.7)
Grade 3 以上の有害事象	137 (89.5)	134 (88.7)	27 (55.1)	15 (46.9)	139 (90.8)	135 (89.4)
Grade 3 以上の副作用	116 (75.8)	108 (71.5)	22 (44.9)	11 (34.4)	119 (77.8)	110 (72.8)
死亡に至った有害事象	11 (7.2)	14 (9.3)	1 (2.0)	3 (9.4)	12 (7.8)	17 (11.3)
死亡に至った副作用	5 (3.3)	8 (5.3)	1 (2.0)	1 (3.1)	6 (3.9)	9 (6.0)
重篤な有害事象	57 (37.3)	48 (31.8)	24 (49.0)	13 (40.6)	75 (49.0)	56 (37.1)
重篤な副作用	29 (19.0)	26 (17.2)	18 (36.7)	7 (21.9)	43 (28.1)	32 (21.2)
中止に至った有害事象	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.3)
中止に至った副作用	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.3)

寛解導入療法期：初回投与日から地固め療法開始日前まで（地固め療法を行っていない場合は治療期終了日まで）、地固め療法期：地固め療法開始日から治療期終了日まで

［5.3.5.3-1 Table 2.3.1.1.1, Table 2.3.1.1.3, Table 2.3.1.1.5 を改変］

表 2.7.4.2.1.1-22 治療期全体のいずれかの群で 20%以上発現した有害事象の発現時期別発現率（301 試験）

MedDRA ver.16.0	寛解導入療法期		地固め療法期		治療期全体	
SOC PT	NS-87 （N=153）	7+3 療法 （N=151）	NS-87 （N=49）	7+3 療法 （N=32）	NS-87 （N=153）	7+3 療法 （N=151）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	153 (100.0)	151 (100.0)	41 (83.7)	29 (90.6)	153 (100.0)	151 (100.0)
血液およびリンパ系障害	107 (69.9)	103 (68.2)	16 (32.7)	8 (25.0)	111 (72.5)	105 (69.5)
発熱性好中球減少症	104 (68.0)	103 (68.2)	14 (28.6)	7 (21.9)	107 (69.9)	105 (69.5)
胃腸障害	139 (90.8)	144 (95.4)	28 (57.1)	21 (65.6)	140 (91.5)	144 (95.4)
腹痛	29 (19.0)	27 (17.9)	4 (8.2)	3 (9.4)	32 (20.9)	29 (19.2)
便秘	61 (39.9)	58 (38.4)	11 (22.4)	9 (28.1)	65 (42.5)	60 (39.7)
下痢	68 (44.4)	100 (66.2)	6 (12.2)	9 (28.1)	70 (45.8)	103 (68.2)
悪心	73 (47.7)	81 (53.6)	10 (20.4)	7 (21.9)	74 (48.4)	83 (55.0)
嘔吐	37 (24.2)	32 (21.2)	3 (6.1)	1 (3.1)	38 (24.8)	32 (21.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	128 (83.7)	133 (88.1)	28 (57.1)	22 (68.8)	133 (86.9)	134 (88.7)
悪寒	35 (22.9)	38 (25.2)	10 (20.4)	4 (12.5)	41 (26.8)	41 (27.2)
疲労	44 (28.8)	48 (31.8)	11 (22.4)	9 (28.1)	53 (34.6)	53 (35.1)
粘膜の炎症	24 (15.7)	29 (19.2)	5 (10.2)	3 (9.4)	28 (18.3)	31 (20.5)
末梢性浮腫	56 (36.6)	70 (46.4)	9 (18.4)	9 (28.1)	61 (39.9)	76 (50.3)
発熱	26 (17.0)	23 (15.2)	7 (14.3)	4 (12.5)	32 (20.9)	25 (16.6)
感染症および寄生虫症	106 (69.3)	99 (65.6)	18 (36.7)	8 (25.0)	110 (71.9)	102 (67.5)
肺炎	30 (19.6)	27 (17.9)	4 (8.2)	2 (6.3)	34 (22.2)	29 (19.2)
代謝および栄養障害	67 (43.8)	73 (48.3)	11 (22.4)	8 (25.0)	71 (46.4)	77 (51.0)
食欲減退	46 (30.1)	59 (39.1)	8 (16.3)	4 (12.5)	50 (32.7)	62 (41.1)
神経系障害	91 (59.5)	76 (50.3)	20 (40.8)	12 (37.5)	101 (66.0)	82 (54.3)
浮動性めまい	25 (16.3)	25 (16.6)	7 (14.3)	6 (18.8)	32 (20.9)	31 (20.5)
頭痛	51 (33.3)	35 (23.2)	4 (8.2)	5 (15.6)	52 (34.0)	37 (24.5)
精神障害	78 (51.0)	74 (49.0)	7 (14.3)	9 (28.1)	80 (52.3)	80 (53.0)
不眠症	35 (22.9)	35 (23.2)	4 (8.2)	3 (9.4)	36 (23.5)	38 (25.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	122 (79.7)	108 (71.5)	18 (36.7)	16 (50.0)	124 (81.0)	112 (74.2)
咳嗽	50 (32.7)	32 (21.2)	5 (10.2)	2 (6.3)	51 (33.3)	33 (21.9)
呼吸困難	35 (22.9)	31 (20.5)	2 (4.1)	4 (12.5)	36 (23.5)	32 (21.2)
鼻出血	49 (32.0)	25 (16.6)	9 (18.4)	2 (6.3)	55 (35.9)	27 (17.9)
低酸素症	28 (18.3)	30 (19.9)	1 (2.0)	1 (3.1)	29 (19.0)	31 (20.5)
皮膚および皮下組織障害	122 (79.7)	95 (62.9)	19 (38.8)	14 (43.8)	124 (81.0)	97 (64.2)
発疹	41 (26.8)	31 (20.5)	4 (8.2)	3 (9.4)	43 (28.1)	33 (21.9)
血管障害	70 (45.8)	67 (44.4)	9 (18.4)	6 (18.8)	77 (50.3)	69 (45.7)
低血圧	27 (17.6)	29 (19.2)	5 (10.2)	1 (3.1)	31 (20.3)	30 (19.9)

［5.3.5.3-1 Table 2.3.1.1.2, Table 2.3.1.1.4, Table 2.3.1.1.6 を改変］

2.7.4.2.1.2 死亡

（1） P1-2 試験

P1-2 試験における死亡状況の要約を表 2.7.4.2.1.2-1 に示す。

カットオフ時点までに 48.9%（23/47 例）が死亡した。主な死因は、原疾患 34.0%、有害事象 8.5%であった。投与開始後 30 日以内の死亡は 6.4%（3/47 例）、60 日以内の死亡は 8.5%（4/47 例）であった。

表 2.7.4.2.1.2-1 死亡状況の要約（P1-2 試験）

		NS-87 (N=47)
		n (%)
死亡例数		23 (48.9)
死亡理由別	原疾患	16 (34.0)
	有害事象	4 (8.5)
	移植後に発症した肺炎	1 (2.1)
	継続治療による骨髄抑制期の感染症	1 (2.1)
	不明	1 (2.1)
死亡日の期間別	1～7 日	0 (0.0)
	8～30 日	3 (6.4)
	31～60 日	1 (2.1)
	1～60 日	4 (8.5)

［5.3.5.2-1 表 12.3.1-1 を改変］

P1-2 試験の治療期に発現した死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.2-2 に示す。

死亡に至った有害事象は、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。

表 2.7.4.2.1.2-2 死亡に至った有害事象一覧（P1-2 試験）

投与群	被験者コード[a]	性別	年齢	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-87 群 (N=47)	[redacted]	男	7	敗血症	20	2	あり	5	重篤	該当せず	死亡
		女	7	脳出血	18	18	あり	5	重篤	中止	死亡
		男	6	肺炎	11	20	あり	5	重篤	中止	死亡
		女	6	肺炎	10	9	あり	5	重篤	中止	死亡

a：被験者識別コードの「NS87-P1-2-」は省略
b：MedDRA/J ver 22.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.2-1 表 12.3.1-2 を引用］

（2） 301 試験

301 試験における死亡状況の要約を表 2.7.4.2.1.2-3 に示す。

追跡期間 5 年終了までの死亡率は、NS-87 群 81.0%（124/153 例）、7+3 療法群 92.7%（140/151 例）であり、主な死亡理由は白血病の進行（NS-87 群 56.5%、7+3 療法群 52.9%）であった。

投与開始後 30 日以内の死亡は、NS-87 群 5.9%（9/153 例）、7+3 療法群 10.6%（16/151 例）、60 日以内の死亡は、NS-87 群 14.4%（22/153 例）、7+3 療法群 21.2%（32/151 例）であり、いずれも NS-87 群の方が死亡率は低かった。

表 2.7.4.2.1.2-3 死亡状況の要約（301 試験）

		NS-87 （N=153） n (%)	7+3療法 （N=151） n (%)
死亡例数[a]		124 (81.0)	140 (92.7)
死亡理由別	白血病の進行	70 (56.5)	74 (52.9)
	非疾患進行、がん関連臓器不全	0 (0.0)	5 (3.6)
	有害事象	17 (13.7)	19 (13.6)
	不明	17 (13.7)	18 (12.9)
	その他	20 (16.1)	24 (17.1)
死亡日の期間別	1～7日	0 (0.0)	0 (0.0)
	8～30日	9 (5.9)	16 (10.6)
	31～60日	13 (8.5)	16 (10.6)
	1～60日	22 (14.4)	32 (21.2)
	治療期	12 (7.8)	17 (11.3)
	追跡期	111 (72.5)	122 (80.8)

a：追跡期終了後の死亡 2 例を含む

［5.3.5.1-1 CSR Addendum Table 12, Table 13 を引用］

301 試験の治療期に発現した死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-4 に、因果関係が否定されない死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.6.4.5.3-3 に示す。

死亡に至った有害事象は、NS-87 群 20%（31/153 例）、7+3 療法群 19%（29/151 例）に認められた。これらの有害事象のうち、NS-87 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。

表 2.7.4.2.1.2-4 治療期に発現した死亡に至った有害事象（301 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	NS-87 （N=153） n (%)	7+3 療法 （N=151） n (%)
死亡に至った有害事象	31 (20)	29 (19)
心臓障害	1 (0.7)	4 (2.6)
心停止	1 (0.7)	1 (0.7)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.7)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.7)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.9)	10 (6.6)
疾患進行	6 (3.9)	6 (4.0)
多臓器不全	2 (1.3)	4 (2.6)
死亡	1 (0.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	10 (6.5)	4 (2.6)
敗血症	7 (4.6)	2 (1.3)
肺炎	1 (0.7)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (0.7)	0 (0.0)
シュードモナス性菌血症	1 (0.7)	0 (0.0)
大腸菌性菌血症	0 (0.0)	1 (0.7)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	1 (0.7)
輸血関連急性肺障害	1 (0.7)	0 (0.0)
脳ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0 (0.0)
乳酸アシドーシス	1 (0.7)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.0)	3 (2.0)
急性骨髄性白血病	1 (0.7)	1 (0.7)
再発急性骨髄性白血病	1 (0.7)	0 (0.0)
骨髄異形成症候群	1 (0.7)	0 (0.0)
白血病	0 (0.0)	2 (1.3)
神経系障害	4 (2.6)	2 (1.3)
中枢神経系出血	2 (1.3)	0 (0.0)
脳出血	1 (0.7)	1 (0.7)
頭蓋内出血	1 (0.7)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3)	5 (3.3)
呼吸不全	1 (0.7)	3 (2.0)
誤嚥性肺炎	1 (0.7)	0 (0.0)
急性呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.7)
肺出血	0 (0.0)	1 (0.7)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.4 を引用］

（3） 204 試験

204 試験における死亡状況の要約を表 2.7.4.2.1.2-5 に示す。

追跡期間終了（630 日目）までに NS-87 群 49.4%（42/85 例）、7+3 療法群 48.8%（20/41 例）の死亡が認められ、主な死亡理由は両群ともがんの進行（NS-87 群 33%、7+3 療法群 17%）であった。また、投与開始から 90 日目までの死亡は、NS-87 群 8.2%（7/85 例）、7+3 療法群 22.0%（9/41 例）であり、NS-87 群の方が死亡率は低かった。

表 2.7.4.2.1.2-5 死亡状況の要約（204 試験）

	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)
	n (%)	n (%)
死亡例数[a]	42 (49.4)	20 (48.8)
死亡までの期間別		
1～7日	0 (0.0)	0 (0.0)
8～30日	3 (3.5)	3 (7.3)
31～60日	1 (1.2)	3 (7.3)
61～90日	3 (3.5)	3 (7.3)
91～180日	11 (12.9)	2 (4.9)
181～270日	7 (8.2)	5 (12.2)
271～360日	14 (16.5)	2 (4.9)
361～450日	2 (2.4)	1 (2.4)
451～540日	0 (0.0)	0 (0.0)
541～630日	1 (1.2)	1 (2.4)

a：630 日目以降に死亡が確認された NS-87 群 2 例を含む

［5.3.5.1-2 Table 14.3.1.10 を引用］

204 試験の治療期に発現した死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-6 に、因果関係が否定されない死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.6.5.5.3-3 に示す。

死亡に至った有害事象は、NS-87 群 11.8%（10/85 例）、7+3 療法群 17.1%（7/41 例）に認められた。このうち、NS-87 群で敗血症 2 例、脳ヘルニア、呼吸不全の各 1 例、7+3 療法群で敗血症 1 例、肺水腫及び心停止となった 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.2-6 治療期に発現した死亡に至った有害事象（204 試験）

MedDRA ver.13.0 SOC	NS-87 (N=85)	7+3 療法 (N=41)
PT	n (%)	n (%)
死亡に至った有害事象	10 (11.8)	7 (17.1)
心臓障害	0 (0.0)	2 (4.9)
心停止	0 (0.0)	1 (2.4)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (2.4)
全身障害および投与局所様態	3 (3.5)	0 (0.0)
疾患進行	3 (3.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (3.5)	4 (9.8)
肺炎	1 (1.2)	1 (2.4)
敗血症	2 (2.4)	2 (4.9)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0 (0.0)
脳ヘルニア	1 (1.2)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)	1 (2.4)
急性骨髄性白血病	1 (1.2)	0 (0.0)
白血病再発	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	1 (1.2)	0 (0.0)
頭蓋内出血	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	1 (2.4)
肺水腫	0 (0.0)	1 (2.4)
呼吸不全	1 (1.2)	0 (0.0)

［5.3.5.1-2 Table 14.3.1.4.1 を引用］

（4） 205 試験

205 試験における死亡状況の要約を表 2.7.4.2.1.2-7 に示す。

追跡期終了までに、NS-87 群 64.2%（52/81 例）、救援療法群 72.7%（32/44 例）の死亡が認められ、主な死亡理由は両群とも原疾患の進行（NS-87 群 20 例、救援療法群 12 例）であった。

また、投与開始から 30 日目までの死亡は、NS-87 群 7.4%（6/81 例）、救援療法群 4.5%（2/44 例）、60 日目までの死亡は、NS-87 群 14.8%（12/81 例）、救援療法群 15.9%（7/44 例）であり、いずれの群も大半の被験者は、追跡期に死亡した。

表 2.7.4.2.1.2-7 死亡状況の要約（205 試験）

	NS-87 （N=81） n (%)	救援療法 （N=44） n (%)
死亡例数	52 (64.2)	32 (72.7)
治療期死亡例数	10 (12.3)	4 (9.1)
追跡期死亡例数	42 (51.9)	28 (63.6)
死亡までの期間別		
1～7日	0 (0.0)	0 (0.0)
8～30日	6 (7.4)	2 (4.5)
31～60日	6 (7.4)	5 (11.4)
61～90日	3 (3.7)	6 (13.6)
91～180日	17 (21.0)	8 (18.2)
181～270日	9 (11.1)	5 (11.4)
271～365日	10 (12.3)	5 (11.4)
366日～	1 (1.2)	1 (2.3)

［5.3.5.1-3 Table 14.3.1.8 を引用］

205 試験の治療期に発現した死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-8 に、因果関係が否定されない死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.6.6.5.3-3 に示す。

死亡に至った有害事象は、NS-87 群で 23.5%（19/81 例）、救援療法群で 20.5%（9/44 例）に認められた。このうち、NS-87 群の敗血症 2 例、呼吸窮迫、肺炎及び呼吸不全の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。救援療法群では、治療期に発現した死亡に至った有害事象はいずれも因果関係が否定された。

表 2.7.4.2.1.2-8 治療期に発現した死亡に至った有害事象（205 試験）

MedDRA ver.13.0 SOC PT	NS-87 （N=81） n (%)	救援療法 （N=44） n (%)
死亡に至った有害事象	19 (23.5)	9 (20.5)
心臓障害	1 (1.2)	1 (2.3)
心不全	0 (0.0)	1 (2.3)
心肺停止	1 (1.2)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	1 (1.2)	3 (6.8)
死亡	0 (0.0)	1 (2.3)
疾患進行	0 (0.0)	1 (2.3)
多臓器不全	0 (0.0)	1 (2.3)
心突然死	1 (1.2)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.2-8 治療期に発現した死亡に至った有害事象（205 試験）（続き）

MedDRA ver.13.0 SOC PT	NS-87 （N=81） n (%)	救援療法 （N=44） n (%)
感染症および寄生虫症	10 (12.3)	3 (6.8)
菌血症	0 (0.0)	1 (2.3)
肺炎	4 (4.9)	2 (4.5)
敗血症	4 (4.9)	0 (0.0)
敗血症性ショック	2 (2.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0 (0.0)
硬膜下血腫	1 (1.2)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.5)	2 (4.5)
急性骨髄性白血病	2 (2.5)	2 (4.5)
神経系障害	1 (1.2)	0 (0.0)
脳出血	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.7)	0 (0.0)
急性呼吸不全	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (1.2)	0 (0.0)

［5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.1 を引用］

（5） 206 試験

試験期間中に 26 例中 5 例の死亡が報告された。全ての死因は疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。治療期で死亡例は認められず、投与開始から 30 日目までの死亡は 0 例、60 日目までの死亡は 2 例であった。

また、死亡した 5 例中 2 例で死亡に至った有害事象として、敗血症及び再発急性骨髄性白血病が各 1 例報告された（表 2.7.4.2.1.2-9）。

表 2.7.4.2.1.2-9 死亡に至った有害事象（206 試験）

被験者 ID	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	死亡日 [b]	重篤/非重篤	Grade	因果関係	治験薬投与
[redacted]	男	3[redacted]	再発急性骨髄性白血病	251	251	重篤	5	None	変更なし
	男	7[redacted]	敗血症	32	32	重篤	5	Probable	変更なし

a：MedDRA ver.16.0 PT
b：寛解導入療法 1 サイクルの初回投与日を 1 日目として起算（日目）

［5.3.4.2-1 Listing 16.2.7.3 を改変］

（6） 101 試験

101 試験でのコホート 9 及び全コホートにおける死亡状況の要約を表 2.7.4.2.1.2-10 に示す。

全コホートで死亡は 72.9%（35/48 例）に認められ、主な死因は疾患進行 54.2%であった。投与開始から 30 日以内の死亡は 12.5%（6/48 例）、90 日以内の死亡は 35.4%（17/48 例）であった。

表 2.7.4.2.1.2-10 コホート 9 及び全コホートの死亡状況の要約（101 試験）

	コホート 9 (101 units/m^2) (N=20)	全コホート [a] (N=48)
	n (%)	n (%)
死亡	10 (50.0)	35 (72.9)
疾患進行	8 (40.0)	26 (54.2)
疾患進行に関連しない臓器不全	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	2 (10.0)	9 (18.8)
死亡までの期間別		
1～7 日	0 (0.0)	0 (0.0)
8～30 日	3 (15.0)	6 (12.5)
31～60 日	3 (15.0)	7 (14.6)
61～90 日	1 (5.0)	4 (8.3)
91 日以上	3 (15.0)	17 (35.4)
不明	0 (0.0)	1 (2.1)

a：コホート 1～10（NS-87 を 3、6、12、24、32、43、57、76、101、134 units/m^2 投与）の合計

［5.3.3.2-1 Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.8 を改変］

101 試験の治療期に発現した死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.2-11 に示す。

死亡に至った有害事象は、全コホート合計で 15 例に 19 件認められ、そのうちコホート 4（24 units/m^2）の肺炎 1 例、コホート 9（101 units/m^2）の下痢/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。

表 2.7.4.2.1.2-11 治療期に発現した死亡に至った有害事象一覧（101 試験）

投与群 [a]	被験者コード	性別	年齢	有害事象 [b]	発現日 [c]	死亡日 [c]	因果関係	Grade [d]	重篤/非重篤	治験薬投与
コホート 1 (N=1)	[redacted]	男	2[redacted]	感染	20	20	none	5	重篤	変更なし
コホート 2 (N=1)	[redacted]	男	3[redacted]	悪性新生物進行	25	25	none	5	重篤	変更なし
コホート 4 (N=4)	[redacted]	男	6[redacted]	肺炎	16	33	possible	5	重篤	変更なし
	[redacted]	女	5[redacted]	呼吸不全	39	39	none	5	重篤	変更なし
	[redacted]	男	7[redacted]	疾患進行	41	41	none	5	重篤	変更なし
コホート 6 (N=4)	[redacted]	女	7[redacted]	脳血管発作	5	10	none	5	重篤	中止
				頭蓋内出血	5	10	none	5	重篤	中止
コホート 9 (N=20)	[redacted]	男	5[redacted]	下痢	41		possible	5	重篤	変更なし
				高ナトリウム血症	40	41	possible	5	重篤	変更なし
	[redacted]	女	7[redacted]	敗血症	57		possible	5	重篤	変更なし
	[redacted]	男	6[redacted]	頭蓋内出血	18	19	none	5	重篤	変更なし
	[redacted]	男	5[redacted]	呼吸不全	89	89	none	5	重篤	変更なし
				血小板減少症	9	17	possible	5	重篤	中止
	[redacted]	女	6[redacted]	口内炎	9	17	possible	5	重篤	中止
				菌血症	9	11	possible	5	重篤	中止
	[redacted]	女	7[redacted]	てんかん重積状態	23		none	5	重篤	変更なし
	[redacted]	女	5[redacted]	疾患進行	20	20	none	5	重篤	中止
コホート 10 (N=6)	[redacted]	女	8[redacted]	呼吸不全	37	39	none	5	重篤	変更なし
	[redacted]	男	6[redacted]	直腸出血	85	88	none	5	重篤	変更なし

a：コホート（投与量）：1（3 units/m^2）、2（6 units/m^2）、3（12 units/m^2）、4（24 units/m^2）、5（32 units/m^2）、6（43 units/m^2）、7（57 units/m^2）、8（76 units/m^2）、9（101 units/m^2）、10（134 units/m^2）

b：MedDRA ver.11.0 PT

c：初回投与日を 1 日目として起算（日目）

d：CTCAE ver.3.0

［5.3.3.2-1 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.1 を改変］

（7） 1201 試験

投与終了 30 日後から 6 ヵ月間の追跡期間中に疾患の進行により 10 例（100 units/m^2 合計群 9 例、134 units/m^2 群 1 例）が死亡した。

治療期に死亡に至った有害事象は認められなかった。

（8） 1421 試験

治療期間中の死亡は認められず、追跡期間中に 12 例が死亡した。死因は原疾患 8 例、その他の原因 4 例で、いずれも治療に関連する死亡ではなかった。12 例中 6 例は追跡調査期移行 6 ヵ月後までに死亡が確認された。

死亡に至った有害事象として収集された 1 例について、表 2.7.4.2.1.2-12 に示す。

表 2.7.4.2.1.2-12 死亡に至った有害事象（1421 試験）

群	被験者 No.	性別	年齢	発現期	有害事象名 [a]	発現日 [b]	Grade	重篤/非重篤
用量探索期	[redacted]	女	2[redacted]	追跡調査期	死亡	50	5	重篤

a：MedDRA ver.21.0 PT
b：1 サイクルの初回投与日を 1 日目として起算（日目）

［5.3.5.2-3 Listing 16.3.1.1 を引用］

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

（1） P1-2 試験

P1-2 試験で 2 例以上発現した重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.3-1 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.7.6.3-4 に示す。

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。また、重篤な副作用は 42.6%（20/47 例）に認められ、5%以上に発現した重篤な副作用は、発熱性好中球減少症 19.1%、肺炎 12.8%、発熱 6.4%であった。

表 2.7.4.2.1.3-1 2 例以上に発現した重篤な有害事象及び副作用（P1-2 試験）

MedDRA/J ver 22.0	NS-87 (N=47)	
SOC	有害事象	副作用
PT	n (%)	n (%)
重篤な有害事象	24 (51.1)	20 (42.6)
血液およびリンパ系障害	12 (25.5)	10 (21.3)
発熱性好中球減少症	11 (23.4)	9 (19.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (8.5)	3 (6.4)
発熱	4 (8.5)	3 (6.4)
感染症および寄生虫症	14 (29.8)	10 (21.3)
肺炎	7 (14.9)	6 (12.8)
敗血症	2 (4.3)	2 (4.3)
蜂巣炎	2 (4.3)	1 (2.1)

［5.3.5.2-1 表 12.3.2-1 を引用］

（2） 301 試験

301 試験のいずれかの群で 2%以上発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-2 に、NS-87 群で認められた重篤な副作用一覧を表 2.7.6.4.5.3-5 に示す。

重篤な有害事象は、NS-87 群 59%（90/153 例）、7+3 療法群 43%（65/151 例）で発現した。いずれかの群で 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（NS-87 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。

表 2.7.4.2.1.3-2 いずれかの群で 2%以上に発現した重篤な有害事象（301 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	NS-87 （N=153） n (%)	7+3 療法 （N=151） n (%)
重篤な有害事象発現例数	90 (59)	65 (43)
血液およびリンパ系障害	16 (10)	11 (7.3)
発熱性好中球減少症	12 (7.8)	8 (5.3)
心臓障害	11 (7.2)	15 (9.9)
左室機能不全	0 (0.0)	4 (2.6)
心筋梗塞	3 (2.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (7.8)	12 (7.9)
疾患進行	6 (3.9)	6 (4.0)
多臓器不全	2 (1.3)	4 (2.6)
感染症および寄生虫症	38 (25)	26 (17)
敗血症	12 (7.8)	5 (3.3)
肺炎	10 (6.5)	6 (4.0)
菌血症	4 (2.6)	0 (0.0)
蜂巣炎	3 (2.0)	1 (0.7)
臨床検査	14 (9.2)	10 (6.6)
駆出率減少	9 (5.9)	9 (6.0)
神経系障害	12 (7.8)	3 (2.0)
失神	4 (2.6)	0 (0.0)
中枢神経系出血	3 (2.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (15)	21 (14)
呼吸不全	11 (7.2)	8 (5.3)
急性呼吸不全	6 (3.9)	3 (2.0)
低酸素症	3 (2.0)	3 (2.0)
肺水腫	1 (0.7)	3 (2.0)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.3 を引用］

（3） 204 試験

204 試験のいずれかの群で 2 例以上発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-3 に、NS-87 群で認められた重篤な副作用一覧を表 2.7.6.5.5.3-5 に示す。

重篤な有害事象は、NS-87 群 55.3%（47/85 例）、7+3 療法群 39.0%（16/41 例）で認められた。いずれかの群で 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（NS-87 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。

表 2.7.4.2.1.3-3 いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（204 試験）

MedDRA ver.13.0 SOC PT	NS-87 （N=85） n (%)	7+3 療法 （N=41） n (%)
重篤な有害事象発現例数	47 (55.3)	16 (39.0)
血液およびリンパ系障害	11 (12.9)	5 (12.2)
発熱性好中球減少症	9 (10.6)	4 (9.8)
心臓障害	3 (3.5)	5 (12.2)
心筋梗塞	1 (1.2)	2 (4.9)
胃腸障害	7 (8.2)	1 (2.4)
腹痛	3 (3.5)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	12 (14.1)	0 (0.0)
発熱	7 (8.2)	0 (0.0)
疾患進行	3 (3.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	25 (29.4)	8 (19.5)
敗血症	7 (8.2)	2 (4.9)
菌血症	6 (7.1)	1 (2.4)
肺炎	4 (4.7)	2 (4.9)
真菌性肺炎	2 (2.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (3.5)	1 (2.4)
急性腎不全	3 (3.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9.(10.6)	3 (7.3)
呼吸困難	2 (2.4)	1 (2.4)
鼻出血	2 (2.4)	0 (0.0)
呼吸不全	2 (2.4)	0 (0.0)

［5.3.5.1-2 Table 14.3.1.6 を引用］

（4） 205 試験

205 試験のいずれかの群で 2 例以上発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-4 に、NS-87 群で認められた重篤な副作用一覧を表 2.7.6.6.5.3-5 に示す。

重篤な有害事象の発現率は、NS-87 群 65.4%（53/81 例）、救援療法群 50.0%（22/44 例）であった。いずれかの群で 5%以上に発現した重篤な有害事象は、菌血症（NS-87 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。

表 2.7.4.2.1.3-4 いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（205 試験）

MedDRA ver.13.0 SOC PT	NS-87 （N=81） n (%)	救援療法 （N=44） n (%)
重篤な有害事象発現例数	53 (65.4)	22 (50.0)
血液およびリンパ系障害	11 (13.6)	3 (6.8)
発熱性好中球減少症	7 (8.6)	2 (4.5)
胃腸障害	6 (7.4)	1 (2.3)
悪心	2 (2.5)	0 (0.0)
嘔吐	2 (2.5)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	6 (7.4)	4 (9.1)
発熱	2 (2.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	32 (39.5)	10 (22.7)
菌血症	11 (13.6)	6 (13.6)
敗血症	8 (9.9)	1 (2.3)
肺炎	7 (8.6)	2 (4.5)
敗血症性ショック	4 (4.9)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.3-4 いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（205 試験）（続き）

MedDRA ver.13.0 SOC PT	NS-87 （N=81） n (%)	救援療法 （N=44） n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (4.9)	2 (4.5)
急性骨髄性白血病	4 (4.9)	2 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.6)	0 (0.0)
呼吸窮迫	2 (2.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.7)	1 (2.3)
発疹	2 (2.5)	0 (0.0)
血管障害	4 (4.9)	1 (2.3)
低血圧	2 (2.5)	0 (0.0)

［5.3.5.1-3 Table 24 を引用］

（5） 206 試験

206 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-5 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.3.7.3-4 に示す。

重篤な有害事象は 31%（8/26 例）に認められ、5%以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 27%であった。

表 2.7.4.2.1.3-5 重篤な有害事象（206 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC/PT	NS-87（N=26） n (%)
重篤な有害事象	8 (31)
血液およびリンパ系障害	7 (27)
発熱性好中球減少症	7 (27)
胃腸障害	1 (3.8)
イレウス	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	5 (19)
カテーテル留置部位感染	1 (3.8)
肺感染	1 (3.8)
細菌性髄膜炎	1 (3.8)
耐性病原体	1 (3.8)
肺炎	1 (3.8)
肺真菌症	1 (3.8)
敗血症	1 (3.8)
臨床検査	1 (3.8)
駆出率減少	1 (3.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.8)
再発急性骨髄性白血病	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8)
急性呼吸不全	1 (3.8)
低酸素症	1 (3.8)

［5.3.4.2-1 Table 29 を引用］

（6） 101 試験

101 試験の全コホートで 2 例以上発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-6 に、重篤な副作用一覧（死亡を除く）を表 2.7.6.1.5.3-5 に示す。

全コホートで、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。

表 2.7.4.2.1.3-6 全コホートで 2 例以上発現した重篤な有害事象（101 試験）

MedDRA ver.11.0 PT	コホート 1～4 3～24 units/m^2 （N=8）	コホート 5～8 32～76 units/m^2 （N=14）	コホート 9 101 units/m^2 （N=20）	コホート 10 134 units/m^2 （N=6）	全コホート （N=48）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重篤な有害事象	7 (87.5)	8 (57.1)	15 (75.0)	6 (100.0)	36 (75.0)
発熱性好中球減少症	2 (25.0)	2 (14.3)	4 (20.0)	3 (50.0)	11 (22.9)
肺炎	1 (12.5)	1 (7.1)	3 (15.0)	0 (0.0)	5 (10.4)
発熱	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (6.3)
呼吸不全	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (16.7)	3 (6.3)
敗血症	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
疾患進行	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (16.7)	2 (4.2)
腎不全	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (4.2)

［5.3.3.2-1 Table 20, Table 14.3.1.5 を改変］

（7） 1201 試験

1201 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-7 に、一覧表を表 2.7.6.8.5.3-2 に示す。

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。

表 2.7.4.2.1.3-7 重篤な有害事象（1201 試験）

	用量探索期		維持期	NS-87
MedDRA ver.21.0	NS-87	NS-87	NS-87	100 units/m^2
SOC	100 units/m^2	134 units/m^2	100 units/m^2	合計
PT	（N=4）	（N=5）	（N=18）	（N=22）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重篤な有害事象	2 (50.0)	5 (100.0)	16 (88.9)	18 (81.8)
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)	4 (80.0)	16 (88.9)	17 (77.3)
発熱性好中球減少症	1 (25.0)	4 (80.0)	16 (88.9)	17 (77.3)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	3 (60.0)	5 (27.8)	6 (27.3)
敗血症	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (16.7)	3 (13.6)
肺感染	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (9.1)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
菌血症	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	0 (0.0)	4 (22.2)	5 (22.7)
低酸素症	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	4 (18.2)
上気道性喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
神経系障害	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
頭痛	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
疼痛	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.2-2 Table 14.3.3 を引用］

（8） 1421 試験

1421 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-8 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.9.5.3-3 に示す。

全体における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。

表 2.7.4.2.1.3-8 重篤な有害事象（1421 試験）

MedDRA ver.21.0 SOC PT	用量探索期 NS-87 135 units/m^2 （N=6）	有効性評価期 NS-87 135 units/m^2 （N=32）	全体 NS-87 135 units/m^2 （N=38）
発現例数	6 (100.0)	15 (46.9)	21 (55.3)
血液およびリンパ系障害	2 (33.3)	9 (28.1)	11 (28.9)
発熱性好中球減少症	2 (33.3)	9 (28.1)	11 (28.9)
感染症および寄生虫症	4 (66.7)	7 (21.9)	11 (28.9)
肺感染	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (5.3)
肛門直腸感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
菌血症	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
感染性腸炎	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
大腸菌感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
毛包炎	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
腎感染	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
敗血症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
敗血症性ショック	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
ブドウ球菌感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	6 (18.8)	6 (15.8)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	6 (18.8)	6 (15.8)
胃腸障害	1 (16.7)	3 (9.4)	4 (10.5)
大腸炎	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (5.3)
嚥下障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
口内炎	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	2 (6.3)	4 (10.5)
発熱	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (5.3)
死亡	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
気腫	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
臨床検査	2 (33.3)	2 (6.3)	4 (10.5)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
駆出率減少	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
レンサ球菌検査陽性	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	3 (9.4)	3 (7.9)
高血糖	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (5.3)
食欲減退	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
神経系障害	1 (16.7)	2 (6.3)	3 (7.9)
頭痛	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
不全片麻痺	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
失神	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (5.3)
低酸素症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
上気道性喘鳴	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
頻尿	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)

［5.3.5.2-3 Table 14.3.4 を引用］

2.7.4.2.1.4 投与中止に至った有害事象

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。

（1） P1-2 試験

P1-2 試験で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 3 例（6.4%）、大腿骨頚部骨折、脳出血が各 1 例（2.1%）であった。

（2） 301 試験

301 試験で投与中止に至った有害事象は、NS-87 群 2.0%（3/153 例）、7+3 療法群 1.3%（2/151 例）に認められ、NS-87 群で心不全、心筋症、急性腎不全が各 1 例（0.7%）、7+3 療法群で駆出率減少 2 例（1.3%）であった。

（3） 204 試験

204 試験で投与中止に至った有害事象は、NS-87 群 2.4%（2/85 例）、7+3 療法群 2.4%（1/41 例）で認められ、NS-87 群で呼吸不全及び急性腎不全が各 1 例（1.2%）、7+3 療法群で精神病性障害が 1 例（2.4%）であった。

（4） 101 試験

101 試験の全コホートで投与中止に至った有害事象は 8.3%（4/48 例）に認められ、コホート 6（43 units/m^2）で 1 例（脳血管発作/頭蓋内出血）、コホート 9（101 units/m^2）で 3 例（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。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

有害事象の器官別大分類（SOC）別の発現率を、表 2.7.4.2.1.5-1（P1-2 試験、301 試験）、表 2.7.4.2.1.5-2（204 試験、205 試験）、表 2.7.4.2.1.5-3（206 試験、101 試験）、表 2.7.4.2.1.5-4（1201 試験、1421 試験）に示す。

成人対象試験では、いずれの試験においても発現率が 50%以上の SOC は、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。その他、「神経系障害」、「精神障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「代謝および栄養障害」の発現率も高い傾向であった。

小児対象の 1201 試験及び 1421 試験では、「臨床検査」、「血液およびリンパ系障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「代謝および栄養障害」、「感染症および寄生虫症」の発現率が高い傾向を示した。

表 2.7.4.2.1.5-1 器官別大分類別の有害事象発現率（P1-2 試験及び 301 試験）

MedDRA SOC	P1-2 試験 NS-87 (N=47)	301 試験 NS-87 (N=153)	301 試験 7+3 療法 (N=151)
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	47 (100.0)	153 (100)	151 (100)
血液およびリンパ系障害	43 (91.5)	111 (73)	108 (72)
心臓障害	6 (12.8)	63 (41)	61 (40)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (2.1)	10 (6.5)	6 (4.0)
内分泌障害	0 (0.0)	4 (2.6)	2 (1.3)
眼障害	2 (4.3)	41 (27)	27 (18)
胃腸障害	39 (83.0)	140 (92)	144 (95)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (55.3)	136 (89)	136 (90)
肝胆道系障害	11 (23.4)	11 (7.2)	7 (4.6)
免疫系障害	4 (8.5)	4 (2.6)	3 (2.0)
感染症および寄生虫症	32 (68.1)	112 (73)	103 (68)
傷害、中毒および処置合併症	10 (21.3)	64 (42)	51 (34)
臨床検査	17 (36.2)	39 (25)	43 (28)
代謝および栄養障害	25 (53.2)	73 (48)	77 (51)
筋骨格系および結合組織障害	12 (25.5)	75 (49)	68 (45)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	7 (4.6)	4 (2.6)
神経系障害	9 (19.1)	102 (67)	84 (56)
精神障害	14 (29.8)	80 (52)	81 (54)
腎および尿路障害	3 (6.4)	48 (31)	49 (32)
生殖系および乳房障害	1 (2.1)	9 (5.9)	9 (6.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (21.3)	126 (82)	113 (75)
皮膚および皮下組織障害	38 (80.9)	124 (81)	97 (64)
外科および内科処置	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
血管障害	10 (21.3)	79 (52)	70 (46)

P1-2 試験：MedDRA/J ver.22.0、301 試験：MedDRA ver.16.0

［5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-2 器官別大分類別の有害事象発現率（204 試験及び 205 試験）

MedDRA ver.13.0 SOC	204 試験 NS-87 (N=85)	204 試験 7+3 療法 (N=41)	205 試験 NS-87 (N=81)	205 試験 救援療法 (N=44)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	85 (100.0)	41 (100.0)	81 (100.0)	44 (100.0)
血液およびリンパ系障害	61 (71.8)	27 (65.9)	50 (61.7)	18 (40.9)
心臓障害	38 (44.7)	17 (41.5)	36 (44.4)	12 (27.3)
耳および迷路障害	8 (9.4)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (1.2)	1 (2.4)	3 (3.7)	1 (2.3)
眼障害	18 (21.2)	9 (22.0)	15 (18.5)	9 (20.5)
胃腸障害	84 (98.8)	41 (100.0)	70 (86.4)	39 (88.6)
全身障害および投与局所様態	85 (100.0)	39 (95.1)	77 (95.1)	41 (93.2)
肝胆道系障害	13 (15.3)	5 (12.2)	12 (14.8)	1 (2.3)
免疫系障害	6 (7.1)	1 (2.4)	6 (7.4)	7 (15.9)
感染症および寄生虫症	73 (85.9)	29 (70.7)	67 (82.7)	33 (75.0)
傷害、中毒および処置合併症	22 (25.9)	9 (22.0)	19 (23.5)	11 (25.0)
臨床検査	45 (52.9)	17 (41.5)	25 (30.9)	12 (27.3)
代謝および栄養障害	55 (64.7)	26 (63.4)	51 (63.0)	28 (63.6)
筋骨格系および結合組織障害	26 (30.6)	10 (24.4)	30 (37.0)	7 (15.9)

表 2.7.4.2.1.5-2 器官別大分類別の有害事象発現率（204 試験及び 205 試験）（続き）

MedDRA ver.13.0 SOC	204 試験		205 試験	
	NS-87 (N=85)	7+3 療法 (N=41)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (8.2)	1 (2.4)	7 (8.6)	2 (4.5)
神経系障害	62 (72.9)	22 (53.7)	45 (55.6)	27 (61.4)
精神障害	55 (64.7)	16 (39.0)	33 (40.7)	14 (31.8)
腎および尿路障害	29 (34.1)	13 (31.7)	18 (22.2)	11 (25.0)
生殖系および乳房障害	9 (10.6)	2 (4.9)	10 (12.3)	3 (6.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	70 (82.4)	29 (70.7)	55 (67.9)	26 (59.1)
皮膚および皮下組織障害	79 (92.9)	29 (70.7)	66 (81.5)	29 (65.9)
外科および内科処置	4 (4.7)	1 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
血管障害	38 (44.7)	19 (46.3)	38 (46.9)	15 (34.1)

［5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2、5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-3 器官別大分類別の有害事象発現率（206 試験及び 101 試験）

MedDRA SOC	206 試験	101 試験	
	NS-87 (N=26)	NS-87 101 units/m^2 (N=20)	全コホート[a] (N=48)
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	26 (100)	20 (100.0)	48 (100.0)
血液およびリンパ系障害	19 (73)	15 (75.0)	31 (64.6)
心臓障害	10 (38)	6 (30.0)	16 (33.3)
耳および迷路障害	2 (7.7)	2 (10.0)	2 (4.2)
内分泌障害	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	10 (38)	4 (20.0)	8 (16.7)
胃腸障害	22 (85)	17 (85.0)	38 (79.2)
一般・全身障害および投与部位の状態／全身障害および投与局所様態	24 (92)	19 (95.0)	41 (85.4)
肝胆道系障害	1 (3.8)	3 (15.0)	4 (8.3)
免疫系障害	2 (7.7)	1 (5.0)	2 (4.2)
感染症および寄生虫症	17 (65)	16 (80.0)	30 (62.5)
傷害、中毒および処置合併症	9 (35)	7 (35.0)	12 (25.0)
臨床検査	11 (42)	11 (55.0)	22 (45.8)
代謝および栄養障害	16 (62)	15 (75.0)	26 (54.2)
筋骨格系および結合組織障害	15 (58)	7 (35.0)	22 (45.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (12)	0 (0.0)	2 (4.2)
神経系障害	20 (77)	19 (95.0)	32 (66.7)
精神障害	16 (62)	10 (50.0)	23 (47.9)
腎および尿路障害	10 (38)	7 (35.0)	14 (29.2)
生殖系および乳房障害	2 (7.7)	1 (5.0)	3 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (92)	15 (75.0)	30 (62.5)
皮膚および皮下組織障害	22 (85)	18 (90.0)	32 (66.7)
血管障害	11 (42)	10 (50.0)	17 (35.4)

206 試験：MedDRA ver.16.0、101 試験：MedDRA ver.11.0

a：コホート 1～10（NS-87 を 3、6、12、24、32、43、57、76、101、134 units/m^2 投与）の合計

［5.3.4.2-1 Table 14.3.1.2、5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-4 器官別大分類別の有害事象発現率（1201 試験及び 1421 試験）

MedDRA ver. 21.0 SOC	1201 試験				1421 試験		
	用量探索期		維持期	NS-87 100 units/m^2 合計 (N=22)	NS-87 用量探索期 (N=6)	NS-87 有効性評価期 (N=32)	NS-87 全体 (N=38)
	NS-87 100 units/m^2 (N=4)	NS-87 134 units/m^2 (N=5)	NS-87 100 units/m^2 (N=18)				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	4 (100.0)	5 (100.0)	18 (100.0)	22 (100.0)	6 (100.0)	28 (87.5)	34 (89.5)
血液およびリンパ系障害	3 (75.0)	5 (100.0)	18 (100.0)	21 (95.5)	3 (50.0)	16 (50.0)	19 (50.0)
心臓障害	0 (0.0)	4 (80.0)	2 (11.1)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (50.0)	2 (40.0)	2 (11.1)	4 (18.2)	1 (16.7)	4 (12.5)	5 (13.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (16.7)	3 (13.6)	2 (33.3)	2 (6.3)	4 (10.5)
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	3 (60.0)	5 (27.8)	7 (31.8)	4 (66.7)	16 (50.0)	20 (52.6)
臨床検査	4 (100.0)	5 (100.0)	18 (100.0)	22 (100.0)	2 (33.3)	16 (50.0)	18 (47.4)
代謝および栄養障害	3 (75.0)	2 (40.0)	9 (50.0)	12 (54.5)	2 (33.3)	7 (21.9)	9 (23.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (5.6)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (11.1)	2 (9.1)	1 (16.7)	2 (6.3)	3 (7.9)
精神障害	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	1 (20.0)	5 (27.8)	6 (27.3)	1 (16.7)	4 (12.5)	5 (13.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)	5 (100.0)	14 (77.8)	16 (72.7)	1 (16.7)	17 (53.1)	18 (47.4)
血管障害	1 (25.0)	3 (60.0)	3 (16.7)	4 (18.2)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (5.3)

［5.3.5.2-2 Table 14.3.2、5.3.5.2-3 Table 14.3.3 を改変］

2.7.4.2.1.6 注目すべき有害事象

P1-2 試験及び 301 試験で観察された有害事象について、骨髄抑制に関連して懸念される「感染症に関連する有害事象」、「出血性の有害事象」、アントラサイクリン系薬剤で懸念される「心疾患に関連する有害事象」、NS-87 で比較的発現率の高い「発疹に関連する有害事象」並びに抗がん剤の注射剤の静脈内投与で懸念される infusion-related reactions を含む「過敏症に関連する有害事象」（各定義は表 2.7.4.1.1-3 参照）の発現状況を分析した。

（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発現率の要約を表 2.7.4.2.1.6-1 に、有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1.6-2（P1-2 試験）及び表 2.7.4.2.1.6-3（301 試験）に、301 試験の NS-87 群で認められた感染症に関連する重篤な副作用一覧を表 2.7.4.2.1.6-4 に示す。

感染症に関連する有害事象発現率は、P1-2 試験で 97.9%（46/47 例）であり、301 試験では NS-87 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は群間で同程度であったが、重篤な有害事象発現率は 7+3 療法群よりも NS-87 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（NS-87 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。301 試験で 7+3 療法群と比較して NS-87 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。また、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（NS-87 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 NS-87 群の方が高い傾向が認められた。

301 試験の NS-87 群で発現した感染症に関連する重篤な副作用の発現状況に一定の傾向は認められず、重篤な副作用を発現した 30 例中、死亡以外の 23 例は回復、2 例は後遺症ありで回復した（表 2.7.4.2.1.6-4）。

表 2.7.4.2.1.6-1 感染症に関連する有害事象発現率の要約

	P1-2 試験	301 試験	
	NS-87 (N=47)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	46 (97.9)	142 (92.8)	140 (92.7)
全副作用	42 (89.4)	119 (77.8)	113 (74.8)
Grade 3 以上の有害事象	45 (95.7)	128 (83.7)	130 (86.1)
Grade 3 以上の副作用	41 (87.2)	107 (69.9)	102 (67.5)
死亡に至った有害事象	3 (6.4)	11 (7.2)	4 (2.6)
死亡に至った副作用	3 (6.4)	6 (3.9)	2 (1.3)
重篤な有害事象	22 (46.8)	46 (30.1)	34 (22.5)
重篤な副作用	19 (40.4)	30 (19.6)	15 (9.9)
中止に至った有害事象	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った副作用	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.2.2.1, Table 2.3.2.2.1 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-2 5%以上に発現した感染症に関連する有害事象及び副作用（P1-2 試験）

MedDRA ver.22.0 SOC PT	NS-87（N=47）			
	全 Grade		Grade 3 以上	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	46 (97.9)	42 (89.4)	45 (95.7)	41 (87.2)
血液およびリンパ系障害	40 (85.1)	37 (78.7)	38 (80.9)	36 (76.6)
発熱性好中球減少症	40 (85.1)	37 (78.7)	38 (80.9)	36 (76.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (38.3)	15 (31.9)	5 (10.6)	4 (8.5)
発熱	18 (38.3)	15 (31.9)	5 (10.6)	4 (8.5)
感染症および寄生虫症	32 (68.1)	25 (53.2)	20 (42.6)	14 (29.8)
肺炎	12 (25.5)	11 (23.4)	8 (17.0)	7 (14.9)
菌血症	4 (8.5)	4 (8.5)	2 (4.3)	2 (4.3)
敗血症	3 (6.4)	2 (4.3)	3 (6.4)	2 (4.3)
医療機器関連感染	3 (6.4)	1 (2.1)	3 (6.4)	1 (2.1)

［5.3.5.3-1 Table 2.2.2.2, Table 2.2.2.3 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-3 いずれかの群で 5%以上発現した感染症に関連する有害事象及び副作用（301 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	全 Grade				Grade 3 以上	
	NS-87（N=153）		7+3 療法（N=151）		NS-87（N=153）	7+3 療法（N=151）
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	有害事象
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	142 (92.8)	119 (77.8)	140 (92.7)	113 (74.8)	128 (83.7)	130 (86.1)
血液およびリンパ系障害	107 (69.9)	92 (60.1)	108 (71.5)	90 (59.6)	104 (68.0)	107 (70.9)
発熱性好中球減少症	107 (69.9)	92 (60.1)	108 (71.5)	90 (59.6)	104 (68.0)	107 (70.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (41.8)	38 (24.8)	57 (37.7)	26 (17.2)	1 (0.7)	2 (1.3)
悪寒	41 (26.8)	23 (15.0)	41 (27.2)	14 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	34 (22.2)	19 (12.4)	25 (16.6)	15 (9.9)	1 (0.7)	2 (1.3)
感染症および寄生虫症	112 (73.2)	72 (47.1)	103 (68.2)	60 (39.7)	84 (54.9)	77 (51.0)
肺炎	37 (24.2)	20 (13.1)	30 (19.9)	18 (11.9)	30 (19.6)	22 (14.6)
敗血症	15 (9.8)	9 (5.9)	13 (8.6)	9 (6.0)	14 (9.2)	11 (7.3)
菌血症	15 (9.8)	7 (4.6)	4 (2.6)	3 (2.0)	15 (9.8)	3 (2.0)
蜂巣炎	10 (6.5)	5 (3.3)	10 (6.6)	4 (2.6)	6 (3.9)	3 (2.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.3.2.2.2, Table 2.3.2.2.3 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-4 NS-87 群で認められた感染症に関連する重篤な副作用一覧（301 試験）

被験者 ID	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	終了日 [b]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	7[redacted]	発熱性好中球減少症	91	100	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	7[redacted]	敗血症性ショック	14	18	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6[redacted]	発熱性好中球減少症	85	86	definite	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	敗血症	51	76	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	発熱性好中球減少症	86	91	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7[redacted]	敗血症	11	110	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7[redacted]	肺炎	82	90	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7[redacted]	細菌性肺炎	46	59	possible	4	重篤	変更なし	回復
			細菌性肺炎	60	60	possible	5	重篤	変更なし	死亡
[redacted]	男	6[redacted]	肺炎	35	44	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	男	7[redacted]	気管支肺アスペルギルス症	33	37	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	女	6[redacted]	真菌性副鼻腔炎	36	55	possible	4	重篤	変更なし	回復
			敗血症	55	55	probable	5	重篤	変更なし	死亡
[redacted]	男	6[redacted]	好中球減少性感染	125	156	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6[redacted]	発熱性好中球減少症	119	124	definite	3	重篤	変更なし	回復
			憩室炎	119	124	definite	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	7[redacted]	エンテロバクター性菌血症	23	25	probable	4	重篤	休薬	回復
[redacted]	男	6[redacted]	発熱性好中球減少症	49	53	definite	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	バクテロイデス性菌血症	18	34	possible	3	重篤	変更なし	回復
			敗血症性ショック	38	66	possible	4	重篤	変更なし	回復
			腸球菌性菌血症	22	38	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	菌血症	12	37	definite	3	重篤	変更なし	回復
			発熱性好中球減少症	83	88	definite	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7[redacted]	敗血症	15	17	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6[redacted]	敗血症	124	124	possible	4	重篤	変更なし	回復

表 2.7.4.2.1.6-4 NS-87 群で認められた感染症に関連する重篤な副作用一覧（301 試験）（続き）

被験者 ID	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	終了日 [b]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	7	蜂巣炎	75	89	possible	3	重篤	変更なし	回復
			発熱性好中球減少症	28	29	possible	3	重篤	変更なし	回復
			肺炎	137	166	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	発熱性好中球減少症	14	22	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	レンサ球菌性敗血症	14	18	probable	3	重篤	変更なし	回復
			菌血症	24	34	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	発熱性好中球減少症	86	92	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	菌血症	69	72	definite	3	重篤	変更なし	回復
			発熱性好中球減少症	76	83	definite	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	発熱性好中球減少症	60	64	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	敗血症	35	37	possible	4	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
			敗血症	38	38	possible	5	重篤	変更なし	死亡
[redacted]	男	7	発熱性好中球減少症	157	164	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	肺炎	107	107	possible	5	重篤	変更なし	死亡
[redacted]	男	6	敗血症	23	24	possible	4	重篤	変更なし	回復
			敗血症	25	25	possible	5	重篤	変更なし	死亡
[redacted]	女	7	副鼻腔炎	50	60	probable	3	重篤	変更なし	回復

a：MedDRA ver.16.0 PT
b：寛解導入療法 1 サイクルの初回投与日を 1 日目として起算（日目）

［5.3.5.1-1 Listing 16.2.7.2 を引用］

（2） 出血性の有害事象

出血性の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.2.1.6-5 に、有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1.6-6（P1-2 試験）及び表 2.7.4.2.1.6-7（301 試験）に、301 試験の NS-87 群で認められた出血性の重篤な副作用一覧を表 2.7.4.2.1.6-8 に示す。

出血性の有害事象発現率は、P1-2 試験で 42.6%（20/47 例）であり、301 試験では NS-87 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、NS-87 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、重篤な有害事象の発現率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（NS-87 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%）であった。301 試験で 7+3 療法群と比較して NS-87 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。

301 試験の NS-87 群で発現した出血性の重篤な副作用の発現状況に一定の傾向は認められず、重篤な副作用を発現した 5 例中、死亡以外の 2 例は回復、1 例は後遺症ありで回復した（表 2.7.4.2.1.6-8）。

表 2.7.4.2.1.6-5 出血性の有害事象発現率の要約

	P1-2 試験	301 試験	
	NS-87 (N=47)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	20 (42.6)	114 (74.5)	90 (59.6)
全副作用	14 (29.8)	74 (48.4)	45 (29.8)
Grade 3 以上の有害事象	6 (12.8)	18 (11.8)	13 (8.6)
Grade 3 以上の副作用	5 (10.6)	13 (8.5)	5 (3.3)
死亡に至った有害事象	1 (2.1)	4 (2.6)	4 (2.6)
死亡に至った副作用	1 (2.1)	2 (1.3)	2 (1.3)
重篤な有害事象	3 (6.4)	9 (5.9)	10 (6.6)
重篤な副作用	3 (6.4)	5 (3.3)	4 (2.6)
中止に至った有害事象	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った副作用	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.2.1.1, Table 2.3.2.1.1 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-6 5%以上発現又は Grade 3 以上が発現した出血性の有害事象及び副作用 (P1-2 試験)

MedDRA ver.22.0	NS-87 (N=47)			
SOC	全 Grade		Grade 3 以上	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	20 (42.6)	14 (29.8)	6 (12.8)	5 (10.6)
血液およびリンパ系障害	6 (12.8)	5 (10.6)	3 (6.4)	3 (6.4)
播種性血管内凝固	5 (10.6)	4 (8.5)	3 (6.4)	3 (6.4)
胃腸障害	7 (14.9)	5 (10.6)	2 (4.3)	2 (4.3)
上部消化管出血	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.1)
下部消化管出血	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
臨床検査	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
神経系障害	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
脳出血	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (10.6)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	5 (10.6)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.2.1.2, Table 2.2.1.3 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-7 いずれかの群で 5%以上発現又は NS-87 群で Grade 3 以上が発現した出血性の有害事象及び副作用（301 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	全 Grade				Grade 3 以上	
	NS-87（N=153）		7+3 療法（N=151）		NS-87（N=153）	7+3 療法（N=151）
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	有害事象
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	114 (74.5)	74 (48.4)	90 (59.6)	45 (29.8)	18 (11.8)	13 (8.6)
眼障害	12 (7.8)	8 (5.2)	8 (5.3)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	8 (5.2)	6 (3.9)	6 (4.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	45 (29.4)	26 (17.0)	30 (19.9)	12 (7.9)	9 (5.9)	5 (3.3)
口腔内出血	16 (10.5)	9 (5.9)	8 (5.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
歯肉出血	12 (7.8)	8 (5.2)	7 (4.6)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
血便排泄	5 (3.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸出血	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
上部消化管出血	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
下部消化管出血	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
出血性腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	21 (13.7)	6 (3.9)	16 (10.6)	5 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.3)
挫傷	9 (5.9)	4 (2.6)	11 (7.3)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (3.3)	3 (2.0)	5 (3.3)	3 (2.0)	5 (3.3)	3 (2.0)
中枢神経系出血	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
脳出血	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
頭蓋内出血	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
腎および尿路障害	11 (7.2)	4 (2.6)	10 (6.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	10 (6.5)	3 (2.0)	10 (6.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	64 (41.8)	43 (28.1)	32 (21.2)	17 (11.3)	4 (2.6)	4 (2.6)
鼻出血	55 (35.9)	37 (24.2)	27 (17.9)	13 (8.6)	2 (1.3)	3 (2.0)
喀血	12 (7.8)	5 (3.3)	7 (4.6)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺胞出血	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	41 (26.8)	24 (15.7)	37 (24.5)	15 (9.9)	2 (1.3)	0 (0.0)
点状出血	21 (13.7)	11 (7.2)	18 (11.9)	10 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血性水疱	14 (9.2)	8 (5.2)	5 (3.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	9 (5.9)	3 (2.0)	12 (7.9)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
出血性皮膚潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血管障害	11 (7.2)	3 (2.0)	8 (5.3)	4 (2.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
出血	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.3.2.1.2, Table 2.3.2.1.3 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-8 NS-87 群で認められた出血性の重篤な副作用一覧（301 試験）

被験者 ID	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	終了日 [b]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	6[redacted]	胃出血	88	91	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	下部消化管出血	111	112	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	脳出血	25	25	probable	5	重篤	変更なし	死亡
[redacted]	女	6[redacted]	中枢神経系出血	34	53	probable	4	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	女	6[redacted]	中枢神経系出血	9	9	possible	5	重篤	変更なし	死亡

a：MedDRA ver.16.0 PT

b：寛解導入療法 1 サイクルの初回投与日を 1 日目として起算（日目）

［5.3.5.1-1 Listing 16.2.7.2 を引用］

（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発現率の要約を表 2.7.4.2.1.6-9 に、有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1.6-10（P1-2 試験）及び表 2.7.4.2.1.6-11（301 試験）に示す。

心疾患に関連する有害事象発現率は、P1-2 試験で 29.8%（14/47 例）であり、301 試験では NS-87 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（NS-87 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%）であった。301 試験で 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 試験で、駆出率減少（5.2%、5.3%）、肺水腫（2.6%、5.3%）であった。

表 2.7.4.2.1.6-9 心疾患に関連する有害事象発現率の要約

	P1-2 試験	301 試験	
	NS-87 （N=47）	NS-87 （N=153）	7+3 療法 （N=151）
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	14 (29.8)	115 (75.2)	113 (74.8)
全副作用	6 (12.8)	63 (41.2)	69 (45.7)
Grade 3 以上の有害事象	5 (10.6)	32 (20.9)	34 (22.5)
Grade 3 以上の副作用	4 (8.5)	19 (12.4)	27 (17.9)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.6)
死亡に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)
重篤な有害事象	4 (8.5)	22 (14.4)	24 (15.9)
重篤な副作用	3 (6.4)	14 (9.2)	20 (13.2)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.3)
中止に至った副作用	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.3)

［5.3.5.3-1 Table 2.2.3.1, Table 2.3.2.3.1 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-10 5%以上発現又は Grade 3 以上が発現した心疾患に関連する有害事象及び副作用（P1-2 試験）

MedDRA ver.22.0 SOC PT	NS-87（N=47）			
	全 Grade		Grade 3 以上	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	14 (29.8)	6 (12.8)	5 (10.6)	4 (8.5)
心臓障害	6 (12.8)	4 (8.5)	3 (6.4)	2 (4.3)
心不全	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
心タンポナーデ	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (14.9)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
末梢性浮腫	5 (10.6)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	4 (8.5)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
臨床検査	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
駆出率減少	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
肺水腫	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)

［5.3.5.3-1 Table 2.2.3.2, Table 2.2.3.3 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-11 いずれかの群で 5%以上発現又は NS-87 群で Grade 3 以上が発現した心疾患に関連する有害事象及び副作用（301 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	全 Grade				Grade 3 以上	
	NS-87（N=153）		7+3 療法（N=151）		NS-87（N=153）	7+3 療法（N=151）
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	有害事象
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	115 (75.2)	63 (41.2)	113 (74.8)	69 (45.7)	32 (20.9)	34 (22.5)
心臓障害	63 (41.2)	30 (19.6)	61 (40.4)	37 (24.5)	17 (11.1)	21 (13.9)
頻脈	23 (15.0)	10 (6.5)	17 (11.3)	10 (6.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
心房細動	10 (6.5)	4 (2.6)	16 (10.6)	7 (4.6)	5 (3.3)	5 (3.3)
心嚢液貯留	6 (3.9)	3 (2.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
心房粗動	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
うっ血性心不全	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
上室性頻脈	4 (2.6)	1 (0.7)	4 (2.6)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)
心筋梗塞	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.7)
僧帽弁閉鎖不全症	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
狭心症	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
心不全	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
上室性不整脈	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
心室性頻脈	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
第二度房室ブロック	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
心停止	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
心原性ショック	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
拘束性心筋症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
結節性不整脈	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	86 (56.2)	37 (24.2)	93 (61.6)	41 (27.2)	4 (2.6)	5 (3.3)
末梢性浮腫	62 (40.5)	27 (17.6)	76 (50.3)	34 (22.5)	1 (0.7)	2 (1.3)
浮腫	13 (8.5)	6 (3.9)	14 (9.3)	3 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
胸痛	12 (7.8)	5 (3.3)	14 (9.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
胸部不快感	9 (5.9)	0 (0.0)	6 (4.0)	4 (2.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
臨床検査	13 (8.5)	8 (5.2)	13 (8.6)	10 (6.6)	8 (5.2)	8 (5.3)
駆出率減少	9 (5.9)	7 (4.6)	10 (6.6)	9 (6.0)	8 (5.2)	8 (5.3)
神経系障害	6 (3.9)	3 (2.0)	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (3.9)	3 (2.0)
失神	6 (3.9)	3 (2.0)	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (3.9)	3 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (8.5)	6 (3.9)	16 (10.6)	7 (4.6)	4 (2.6)	8 (5.3)
肺水腫	13 (8.5)	6 (3.9)	16 (10.6)	7 (4.6)	4 (2.6)	8 (5.3)

［5.3.5.3-1 Table 2.3.2.3.2, Table 2.3.2.3.3 を改変］

P1-2 試験、301 試験ともに、アントラサイクリン系薬剤の累積投与量が DNR 換算量として 500 mg/m^2 を超える場合には、特に心機能に注意して投与するよう計画されていた。前治療と治療期間中に使用したアントラサイクリン系薬剤の累積投与量中央値（最小値～最大値）は、P1-2 試験で 189.2（132～334）mg/m^2、301 試験の NS-87 群で 189.2（44～398）mg/m^2、7+3 療法群で 191.2（44～803）mg/m^2 であった（5.3.5.3-1 Table 2.5.1.3、Table 2.4.1.1.3）。

アントラサイクリン累積投与量と心疾患に関連する有害事象発現率との関係を検討するため、アントラサイクリン累積投与量別の心疾患に関連する有害事象発現率を表 2.7.4.2.1.6-12（P1-2 試験）及び表 2.7.4.2.1.6-13（301 試験）に、301 試験で認められた心疾患に関連する重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.7-2 に示す。

P1-2 試験、301 試験の NS-87 群では、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、アントラサイクリン累積投

与量が 250 mg/m^2 未満で NS-87 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。7+3 療法群で 500 mg/m^2 以上投与した患者 3 例では、2 例で心疾患に関連する有害事象（浮腫/駆出率減少、心嚢液貯留/末梢性浮腫が各 1 例）が認められ、そのうち駆出率減少は重篤であった。

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 NS-87 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 NS-87 群 8.3%（1/12 例）、7+3 療法群 20.3%（15/74 例）と NS-87 群の方が低かった（表 2.7.4.7-2 参照）。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。

表 2.7.4.2.1.6-12　アントラサイクリン累積投与量別心疾患に関連する有害事象発現率（P1-2 試験）

MedDRA ver.22.0 SOC PT	有害事象		副作用	
	アントラサイクリン累積投与量（mg/m^2）			
	＜250 (N=44)	250～＜500 (N=3)	＜250 (N=44)	250～＜500 (N=3)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	12 (27.3)	2 (66.7)	4 (9.1)	2 (66.7)
心臓障害	5 (11.4)	1 (33.3)	3 (6.8)	1 (33.3)
心房細動	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
心不全	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
心タンポナーデ	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室機能不全	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (13.6)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
浮腫	3 (6.8)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
末梢性浮腫	4 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
末梢腫脹	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
駆出率減少	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
肺水腫	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.3 を引用］

表 2.7.4.2.1.6-13 いずれかの群で 5%以上発現したアントラサイクリン累積投与量別心疾患に関連する有害事象（301 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	アントラサイクリン累積投与量					
	＜250 mg/m²		250 ～＜500 mg/m²		≧500 mg/m²	
	NS-87 (N=141)	7+3 療法 (N=77)	NS-87 (N=12)	7+3 療法 (N=71)	NS-87 (N=0)	7+3 療法 (N=3)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	103 (73.0)	50 (64.9)	12 (100.0)	61 (85.9)	-	2 (66.7)
心臓障害	56 (39.7)	25 (32.5)	7 (58.3)	35 (49.3)	-	1 (33.3)
大動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
心房細動	9 (6.4)	5 (6.5)	1 (8.3)	11 (15.5)	-	0 (0.0)
心房粗動	2 (1.4)	1 (1.3)	2 (16.7)	1 (1.4)	-	0 (0.0)
心房頻脈	1 (0.7)	1 (1.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
徐脈	7 (5.0)	4 (5.2)	0 (0.0)	3 (4.2)	-	0 (0.0)
心不全	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (2.8)	-	0 (0.0)
心原性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
心嚢液貯留	5 (3.5)	1 (1.3)	1 (8.3)	1 (1.4)	-	1 (33.3)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	5 (7.0)	-	0 (0.0)
洞性頻脈	4 (2.8)	1 (1.3)	1 (8.3)	2 (2.8)	-	0 (0.0)
頻脈	21 (14.9)	8 (10.4)	2 (16.7)	9 (12.7)	-	0 (0.0)
左室機能不全	2 (1.4)	2 (2.6)	1 (8.3)	5 (7.0)	-	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	76 (53.9)	43 (55.8)	10 (83.3)	48 (67.6)	-	2 (66.7)
胸部不快感	9 (6.4)	2 (2.6)	0 (0.0)	4 (5.6)	-	0 (0.0)
胸痛	12 (8.5)	6 (7.8)	0 (0.0)	8 (11.3)	-	0 (0.0)
浮腫	12 (8.5)	5 (6.5)	1 (8.3)	8 (11.3)	-	1 (33.3)
末梢性浮腫	53 (37.6)	35 (45.5)	9 (75.0)	40 (56.3)	-	1 (33.3)
臨床検査	12 (8.5)	5 (6.5)	1 (8.3)	7 (9.9)	-	1 (33.3)
心雑音	3 (2.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.4)	-	0 (0.0)
駆出率減少	8 (5.7)	4 (5.2)	1 (8.3)	5 (7.0)	-	1 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (7.1)	7 (9.1)	3 (25.0)	9 (12.7)	-	0 (0.0)
肺水腫	10 (7.1)	7 (9.1)	3 (25.0)	9 (2.7)	-	0 (0.0)

アントラサイクリン累積投与量：前治療及び治療期間中に使用した治験薬のアントラサイクリン累積投与量（DNR 換算量）

［5.3.5.3-1 Table 2.3.3 を引用］

（4） 発疹に関連する有害事象

発疹に関連する有害事象発現率の要約を表 2.7.4.2.1.6-14 に、有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1.6-15（P1-2 試験）及び表 2.7.4.2.1.6-16（301 試験）に示す。

発疹に関連する有害事象発現率は、P1-2 試験で 70.2%（33/47 例）、301 試験の NS-87 群で 54.9%（84/153 例）、7+3 療法群で 37.1%（56/151 例）、副作用発現率は、それぞれ 38.3%（18/47 例）、35.9%（55/153 例）、23.8%（36/151 例）であった。

いずれかで 10%以上に発現したのは、P1-2 試験で発疹 42.6%、薬疹 19.1%、301 試験で発疹（NS-87 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。

表 2.7.4.2.1.6-14 発疹に関連する有害事象発現率の要約

	P1-2 試験	301 試験	
	NS-87 (N=47)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	33 (70.2)	84 (54.9)	56 (37.1)
全副作用	18 (38.3)	55 (35.9)	36 (23.8)
Grade 3 以上の有害事象	4 (8.5)	8 (5.2)	3 (2.0)
Grade 3 以上の副作用	4 (8.5)	7 (4.6)	2 (1.3)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.3-1 Table 2.2.4.1, Table 2.3.2.4.1 を改変]

表 2.7.4.2.1.6-15 発疹に関連する有害事象及び副作用（P1-2 試験）

MedDRA ver.22.0 SOC PT	NS-87（N=47）			
	全 Grade		Grade 3 以上	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	33 (70.2)	18 (38.3)	4 (8.5)	4 (8.5)
皮膚および皮下組織障害	33 (70.2)	18 (38.3)	4 (8.5)	4 (8.5)
発疹	20 (42.6)	10 (21.3)	2 (4.3)	2 (4.3)
薬疹	9 (19.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	3 (6.4)	3 (6.4)	1 (2.1)	1 (2.1)
湿疹	2 (4.3)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.1)
蕁麻疹	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.3-1 Table 2.2.4.2, Table 2.2.4.3 を改変]

表 2.7.4.2.1.6-16 発疹に関連する有害事象及び副作用（301 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	全 Grade				Grade 3 以上	
	NS-87（N=153）		7+3 療法（N=151）		NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	有害事象
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	84 (54.9)	55 (35.9)	56 (37.1)	36 (23.8)	8 (5.2)	3 (2.0)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	83 (54.2)	55 (35.9)	56 (37.1)	36 (23.8)	8 (5.2)	3 (2.0)
発疹	44 (28.8)	32 (20.9)	33 (21.9)	23 (15.2)	4 (2.6)	1 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	14 (9.2)	9 (5.9)	13 (8.6)	9 (6.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
そう痒性皮疹	10 (6.5)	8 (5.2)	6 (4.0)	5 (3.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
薬疹	7 (4.6)	1 (0.7)	4 (2.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	6 (3.9)	5 (3.3)	8 (5.3)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	6 (3.9)	6 (3.9)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
丘疹性皮疹	6 (3.9)	3 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛孔性皮疹	4 (2.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.3-1 Table 2.3.2.4.2, Table 2.3.2.4.3 を改変]

（5） 過敏症に関連する有害事象

過敏症反応に関連する有害事象発現率の要約を表 2.7.4.2.1.6-17 に、有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1.6-18（P1-2 試験）及び表 2.7.4.2.1.6-19（301 試験）に示す。

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 NS-87 群で 76.5%（117/153 例）、7+3 療法群で 65.6%（99/151 例）であった。

10%以上に発現した過敏症反応に関連する有害事象は、P1-2 試験で発疹 42.6%、口内炎 34.0%、薬疹 19.1%、301 試験で発疹（NS-87 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（NS-87 群 7.2%、7+3 療法群 6.6%）であり、群間で同程度であった。

表 2.7.4.2.1.6-17 過敏症に関連する有害事象発現率の要約

	P1-2 試験	301 試験	
	NS-87 (N=47)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	40 (85.1)	117 (76.5)	99 (65.6)
全副作用	28 (59.6)	85 (55.6)	63 (41.7)
Grade 3 以上の有害事象	8 (17.0)	29 (19.0)	22 (14.6)
Grade 3 以上の副作用	5 (10.6)	16 (10.5)	14 (9.3)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.6)
死亡に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
重篤な有害事象	1 (2.1)	17 (11.1)	12 (7.9)
重篤な副作用	0 (0.0)	7 (4.6)	6 (4.0)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.2.5.1, Table 2.3.2.5.1 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-18 5%以上発現又は Grade 3 以上が発現した過敏症に関連する有害事象及び副作用（P1-2 試験）

MedDRA ver.22.0 SOC PT	NS-87（N=47）			
	全 Grade		Grade 3 以上	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	40 (85.1)	28 (59.6)	8 (17.0)	5 (10.6)
胃腸障害	17 (36.2)	15 (31.9)	1 (2.1)	1 (2.1)
口内炎	16 (34.0)	15 (31.9)	1 (2.1)	1 (2.1)
免疫系障害	4 (8.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
過敏症	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (8.5)	2 (4.3)	2 (4.3)	0 (0.0)
アレルギー性輸血反応	3 (6.4)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	37 (78.7)	18 (38.3)	4 (8.5)	4 (8.5)
発疹	20 (42.6)	10 (21.3)	2 (4.3)	2 (4.3)
薬疹	9 (19.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	3 (6.4)	3 (6.4)	1 (2.1)	1 (2.1)
斑状丘疹状皮疹	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.1)

［5.3.5.3-1 Table 2.2.5.2, Table 2.2.5.3 を改変］

表 2.7.4.2.1.6-19 いずれかの群で 5%以上発現又は NS-87 群で Grade 3 以上が発現した過敏症に関連する有害事象及び副作用（301 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	全 Grade				Grade 3 以上	
	NS-87（N=153）		7+3 療法（N=151）		NS-87（N=153）	7+3 療法（N=151）
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	有害事象
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	117 (76.5)	85 (55.6)	99 (65.6)	63 (41.7)	29 (19.0)	22 (14.6)
眼障害	5 (3.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害	27 (17.6)	18 (11.8)	19 (12.6)	15 (9.9)	0 (0.0)	1 (0.7)
口内炎	15 (9.8)	12 (7.8)	16 (10.6)	13 (8.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
口腔内潰瘍形成	9 (5.9)	6 (3.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.2)	1 (0.7)	11 (7.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
顔面浮腫	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (19.6)	10 (6.5)	25 (16.6)	12 (7.9)	19 (12.4)	17 (11.3)
呼吸不全	11 (7.2)	4 (2.6)	10 (6.6)	5 (3.3)	11 (7.2)	10 (6.6)
喘鳴	11 (7.2)	2 (1.3)	7 (4.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
急性呼吸不全	6 (3.9)	3 (2.0)	5 (3.3)	3 (2.0)	6 (3.9)	5 (3.3)
肺臓炎	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	97 (63.4)	66 (43.1)	64 (42.4)	40 (26.5)	8 (5.2)	5 (3.3)
発疹	44 (28.8)	32 (20.9)	33 (21.9)	23 (15.2)	4 (2.6)	1 (0.7)
そう痒症	23 (15.0)	16 (10.5)	13 (8.6)	7 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	14 (9.2)	3 (2.0)	10 (6.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	14 (9.2)	9 (5.9)	13 (8.6)	9 (6.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
そう痒性皮疹	10 (6.5)	8 (5.2)	6 (4.0)	5 (3.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	6 (3.9)	5 (3.3)	8 (5.3)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	6 (3.9)	6 (3.9)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
全身性皮疹	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.3.2.5.2, Table 2.3.2.5.3 を改変］

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の叙述について、P1-2 試験は 5.3.5.2-1 14.3.3 項に、301 試験は 5.3.5.1-1 Appendix 16.4 に、204 試験は 5.3.5.1-2 Appendix 16.4 に、205 試験は 5.3.5.1-3 Appendix 16.4 に、206 試験は 5.3.4.2-1 Appendix 16.4 に、101 試験は 5.3.3.2-1 Section 14.4 に、1201 試験は 5.3.5.2-2 Section 16.4 に、1421 試験は 5.3.5.2-3 Section 16.4 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

（1） P1-2 試験

寛解導入療法 1 サイクルでは、好中球数、血小板数及び白血球数の中央値は、いずれも Day 15 に最低値となった（表 2.7.4.3.1-1）。

表 2.7.4.3.1-1 寛解導入療法 1 サイクルにおける好中球数、血小板数及び白血球数の記述統計量（P1-2 試験）

検査項目	検査時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
好中球数 (/μL)	Baseline	47	1946.3	3479.8	624.0	22.0	17066.8
	Day 3	47	1652.0	2515.2	523.9	16.5	11793.6
	Day 5	46	1135.0	1557.7	541.8	16.0	6935.3
	Day 8	45	351.5	565.0	168.0	0.0	3543.1
	Day 10	45	92.7	140.9	18.0	0.0	495.3
	Day 15	43	15.4	54.3	0.0	0.0	350.0
	Day 22	42	106.9	305.7	4.7	0.0	1849.5
	Day 29	36	967.6	1634.5	246.5	0.0	6519.0
	Day 36	26	1673.5	2255.4	496.9	0.0	8515.0
	Day 43	19	2323.7	2839.7	1560.5	96.2	9069.5
	Day 50	12	1484.1	2034.5	365.3	63.0	6336.0
	Day 57	8	486.6	746.4	100.8	0.0	2108.0
	Day 64	3	1023.6	1221.4	384.0	254.8	2432.0
	Day 71	2	1622.8	1693.1	1622.8	425.6	2820.0
血小板数 (10^3/μL)	Baseline	47	93.7	118.5	56.0	10.0	770.0
	Day 3	47	84.7	122.6	49.0	3.0	816.0
	Day 5	47	64.6	101.5	42.0	2.0	688.0
	Day 8	46	35.2	40.7	28.0	3.0	276.0
	Day 10	46	26.7	14.3	24.5	3.0	78.0
	Day 15	45	24.7	13.4	22.0	4.0	56.0
	Day 22	43	36.3	35.1	28.0	2.0	207.0
	Day 29	36	118.3	157.7	38.0	10.0	614.0
	Day 36	26	192.3	231.8	57.0	10.0	651.0
	Day 43	19	166.7	234.4	39.0	6.0	806.0
	Day 50	12	100.5	143.8	38.0	3.0	517.0
	Day 57	8	49.5	59.5	22.0	1.0	165.0
	Day 64	3	39.7	32.3	35.0	10.0	74.0
	Day 71	2	31.0	22.6	31.0	15.0	47.0
白血球数 (10^3/μL)	Baseline	47	6.92	11.01	2.50	0.70	54.87
	Day 3	47	5.00	7.68	1.80	0.60	28.40
	Day 5	47	2.23	2.53	1.43	0.20	11.71
	Day 8	46	0.84	0.61	0.70	0.20	3.71
	Day 10	46	0.56	0.28	0.51	0.20	1.36
	Day 15	44	0.50	0.20	0.46	0.20	1.10
	Day 22	43	0.80	0.78	0.60	0.10	4.70
	Day 29	36	2.11	2.56	1.11	0.10	12.30
	Day 36	26	3.08	3.11	1.97	0.40	13.10
	Day 43	19	4.01	3.74	3.00	0.50	11.00
	Day 50	12	2.49	2.41	1.51	0.50	7.20
	Day 57	8	1.35	0.93	1.05	0.40	3.10
	Day 64	3	1.99	1.57	1.20	0.98	3.80
	Day 71	2	3.47	1.74	3.47	2.24	4.70

［5.3.5.2-1 表 12.4.2.1-1 を引用］

臨床的に重要な臨床検査異常は、白血球数減少 95.7%、好中球数減少 76.6%、ヘモグロビン減少 57.4%、血小板数減少 29.8%、リンパ球数増加 21.3%で認められたが、治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

寛解導入療法の最終サイクル開始から好中球数及び血小板数が回復するまでの期間を表 2.7.4.3.1-2 に示す。また、全体の寛解導入療法 1 サイクルを受け完全寛解（CR）に到達した被験者における寛解導入療法開始から好中球数回復（≧1000/μL）までの期間を図 2.7.4.3.1-1 に、血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間を図 2.7.4.3.1-2 に示す。

第 II 相パートにおける CR 到達例のうち寛解導入療法 1 サイクルのみを受けた被験者では、寛解導入療法開始から好中球数回復（≧1000/μL）までの期間及び血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間の中央値はいずれも 35 日であった。

表 2.7.4.3.1-2　血小板数及び好中球数回復までの期間（FAS、P1-2 試験）

	第 I 相パート		第 II 相パート		全体	
	n/N	中央値（日） （Q1, Q3）	n/N	中央値（日） （Q1, Q3）	n/N	中央値（日） （Q1, Q3）
FAS のすべての被験者						
好中球数回復（≧1000/μL）までの期間	4/5	36.00 (33.00, 40.00)	27/35	34.00 (3.00, 43.00)	31/40	36.00 (3.00, 43.00)
血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間	5/5	3.00 (3.00, 5.00)	21/35	38.00 (3.00, 73.00)	26/40	36.00 (3.00, 55.00)
CR に到達した被験者						
寛解導入療法 1 サイクルのみ受けた被験者						
好中球数回復（≧1000/μL）までの期間	3/3	36.00 (3.00, 40.00)	12/12	35.00 (28.00, 40.50)	15/15	36.00 (27.00, 40.00)
血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間	3/3	3.00 (3.00, 29.00)	12/12	35.00 (28.00, 39.00)	15/15	29.00 (3.00, 38.00)
CR 又は CRi に到達した被験者						
寛解導入療法 1 サイクルのみ受けた被験者						
好中球数回復（≧500/μL）までの期間	3/3	36.00 (3.00, 40.00)	17/18	29.00 (3.00, 40.00)	20/21	29.00 (3.00, 40.00)
血小板数回復（≧5×10^4/μL）までの期間	3/3	3.00 (3.00, 29.00)	17/18	6.50 (3.00, 29.00)	20/21	5.00 (3.00, 29.00)

N：各グループの該当例数、n：記載の値まで回復した例数
Q1：25 パーセンタイル値、Q3：75 パーセンタイル値、CR：完全寛解、CRi：血球数の回復が不完全な CR
イベント発生前かつ治療期継続中にデータカットオフを迎えた場合は、データカットオフ日を打ち切り日とした。回復までの期間は寛解導入療法の最終サイクルの初回治療日から起算した。

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.3.1-1 を改変］

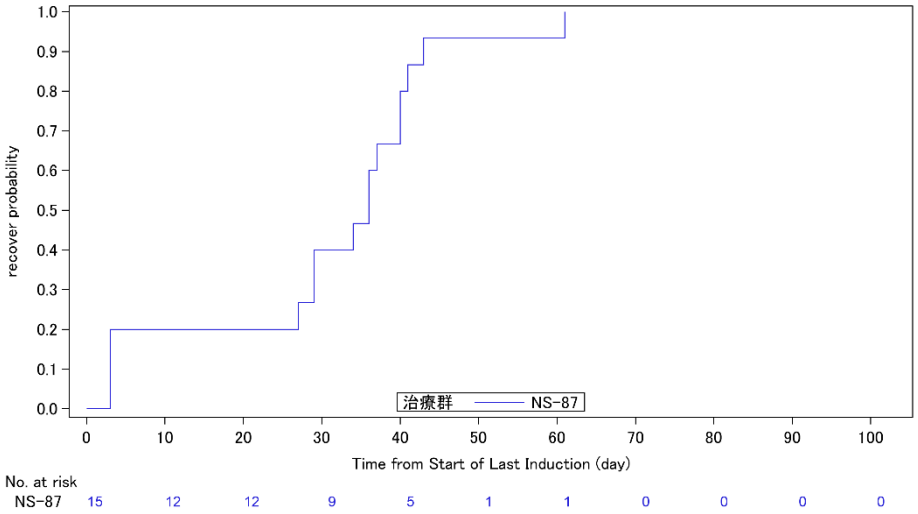


図 2.7.4.3.1-1 寛解導入療法 1 サイクルのみを受け CR に到達した患者における寛解導入療法開始から好中球数回復（≧1000/μL）までの期間（ITT、P1-2 試験全体）

［5.3.5.2-1 Figure 14.2.9-3 を引用］

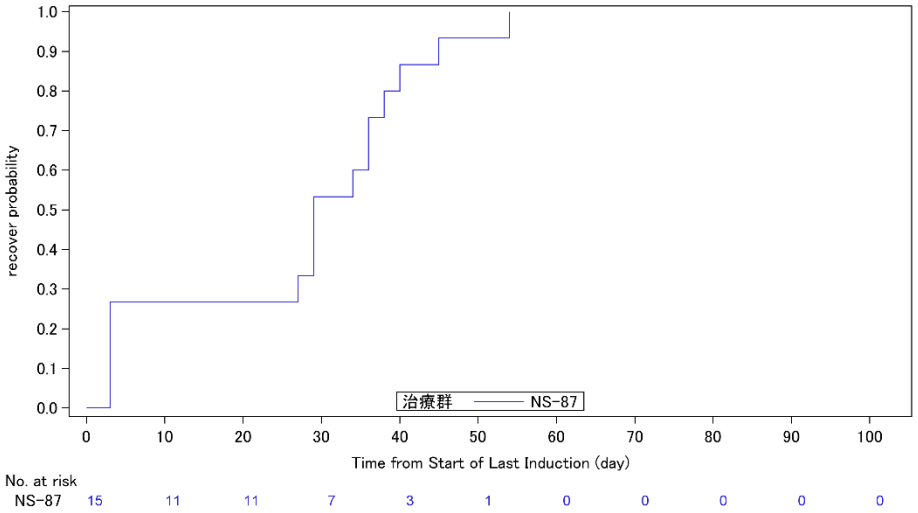


図 2.7.4.3.1-2 寛解導入療法 1 サイクルのみを受け CR に到達した患者における寛解導入療法開始から血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間（ITT、P1-2 試験全体）

［5.3.5.2-1 Figure 14.2.8-3 を引用］

（2） 301 試験

寛解導入療法 1 サイクルでは、好中球数の中央値はいずれの群も Day 14 に最低値となり、血小板数の中央値は NS-87 群で Day 10、7+3 療法群で Day 14 に最低値となった（表 2.7.4.3.1-3）。

表 2.7.4.3.1-3 寛解導入療法 1 サイクルにおける好中球数及び血小板数の記述統計量（301 試験）

検査項目	群	検査時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
好中球数 (10^9/L)	NS-87	Baseline	149	2.51	6.51	0.74	0.00	66.52
		Day 3	224	2.71	6.98	0.70	0.00	63.27
		Day 5	220	1.39	2.39	0.54	0.00	12.71
		Day 7	201	0.74	0.89	0.44	0.00	4.10
		Day 10	158	0.31	0.48	0.17	0.00	3.18
		Day 14	128	0.08	0.23	0.01	0.00	2.02
		Day 21	99	0.10	0.24	0.01	0.00	1.17
		Day 28	112	1.74	4.06	0.14	0.00	19.80
		Day 35	121	2.20	3.52	0.81	0.00	23.64
		Day 42	104	3.24	4.46	1.54	0.00	24.75
	7+3 療法	Baseline	146	2.56	7.62	0.60	0.00	84.01
		Day 3	224	2.58	5.13	0.80	0.00	43.72
		Day 5	208	1.24	1.77	0.52	0.00	9.66
		Day 7	175	0.65	0.97	0.30	0.00	5.83
		Day 10	120	0.19	0.34	0.06	0.00	2.00
		Day 14	99	0.08	0.23	0.01	0.00	1.51
		Day 21	82	0.23	0.40	0.06	0.00	1.90
		Day 28	105	2.09	3.26	0.98	0.01	18.40
		Day 35	92	3.16	4.10	1.48	0.07	24.52
		Day 42	63	4.21	3.80	2.65	0.26	12.75
血小板数 (10^9/L)	NS-87	Baseline	153	57.14	48.63	42.00	4.00	235.00
		Day 3	150	54.53	52.36	36.50	5.00	337.00
		Day 5	153	44.37	44.31	28.00	5.00	242.00
		Day 7	149	31.60	29.67	21.00	3.00	149.00
		Day 10	147	19.13	16.40	14.00	2.00	112.00
		Day 14	143	19.63	13.98	15.00	2.00	79.10
		Day 21	105	20.48	14.83	16.00	2.00	69.00
		Day 28	91	39.68	56.09	20.00	3.00	295.00
		Day 35	77	110.39	161.42	39.00	3.00	900.00
		Day 42	58	162.27	164.40	112.50	2.00	700.00
	7+3 療法	Baseline	149	67.84	95.55	40.00	1.00	722.00
		Day 3	149	59.64	82.06	30.00	2.00	653.90
		Day 5	148	44.35	52.11	23.00	1.00	359.00
		Day 7	147	31.70	31.15	19.00	1.00	206.00
		Day 10	147	18.73	12.37	16.00	2.00	69.00
		Day 14	142	16.46	11.01	14.00	1.00	74.00
		Day 21	83	26.95	32.31	18.00	0.00	216.00
		Day 28	68	109.18	168.39	37.00	5.00	1015.00
		Day 35	56	137.53	144.93	78.00	4.00	596.00
		Day 42	39	141.98	122.62	122.00	2.00	379.00

［5.3.5.3-1 Table 2.5.1.1 を引用］

いずれの血液学的検査項目においても、最大 Grade 別の発現率に NS-87 群及び 7+3 療法群の群間で大きな違いは認められず、両群ともほぼ全例で Grade 4 の好中球数減少及び血小板数減少が確認された（表 2.7.4.3.1-4）。

表 2.7.4.3.1-4 血液学的検査値の最大 Grade 別発現率（301 試験）

検査項目名	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	NS-87 (N=153)	7+3療法 (N=151)	NS-87 (N=153)	7+3療法 (N=151)	NS-87 (N=153)	7+3療法 (N=151)	NS-87 (N=153)	7+3療法 (N=151)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液学的検査異常変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	153 (100)	151 (100)
ヘモグロビン	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (26)	38 (25)	113 (74)	112 (74)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球	3 (2.0)	1 (0.7)	20 (13)	11 (7.3)	87 (57)	65 (43)	41 (27)	71 (47)
好中球/顆粒球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	152 (99)	150 (99)
血小板	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	150 (98)	150 (99)
白血球	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	5 (3.3)	2 (1.3)	144 (94)	146 (97)

治療期間中の検査値を NCI CTCAE ver.3.0 の Grade 別に分類し、投与後の最大 Grade 別に集計した。

［5.3.5.1-1 Table 14.3.4.23 を引用］

寛解導入療法の最終サイクル開始から好中球数及び血小板数が回復するまでの期間を表 2.7.4.3.1-5 に示す。また、寛解導入療法 1 サイクルを受け CR に到達した被験者における寛解導入療法開始から好中球数回復（≧1000/μL）までの期間を図 2.7.4.3.1-3 に、血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間を図 2.7.4.3.1-4 に示す。

CR 到達例のうち寛解導入療法 1 サイクルのみを受けた被験者では、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 NS-87 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 NS-87 群 40 日、7+3 療法群 30 日であり、NS-87 群で 7+3 療法群と比較して回復までの期間が延長した。両群ともに、寛解導入療法 1 サイクルのみ受けた被験者と 2 サイクルまで受けた被験者の間で、回復までの期間は同程度であった。

表 2.7.4.3.1-5 寛解導入療法の最終サイクル開始から好中球数及び血小板数回復までの期間（ITT、301 試験）

	NS-87		7+3 療法	
	n/N	中央値（Q1、Q3）（日）	n/N	中央値（Q1、Q3）（日）
ITT 集団のすべての被験者 [a]				
好中球数回復（≧1000/μL）までの期間	73/153	44 (36, 64)	52/156	35 (29, 未到達)
血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間	65/153	49 (37, 132)	44/156	44 (30, 163)
CR に到達した被験者				
寛解導入療法 1 サイクルのみ受けた被験者				
好中球数回復（≧1000/μL）までの期間	47/47	37 (30, 42)	28/28	29 (28, 35)
血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間	47/47	40 (34, 47)	28/28	30 (28, 35.5)
寛解導入療法 2 サイクルまで受けた被験者 [b]				
好中球数回復（≧1000/μL）までの期間	10/10	34.5 (28, 42)	12/12	28 (24, 29.5)
血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間	10/10	35.5 (33, 42)	12/12	28.5 (22, 33.5)
CR 又は CRi に到達した被験者				
寛解導入療法 1 サイクルのみ受けた被験者				
好中球数回復（≧500/μL）までの期間	58/58	35 (29, 41)	34/34	29 (28, 35)
血小板数回復（≧5×10^4/μL）までの期間	56/58	36.5 (29, 43)	32/34	29 (27, 36)
寛解導入療法 2 サイクルまで受けた被験者 [b]				
好中球数回復（≧500/μL）までの期間	15/15	35 (28, 44)	18/18	28 (22, 29)
血小板数回復（≧5×10^4/μL）までの期間	14/15	35 (28, 48)	17/18	24 (21, 29)

N：各グループの該当例数、n：記載の値まで回復した例数
Q1：25 パーセンタイル値、Q3：75 パーセンタイル値、CR：完全寛解、CRi：血球数の回復が不完全な CR
a：7+3 療法群の 5 例で、治験薬が投与されなかったため回復までの期間の算出が不可能であった。
b：回復までの期間は寛解導入療法 2 サイクルの開始日から起算した。

［5.3.5.1-1 Table 14.2.2.5.4, Table 14.2.2.5.5, Table 14.2.2.5.6 を改変］

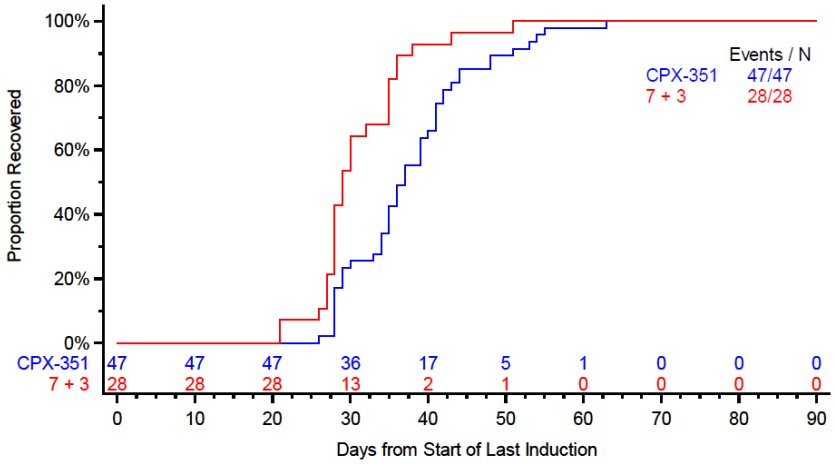


図 2.7.4.3.1-3 寛解導入療法 1 サイクルのみを受け CR に到達した患者における寛解導入療法開始から好中球数回復（≧1000/μL）までの期間（ITT）

CPX-351：NS-87

［5.3.5.1-1 Figure 14.2.2.5.4.1 を引用］

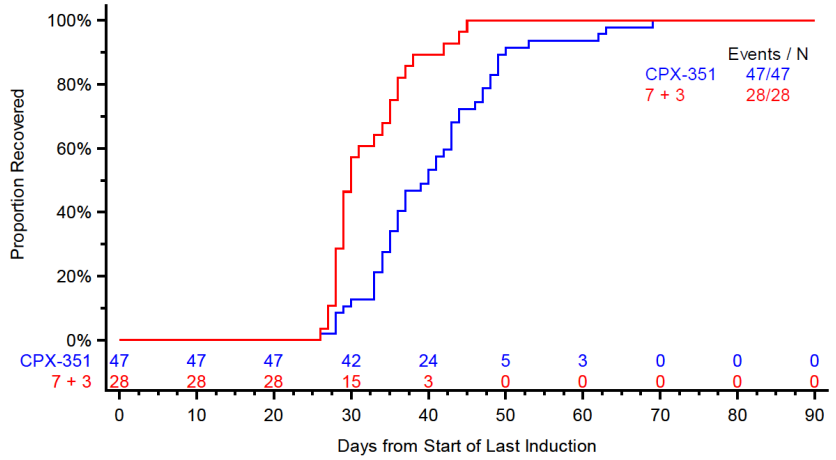


図 2.7.4.3.1-4 寛解導入療法 1 サイクルのみを受け CR に到達した患者における寛解導入療法開始から血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間（ITT）

CPX-351：NS-87

［5.3.5.1-1 Figure 14.2.2.5.4.3 を引用］

（3） 204 試験

いずれの血液学的検査項目においても、最大 Grade 別の発現率に NS-87 群及び 7+3 療法群の群間で大きな違いは認められず、試験期間中における Grade 4 発現率は、好中球数減少（NS-87 群 96.5%、7+3 療法群 95.1%）、血小板数減少（100.0%、97.6%）、白血球数減少（95.3%、97.6%）で両群ともに高かった（5.3.5.1-2 Table 14.3.3.1.1）。

また、CR 到達例の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 NS-87 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 NS-87 群 42 日、7+3 療法群 29 日であり、NS-87 群で 7+3 療法群と比較して回復までの期間が延長した（5.3.5.1-2 Table 14.3.3.6.1）。

（4） 205 試験

いずれの血液学的検査項目においても、最大 Grade 別発現率に NS-87 群及び救援療法群の群間で大きな違いは認められず、試験期間中における Grade 4 発現率は、好中球数減少（NS-87 群 98.8%、7+3 療法群 100.0%）、血小板数減少（100.0%、90.9%）、白血球数減少（97.5%、97.7%）で両群ともに高かった（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.1.1）。

また、CR 到達例の好中球数回復（≧1000/μL）までの期間の中央値は NS-87 群 42 日、救援療法群 34 日、血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間の中央値は NS-87 群 43 日、救援療法群 35 日であり、NS-87 群で救援療法群と比較して回復までの期間が延長した（5.3.5.1-3 Figure 3、Figure 4）。

（5） 206 試験

投与後に、ほぼ全例のヘモグロビン値が Grade 3、好中球数／顆粒球数、血小板数及び白血球数が Grade 4 に変動した（5.3.4.2-1 Table 43）。

（6） 101 試験

コホート 9（101 units/m^2）の試験期間中の最大 Grade にて、全例で Grade 4 の血小板数減少が認められた。また、Grade 4 の白血球数減少は 95.0%、好中球絶対数減少は 55.0%であった（5.3.3.2-1 Table 14.3.3.1.2）。

寛解導入療法 1 サイクル後に CR に達成した AML 患者 10 例のうち、好中球数の回復（＞1500/μL）が Day 28 までに 1 例、Day 35 までに 6 例で認められた。また、血小板数の回復（＞15×10^4/μL）は、Day 35 までに 3 例、Day 42 までに 2 例で認められ、他の 3 例は Day 42～56 にほぼ回復した（5.3.3.2-1 Figure 7、Figure 9）。CR に到達した 3 例において NS-87 投与後に血球減少が遷延化する可能性が示された。特に、寛解導入療法 1 サイクル後の血球減少症の回復前に 2 サイクルを実施した場合、又は 101 units/m^2 を超える用量を投与した場合に顕著であった。

（7） 1201 試験

100 units/m^2 合計群の試験期間中の最大 Grade は、86.4%（19/22 例）で Grade 4 の好中球数減少が認められた。また、Grade 3 以上の血小板数減少が 36.4%（8/22 例）、Grade 3 以上の白血球数減少が 68.2%（15/22 例）で認められた（5.3.5.2-2 Table 17～19）。

（8） 1421 試験

1421 試験では、測定した臨床検査値を試験データとして収集しておらず、臨床検査値から特定された有害事象のみ収集した。

CR 又は CRp に到達した被験者における好中球数回復（≧1000/μL）までの期間（中央値）は、NS-87 を投与した 1 サイクル終了時で 44 日であった（5.3.5.2-3 Table 21）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

（1） P1-2 試験

試験期間中を通して、血液生化学検査（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、乳酸脱水素酵素、糖、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca）の平均値に大きな変動は認められず、基準値範囲内で推移した。

20%以上に認められた臨床的に重要な臨床検査異常は、アルブミン減少 68.1%、Ca 減少 40.4%、糖上昇 36.2%、ALT 上昇が 21.3%であったが、治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

（2） 301 試験

寛解導入療法 2 サイクルを通じて血液生化学検査の各項目の平均値は安定しており、NS-87 群と 7+3 療法群で目立った群間差はなかった。また、クレアチニン及びビリルビンを含むいずれの血液生化学検査項目においても、最大 Grade 別の発現率に群間で大きな違いは認められなかった（表 2.7.4.3.2-1）。

表 2.7.4.3.2-1 血液生化学検査値の最大 Grade 別発現率（301 試験）

NCI CTC 有害事象名	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	NS-87 (N=153)	7+3療法 (N=151)	NS-87 (N=153)	7+3療法 (N=151)	NS-87 (N=153)	7+3療法 (N=151)	NS-87 (N=153)	7+3療法 (N=151)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液生化学検査異常変動	10 (6.5)	8 (5.3)	73 (48)	63 (42)	62 (41)	74 (49)	8 (5.2)	5 (3.3)
低アルブミン血症	36 (24)	34 (23)	98 (64)	89 (59)	12 (7.8)	24 (16)	-	-
ALP	59 (39)	50 (33)	5 (3.3)	13 (8.6)	2 (1.3)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT	58 (38)	59 (39)	21 (14)	17 (11)	7 (4.6)	9 (6.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
AST	57 (37)	56 (37)	20 (13)	13 (8.6)	4 (2.6)	5 (3.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	33 (22)	37 (25)	18 (12)	28 (19)	8 (5.2)	7 (4.6)	0 (0.0)	2 (1.3)
クレアチニン増加	33 (22)	37 (25)	16 (10)	16 (11)	3 (2.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	54 (35)	43 (28)	73 (48)	88 (58)	4 (2.6)	12 (7.9)	2 (1.3)	0 (0.0)
高カルシウム血症	6 (3.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
低カリウム血症	72 (47)	62 (41)	-	-	12 (7.8)	23 (15)	3 (2.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	15 (9.8)	8 (5.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	73 (48)	78 (52)	-	-	23 (15)	19 (13)	1 (0.7)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	13 (8.5)	12 (7.9)	1 (0.7)	4 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)

ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
治療期間中の検査値を NCI CTCAE ver.3.0 の Grade 別に分類し、投与後の最大 Grade 別に集計した。

［5.3.5.1-1 Table 14.3.4.24 を引用］

（3） 204 試験

いずれの血液生化学検査項目においても、NS-87 群と 7+3 療法群の最大 Grade 別発現率に群間で大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.3.2.2）。

（4） 205 試験

いずれの血液生化学検査項目においても、NS-87 群と救援療法群の最大 Grade 別の発現率に群間で大きな違いは認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.2.2）。

（5） 206 試験

血液生化学検査の試験期間中の最大 Grade 別発現率において、Grade 3 の低ナトリウム血症 15%（4/26 例）、低カリウム血症 7.7%（2/26 例）、低アルブミン血症、ALT 上昇が各 3.8%（1/26 例）、Grade 4 の AST 上昇、ALT 上昇が各 3.8%（1/26 例）認められた（5.3.4.2-1 Table 45）。

（6） 101 試験

血液生化学検査の最大 Grade 別発現率に、用量依存性は認められなかった。

コホート 9（101 units/m^2）で認められた Grade 3 以上の血液生化学検査関連の有害事象は、低カリウム血症、低リン酸血症が各 10.0%（2/20 例）、高ビリルビン血症、血中重炭酸塩減少、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 5.0%（1/20 例）であった。そのうち重篤な有害事象は、重度の下痢後の脱水による高ナトリウム血症 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例であった（5.3.5.3-1 101 Table 1.2）。

（7） 1201 試験

1201 試験では、測定した臨床検査値を試験データとして収集してしておらず、臨床検査値から特定された有害事象のみ収集した。NS-87 100 units/m^2 合計群で認められた Grade 3 以上の血液生化学検査関連の有害事象は、低カリウム血症 36.4%（8/22 例）、高血糖 22.7%（5/22 例）、低リン酸血症 13.6%（3/22 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加が各 9.1%（2/22 例）、血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、高カリウム血症、高マグネシウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症が各 4.5%（1/22 例）であった。いずれも非重篤で、NS-87 との因果関係が否定されなかったのは低カリウム血症、血中ビリルビン増加が各 1 例であった（5.3.5.3-1 1201 Table 1.1.1）。

（8） 1421 試験

1421 試験では、測定した臨床検査値を試験データとして収集してしておらず、臨床検査値から特定された有害事象のみ収集した。試験期間中に発現した Grade 3 以上の血液生化学検査関連の有害事象は、低カリウム血症 13.2%（5/38 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血糖が各 7.9%（3/38 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 5.3%（2/38 例）、血中ビリルビン増加 2.6%（1/38 例）であった。そのうち、NS-

87 との因果関係が否定されなかったのは、非重篤な低カリウム血症 3 例、重篤な高血糖及び血中ビリルビン増加 各 1 例であった（5.3.5.3-1 1421 Table 1.1.2）。

2.7.4.3.3 尿検査

いずれの試験においても、尿検査について臨床的に問題のある所見は報告されなかった。

2.7.4.3.4 銅濃度

（1） P1-2 試験

第 II 相パートのベースライン時から治療期終了時までの血清中銅濃度の記述統計量を表 2.7.4.3.4-1 に示す。

血清中銅濃度の中央値は、寛解導入療法 1 サイクルの Day 5 にベースライン値よりも高くなったが、Day 15 の時点では減少し、治療期終了時にはベースライン時と同程度となり、基準値範囲内（70～132 µg/dL）であった。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。

また、PK として血清中銅濃度を Day 5 投与後の 216 時間まで測定した結果では、t_{max} の中央値は約 2 時間（投与終了の約 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（2.7.2.2.7 (2)項参照）。

表 2.7.4.3.4-1 血清中銅濃度の記述統計量（P1-2 試験、第 II 相パート）

治療サイクル	検査時点	血清中銅濃度（µg/dL）					
		N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ベースライン	Day 1	41	129.6	31.5	124.0	69.0	213.0
寛解導入療法 1 サイクル	Day 5	41	206.1	59.5	191.0	93.0	380.0
	Day 15	40	163.6	34.0	161.0	98.0	246.0
	Day 30-45	25	156.4	37.9	153.0	97.0	225.0
寛解導入療法 2 サイクル	Day 30-45	3	122.3	9.2	117.0	117.0	133.0
治療期終了	治験薬投与開始 150 日後又は最終サイクル Day 45	24	128.8	34.7	131.5	57.0	219.0

［5.3.5.2-1 表 12.4.2.1-2 を引用］

（2） 301 試験

ベースライン時から治療期終了時までの血清銅濃度の記述統計量を表 2.7.4.3.4-2 に示す。

NS-87 群では寛解導入療法 1 サイクルの Day 5 に血清銅濃度の上昇が認められたが、Day 14 の時点では減少し、Day 150 までにはベースライン値付近となった。一方、7+3 療法群は、治療期を通じて大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4.3.4-2 血清銅濃度の記述統計量（301 試験）

		NS-87（N=153）		7+3 療法（N=151）	
		測定値（μmol/L）	変化量（μmol/L）	測定値（μmol/L）	変化量（μmol/L）
ベースライン	N	147		144	
	Mean (SD)	17.02 (3.906)		16.25 (3.540)	
	Median	15.70		15.70	
	Min-Max	8.79 - 31.40		10.05 - 28.26	
寛解導入療法 1 サイクル Day 5	N	103	101	83	81
	Mean (SD)	125.05 (49.648)	108.26 (50.060)	14.71 (3.461)	-1.44 (2.852)
	Median	124.03	108.49	14.76	-1.57
	Min-Max	28.26 - 251.20	10.99 - 240.37	8.01 - 25.12	-11.62 - 4.71
寛解導入療法 1 サイクル Day 14	N	90	88	87	84
	Mean (SD)	24.79 (10.101)	8.25 (10.424)	17.47 (3.602)	1.48 (4.018)
	Median	22.77	6.28	17.27	1.88
	Min-Max	12.25 - 83.21	-10.99 - 64.37	9.11 - 28.26	-11.30 - 12.56
寛解導入療法最終サイクル後	N	77	75	57	55
	Mean (SD)	17.54 (4.093)	0.94 (4.548)	16.87 (4.408)	0.59 (3.829)
	Median	17.27	1.57	15.70	0.63
	Min-Max	9.89 - 28.26	-10.99 - 12.56	9.58 - 31.40	-12.25 - 12.56
ランダム化後 Day 150	N	63	61	39	38
	Mean (SD)	15.94 (3.103)	-0.34 (4.311)	15.59 (3.151)	0.48 (3.661)
	Median	15.70	0.00	15.70	0.79
	Min-Max	10.21 - 23.55	-10.99 - 8.01	8.95 - 21.98	-10.99 - 8.79

［5.3.5.1-1 Table 14.3.4.3 を引用］

（3） 204 試験

NS-87 群で、血清銅濃度は投与後から上昇し、寛解導入療法 1 サイクル Day 14 測定時にベースラインからの平均変化量が最も大きくなったが、治療期終了時までには、ベースライン付近まで減少した（5.3.5.1-2 Table 14.3.3.3.1）。

血清銅濃度について、ベースライン時に基準値上限（ULN）を超えていた被験者は NS-87 群 23.3%（17/73 例）、7+3 療法群 8.8%（3/34 例）であり、両群でばらつきが認められた。寛解導入療法 1 サイクル Day 14 に血清銅濃度の上昇が認められ、ULN を超えた被験者は NS-87 群 67.2%（43/64 例）、7+3 療法群 5.0%（1/20 例）で、ULN の 2 倍を超えた被験者は NS-87 群 4.7%（3/64 例）のみであり、いずれの群でも ULN の 3 倍を超えた被験者は認められなかった。寛解導入療法 1 サイクル Day 42 に ULN を超えた被験者は NS-87 群 35.0%（7/20 例）、7+3 療法群 0%（0/4 例）で、ULN の 2 倍を超えた被験者は認められず、回復傾向が確認された（5.3.5.1-2 Table 14.3.3.3.2）。

（4） 205 試験

NS-87 群で、血清銅濃度は投与後から上昇し、寛解導入療法 1 サイクル Day 14 測定時にベースラインからの平均変化量が最も大きくなったが、治療期終了時までには、ベースライン付近まで減少した（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.3.1）。

血清銅濃度について、ベースライン時に ULN を超えていた被験者は NS-87 群 18.9%（14/74 例）、救援療法群 19.4%（7/36 例）であり、ULN の 2 倍を超えていた被験者は救援療法群 2.8%（1/36 例）のみであった。寛解導入療法 1 サイクル Day 14 で ULN を超えた被験者は NS-87 群 54.4%（31/57 例）、救援療法群で 23.3%（7/30 例）、ULN の 2 倍を超えた被験者は、NS-87 群 8.8%（5/57 例）、救援療法群 3.3%（1/30 例）であり、いずれの群でも ULN の 3 倍を超えた被験者は認められなか

った。寛解導入療法 1 サイクル Day 42 に ULN を超えた被験者は NS-87 群 37.0%（10/27 例）、救援療法群で 25.0%（2/8 例）で、いずれの群でも ULN の 2 倍を超えた被験者は認められず、回復傾向が確認された（5.3.5.1-3 Table 33）。

（5） 206 試験

206 試験では、PK として血清中銅濃度を Day 5 投与後の 384 時間まで測定した結果、血清中銅濃度は、NS-87 投与終了直後にピークとなり、t_{max} の中央値は 2 時間（投与終了の約 0.5 時間後）であった。また、Day 5 投与後の血清中銅濃度がベースライン値に戻る（薬物未投与時の血清中銅濃度から算出した 95%信頼区間の上限を下回る）までに 249 時間（10.4 日）要した（2.7.2.2.2 (4) 項参照）。

（6） 101 試験

NS-87 101 units/m^2 を投与後の血清銅濃度の平均値は、Day 7（最終投与の 2 日後）には基準値上限を超えていたが、ほとんどの被験者で Day 14 には基準値範囲内（60～220 µg/dL）に戻った（5.3.3.2-1 Figure 10）。また、銅関連の有害事象が認められた被験者はいなかった。

（7） 1201 試験

血清銅濃度平均値は、いずれの群においても Day 5 に 800 µg/dL 以上に増加したが、寛解導入療法完了までにほぼベースライン付近（約 130 µg/dL）まで低下した（5.3.5.2-2 Erratum Table 1）

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

P1-2 試験における血圧、脈拍数、体温及び動脈血酸素飽和度について、治療期間中に平均値の大きな変動は認められなかった。

301 試験、204 試験、205 試験における血圧、脈拍数、呼吸数及び体温の平均値は試験期間を通して安定しており、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

206 試験における血圧、脈拍数、呼吸数及び体温について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

101 試験では、6 例で心拍数が 130/分を超えた時点もあったが、このうち 3 例は、有害事象（頻脈又は低カリウム血症）と関連していると考えられ、他の 3 例では、一過性の事象と考えられた。また、25/48 例（52%）に胸部 X 線で異常所見が認められたが、いずれも臨床的に重要と判断されなかった。

2.7.4.4.2 心電図

（1） P1-2 試験

試験終了時に心電図異常は認められなかった。また、心電図検査レポートを用いた心機能評価セントラルレビューにおいて、治験の継続や治験薬の評価に影響するような異常所見は認められなかった。

（2） 301 試験

心電図に関して、NS-87 群では 49.1%、7+3 療法群では 38.8%の被験者が治療期間を通して正常であった。それ以外の被験者では心電図の異常所見がみられたが、ほとんどは臨床上重要と判断される所見ではなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.6.2）。また、投与開始後に臨床上重要な異常所見が認められた被験者の割合に群間で大きな違いは認められなかった。

（3） 204 試験

投与開始後に、臨床上重要な異常所見が認められた被験者の割合は、両群で同程度であった（NS-87 群 4.7%、7+3 療法群 2.4%）。

（4） 205 試験

心電図について臨床的に意味のある所見は認められなかった。

（5） 206 試験

心再分極に対する影響を検討するため、寛解導入療法 1 サイクルの QTcF を用いて評価した（2.7.2.3.7.1 項参照）。その結果、測定期間を通して QTcF に大きな変化はなく、また、NS-87 及びその代謝物のいずれの血漿中濃度も QTcF の変化に影響を及ぼさなかった。

（6） 1421 試験

心電図にて評価した補正 QT 間隔最大値の平均値及び中央値は、治療期間中は増加傾向を示し、追跡調査期間中は徐々に消失した。

有害事象として心電図 QT 延長が 28.9%（11/38 例）に認められたが、いずれも Grade 2 以下で非重篤であった。そのうち、NS-87 を投与した 1 サイクル中に発現した 7 例は、いずれも Grade 1 で、4 例は NS-87 との因果関係が否定された。

2.7.4.4.3 LVEF

（1） P1-2 試験

LVEF のベースライン時と投与後最低値のシフトテーブルを表 2.7.4.4.3-1 に示す。

治療期間中に一度でも LVEF が 50%未満となったのは、1 例（4.8%）のみであった。この被験者では、寛解導入療法 1 サイクルの Day 39 に LVEF が 45%となったが、心疾患等の所見は認められず、Day 45 の測定時には 54%に回復した。

表 2.7.4.4.3-1 ベースライン時と投与後の最低 LVEF 値のシフトテーブル（P1-2 試験）

ベースライン LVEF (%)	N	投与後の LVEF 最低値(%)				
		≧80	70 - <80	60 - <70	50 - <60	40 - <50
≧80	2	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
70 - <80	17	0 (0.0)	5 (29.4)	12 (70.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
60 - <70	21	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (66.7)	6 (28.6)	1 (4.8)
50 - <60	5	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	0 (0.0)
40 - <50	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)

［5.3.5.2-1 表 12.5.3-1 を引用］

（2） 301 試験

LVEF のベースライン時と投与後最低値のシフトテーブルを表 2.7.4.4.3-2 に示す。

ベースライン時点では両群ともに LVEF が 50%未満の被験者はいなかったが、投与開始後に LVEF 最小値が 50%未満となったのは、NS-87 群 11.4%（14/123 例）、7+3 療法群 17.5%（21/120 例）であった。

いずれの投与群にも LVEF の低下を理由として治験薬の投与を遅延した患者はいなかった。また、駆出率減少の重篤な有害事象発現率は、NS-87 群 5.9%、7+3 療法群 6.0%であった。

表 2.7.4.4.3-2 LVEF のベースライン時と投与後最低値のシフトテーブル（301 試験）

治療群	ベースライン LVEF(%)	投与後の LVEF 最低値(%)							合計
		70 - <80	60 - <70	50 - <60	40 - <50	30 - <40	20 - <30	<20	
NS-87	≧80	0 (0.0)	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2
	70 - <80	2 (11.8)	13 (76.5)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	17
	60 - <70	2 (3.0)	38 (56.7)	24 (35.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	67
	50 - <60	1 (2.7)	4 (10.8)	22 (59.5)	6 (16.2)	2 (5.4)	2 (5.4)	0 (0.0)	37
	合計	5 (4.1)	57 (46.3)	47 (38.2)	7 (5.7)	4 (3.3)	3 (2.4)	0 (0.0)	123
7+3 療法	≧80	-	-	-	-	-	-	-	0
	70 - <80	2 (16.7)	5 (41.7)	4 (33.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12
	60 - <70	4 (5.6)	28 (39.4)	30 (42.3)	3 (4.2)	4 (5.6)	2 (2.8)	0 (0.0)	71
	50 - <60	1 (2.7)	5 (13.5)	20 (54.1)	4 (10.8)	4 (10.8)	1 (2.7)	2 (5.4)	37
	合計	7 (5.8)	38 (31.7)	54 (45.0)	7 (5.8)	9 (7.5)	3 (2.5)	2 (1.7)	120

n (%)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.6.3 を引用］

（3） 204 試験

両群のほとんどの被験者（NS-87 群 73.4%、7+3 療法群 73.7%）で、ベースライン時の LVEF は 60%以上であった。投与開始後に LVEF が 50%未満となった被験者の割合は両群で同程度であり（9.4%、10.5%）、臨床的に意味のある差は認められなかった。

（4） 205 試験

LVEF は、両群とも安定しており、臨床的に意味のある差は認められなかった。

（5） 206 試験

ベースラインにおける 26 例の LVEF の平均値（標準偏差）は、61.6%（6.39）であり、試験終了 60 日後に調査された 10 例の平均値（標準偏差）60.8%（5.67）と同様であった。ほとんどの被験者が安定した LVEF を保っていた。2 例の被験者で LVEF 50%以上 60%未満のカテゴリーから、40%以上 50%未満のカテゴリーへ推移した。LVEF50%未満かつ減少率 10%超を示す 1 例が重篤な有害事象（駆出率減少）として報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった。

（6） 101 試験

投与前後の評価を行った 23 例のうち 2 例は、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。この 2 例のアントラサイクリン累積投与量は 500 mg/m^2 を超えており、アントラサイクリンにより惹起されたと考えられた。他に、投与後の LVEF 低下が 10%以上であった患者が 3 例（それぞれ 17%、10%及び 12%）認められたが、投与後の LVEF は 50%を下回らず、臨床症状は認められなかった。これら 3 例の駆出率の低下はアントラサイクリン系薬剤による影響の可能性が考えられたが、臨床的に明らかな心筋症は認められなかった。

（7） 1421 試験

心機能検査として、心エコーにて評価した左心室短縮率（LVSF）平均値及び中央値は、試験期間を通して安定しており、LVEF の平均値及び中央値は、治療期間の全時点及び追跡期のほとんどの時点で 50%以上を維持していた（5.3.5.2-3 Table 18、Table 19）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

P1-2 試験及び 301 試験における性別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.1.1-1 に、性別の有害事象及び副作用を 5.3.5.3-1 Table 2.4.2.2 及び 5.3.5.3-1 Table 2.3.4.2.2 に示す。また、301 試験の性別で 10%以上発現率が異なる副作用を表 2.7.4.5.1.1-2 に示す。

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った。

性別で 10%以上発現率が異なる副作用は、P1-2 試験では悪心（男性 16.1%、女性 56.3%）、口内炎（25.8%、43.8%）、下痢（3.2%、18.8%）、上腹部痛、低カリウム血症、シタラビン症候群（各 0%、12.5%）、便秘（29.0%、18.8%）、白血球減少症（35.5%、25.0%）であった。301 試験の NS-87 群では、末梢性浮腫（24.5%、6.8%）、悪心（35.1%、54.2%）、嘔吐（12.8%、33.9%）、発疹（16.0%、28.8%）、そう痒症（5.3%、18.6%）であった。

表 2.7.4.5.1.1-1 性別の有害事象発現率の要約

	P1-2 試験		301 試験			
	NS-87		NS-87		7+3 療法	
	男性 (N=31)	女性 (N=16)	男性 (N=94)	女性 (N=59)	男性 (N=94)	女性 (N=57)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	31 (100.0)	16 (100.0)	94 (100.0)	59 (100.0)	94 (100.0)	57 (100.0)
全副作用	31 (100.0)	16 (100.0)	89 (94.7)	57 (96.6)	92 (97.9)	51 (89.5)
Grade 3 以上の有害事象	31 (100.0)	16 (100.0)	88 (93.6)	53 (89.8)	89 (94.7)	48 (84.2)
Grade 3 以上の副作用	28 (90.3)	16 (100.0)	75 (79.8)	45 (76.3)	79 (84.0)	35 (61.4)
死亡に至った有害事象	2 (6.5)	2 (12.5)	17 (18.1)	14 (23.7)	23 (24.5)	6 (10.5)
死亡に至った副作用	2 (6.5)	2 (12.5)	6 (6.4)	3 (5.1)	9 (9.6)	3 (5.3)
重篤な有害事象	16 (51.6)	8 (50.0)	58 (61.7)	32 (54.2)	46 (48.9)	19 (33.3)
重篤な副作用	15 (48.4)	5 (31.3)	33 (35.1)	17 (28.8)	24 (25.5)	11 (19.3)
中止に至った有害事象	2 (6.5)	3 (18.8)	3 (3.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
中止に至った副作用	2 (6.5)	2 (12.5)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.4.2.1, Table 2.3.4.2.1 を改変］

表 2.7.4.5.1.1-2 性別で 10%以上発現率が異なる副作用（301 試験）

MedDRA ver.16.0	NS-87		7+3 療法	
SOC	男性（N=94）	女性（N=59）	男性（N=94）	女性（N=57）
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	59 (62.8)	35 (59.3)	66 (70.2)	24 (42.1)
発熱性好中球減少症	57 (60.6)	35 (59.3)	66 (70.2)	24 (42.1)
胃腸障害	70 (74.5)	44 (74.6)	83 (88.3)	46 (80.7)
腹痛	11 (11.7)	6 (10.2)	9 (9.6)	12 (21.1)
悪心	33 (35.1)	32 (54.2)	42 (44.7)	29 (50.9)
嘔吐	12 (12.8)	20 (33.9)	11 (11.7)	15 (26.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	61 (64.9)	37 (62.7)	59 (62.8)	34 (59.6)
末梢性浮腫	23 (24.5)	4 (6.8)	25 (26.6)	9 (15.8)
皮膚および皮下組織障害	56 (59.6)	38 (64.4)	36 (38.3)	25 (43.9)
発疹	15 (16.0)	17 (28.8)	15 (16.0)	8 (14.0)
そう痒症	5 (5.3)	11 (18.6)	5 (5.3)	2 (3.5)

［5.3.5.3-1 Table 2.3.4.2.2 を引用］

2.7.4.5.1.2 年齢別

（1） サブグループ解析

P1-2 試験及び 301 試験における年齢カテゴリー別（60～69 歳、70～75 歳）の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.1.2-1 に、年齢カテゴリー別有害事象及び副作用を 5.3.5.3-1 Table 2.4.1.2 及び 5.3.5.3-1 Table 2.3.4.1.2 に示す。また、301 試験の年齢カテゴリー別で 10%以上発現率が異なる副作用を表 2.7.4.5.1.2-2 に示す。

P1-2 試験、301 試験ともに、年齢カテゴリー別で 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った。

年齢カテゴリー別で 10%以上発現率が異なる副作用は、P1-2 試験では発熱（60～69 歳群 39.3%、70～75 歳群 21.1%）、発熱性好中球減少症（71.4%、89.5%）、悪心（25.0%、36.8%）、敗血症（0%、10.5%）、低アルブミン血症（3.6%、15.8%）であった。301 試験の NS-87 群では、腹痛（7.3%、17.5%）であった。

表 2.7.4.5.1.2-1 年齢カテゴリー別の有害事象発現率の要約

	P1-2 試験		301 試験			
	NS-87		NS-87		7+3 療法	
	60～69 歳（N=28）	70～75 歳（N=19）	60～69 歳（N=96）	70～75 歳（N=57）	60～69 歳（N=98）	70～75 歳（N=53）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	28 (100.0)	19 (100.0)	96 (100.0)	57 (100.0)	98 (100.0)	53 (100.0)
全副作用	28 (100.0)	19 (100.0)	92 (95.8)	54 (94.7)	92 (93.9)	51 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	28 (100.0)	19 (100.0)	88 (91.7)	53 (93.0)	92 (93.9)	45 (84.9)
Grade 3 以上の副作用	25 (89.3)	19 (100.0)	78 (81.3)	42 (73.7)	78 (79.6)	36 (67.9)
死亡に至った有害事象	2 (7.1)	2 (10.5)	15 (15.6)	16 (28.1)	14 (14.3)	15 (28.3)
死亡に至った副作用	2 (7.1)	2 (10.5)	6 (6.3)	3 (5.3)	7 (7.1)	5 (9.4)
重篤な有害事象	13 (46.4)	11 (57.9)	54 (56.3)	36 (63.2)	39 (39.8)	26 (49.1)
重篤な副作用	11 (39.3)	9 (47.4)	32 (33.3)	18 (31.6)	27 (27.6)	8 (15.1)
中止に至った有害事象	3 (10.7)	2 (10.5)	2 (2.1)	1 (1.8)	2 (2.0)	0 (0.0)
中止に至った副作用	2 (7.1)	2 (10.5)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.4.1.1, Table 2.3.4.1.1 を改変］

表 2.7.4.5.1.2-2 年齢カテゴリー別で 10%以上発現率が異なる副作用発現率（301 試験）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	NS-87		7+3 療法	
	60～69 歳 （N=96）	70～75 歳 （N=57）	60～69 歳 （N=98）	70～75 歳 （N=53）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	61 (63.5)	33 (57.9)	62 (63.3)	28 (52.8)
発熱性好中球減少症	59 (61.5)	33 (57.9)	62 (63.3)	28 (52.8)
胃腸障害	70 (72.9)	44 (77.2)	82 (83.7)	47 (88.7)
腹痛	7 (7.3)	10 (17.5)	17 (17.3)	4 (7.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	57 (59.4)	41 (71.9)	58 (59.2)	35 (66.0)
末梢性浮腫	15 (15.6)	12 (21.1)	18 (18.4)	16 (30.2)
感染症および寄生虫症	43 (44.8)	29 (50.9)	32 (32.7)	28 (52.8)
肺炎	9 (9.4)	11 (19.3)	8 (8.2)	10 (18.9)

［5.3.5.3-1 Table 2.3.4.1.2 を引用］

（2） 成人、若年成人及び小児対象試験の有害事象比較

60 歳以上を対象とした試験（P1-2 試験、301 試験、204 試験）、20 歳以上の若年成人も対象に含めている試験（205 試験、206 試験、101 試験）、1～21 歳までの小児及び若年成人を対象とした試験（1201 試験、1421 試験）の各試験の有害事象発現状況については 2.7.4.2.1 項に示した。

そのうち、301 試験、205 試験、1201 試験の年齢分布及び有害事象発現率を表 2.7.4.5.1.2-3 及び表 2.7.4.5.1.2-4 に示す。

高齢者の多い 301 試験と若年成人の多い 205 試験では、事象ごとの発現傾向は類似していた。小児を対象とした 1201 試験では、他の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が、これらは骨髄抑制による血球数減少を有害事象とする（1201 試験）かしない（301 試験）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（2.7.4.3.1 項参照）。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。

表 2.7.4.5.1.2-3 試験ごとの年齢分布

	301 試験		205 試験		1201 試験
	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	NS-87 100 units/m^2 （N=22）
平均値（標準偏差）（歳）	67.8 (4.19)	67.8 (4.10)	49.4 (11.57)	51.8 (11.54)	6.3 (5.61)
中央値（歳）	68.0	68.0	52.0	55.5	4.5
最小値、最大値（歳）	60, 75	60, 75	20, 66	20, 65	1, 19
1～19 歳 n (%)	-	-	-	-	22 (100.0)
20～59 歳 n (%)	-	-	64 (79.0)	30 (68.2)	-
60～69 歳 n (%)	96 (63)	98 (65)	17 (21.0)	14 (31.8)	-
70 歳以上 n (%)	57 (37)	53 (35)	-	-	-

［5.3.5.1-1 Table 14.1.2.2、5.3.5.1-3 Table 12, Listing 16.2.4.1、5.3.5.2-2 Table 4 を改変］

表 2.7.4.5.1.2-4　いずれかの群で 30%以上発現した有害事象

	301 試験		205 試験		1201 試験
	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	NS-87 100 units/m^2 (N=22)
発現例数	153 (100)	151 (100)	81 (100.0)	44 (100.0)	22 (100.0)
血液およびリンパ系障害	111 (73)	108 (72)	50 (61.7)	18 (40.9)	21 (95.5)
発熱性好中球減少症	107 (70)	108 (72)	44 (54.3)	15 (34.1)	19 (86.4)
貧血	2 (1.3)	1 (0.7)	5 (6.2)	1 (2.3)	19 (86.4)
胃腸障害	140 (92)	144 (95)	70 (86.4)	39 (88.6)	4 (18.2)
悪心	75 (49)	83 (55)	44 (54.3)	23 (52.3)	1 (4.5)
下痢	70 (46)	103 (68)	32 (39.5)	26 (59.1)	0 (0.0)
便秘	65 (42)	60 (40)	34 (42.0)	12 (27.3)	0 (0.0)
嘔吐	39 (25)	33 (22)	35 (43.2)	16 (36.4)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態/全身障害および投与局所様態	136 (89)	136 (90)	77 (95.1)	41 (93.2)	3 (13.6)
末梢性浮腫	62 (41)	76 (50)	30 (37.0)	10 (22.7)	0 (0.0)
疲労	53 (35)	53 (35)	33 (40.7)	16 (36.4)	0 (0.0)
悪寒	41 (27)	41 (27)	25 (30.9)	10 (22.7)	0 (0.0)
疼痛	5 (3.3)	7 (4.6)	38 (46.9)	20 (45.5)	2 (9.1)
発熱	33 (22)	25 (17)	25 (30.9)	13 (29.5)	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	112 (73)	103 (68)	67 (82.7)	33 (75.0)	7 (31.8)
菌血症	15 (9.8)	4 (2.6)	26 (32.1)	20 (45.5)	0 (0.0)
臨床検査	39 (25)	43 (28)	25 (30.9)	12 (27.3)	22 (100.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (95.5)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	16 (72.7)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (63.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (50.0)
代謝および栄養障害	73 (48)	77 (51)	51 (63.0)	28 (63.6)	12 (54.5)
食欲減退	50 (33)	62 (41)	26 (32.1)	15 (34.1)	4 (18.2)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (23.5)	5 (11.4)	8 (36.4)
神経系障害	102 (67)	84 (56)	45 (55.6)	27 (61.4)	2 (9.1)
頭痛	53 (35)	37 (25)	23 (28.4)	15 (34.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	126 (82)	113 (75)	55 (67.9)	26 (59.1)	6 (27.3)
鼻出血	55 (36)	27 (18)	11 (13.6)	12 (27.3)	0 (0.0)
咳嗽	51 (33)	33 (22)	25 (30.9)	10 (22.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	124 (81)	97 (64)	66 (81.5)	29 (65.9)	16 (72.7)
発疹	44 (29)	33 (22)	55 (67.9)	13 (29.5)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	14 (9.2)	13 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (72.7)

301 試験：MedDRA ver.16.0、205 試験：MedDRA ver.13.0、1201 試験: MedDRA ver.21.0

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2、5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3、5.3.5.2-2 Table 14.3.2 を改変］

（3）　曝露-反応解析（E-R 解析）

小児及び成人を含む解析対象集団（101 試験、206 試験、301 試験、1201 試験及び 1421 試験）のデータに基づいて、好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）及び発疹（斑状丘疹状皮疹含む）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解析した（2.7.2.3.7.2（2）項参照）。その結果、曝露量（C_{max}）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。小児被験者のみを評価した場合、AE 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。また、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時間に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

2.7.4.5.1.3 高リスク AML タイプ別

P1-2 試験及び 301 試験における高リスク AML タイプ別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.1.3-1 及び表 2.7.4.5.1.3-2 に、高リスク AML タイプ別の有害事象及び副作用を 5.3.5.3-1 Table 2.4.3.2 及び 5.3.5.3-1 Table 2.3.4.3.2 に示す。

P1-2 試験では、MDS 既往 AML（HMA 治療歴なし）の患者以外のタイプが少なく、タイプ別の発現傾向は明らかにすることはできなかった。301 試験では、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。

301 試験での NS-87 群のいずれかの高リスク AML タイプで 30%以上発現した副作用を表 2.7.4.5.1.3-3 に示す。高リスク AML タイプにより発現率が大きく異なる事象はなかった。

表 2.7.4.5.1.3-1 高リスク AML タイプ別の有害事象発現率の要約（P1-2 試験）

	t-AML (N=2)	MDS 既往 AML HMA 治療歴有 (N=5)	MDS 既往 AML HMA 治療歴無 (N=35)	MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML (N=4)	CMML 既往 AML (N=1)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	2 (100.0)	5 (100.0)	35 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
全副作用	2 (100.0)	5 (100.0)	35 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	2 (100.0)	5 (100.0)	35 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
Grade 3 以上の副作用	2 (100.0)	5 (100.0)	34 (97.1)	2 (50.0)	1 (100.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った副作用	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (100.0)	2 (40.0)	18 (51.4)	1 (25.0)	1 (100.0)
重篤な副作用	2 (100.0)	2 (40.0)	15 (42.9)	1 (25.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (5.7)	1 (25.0)	1 (100.0)
中止に至った副作用	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (5.7)	1 (25.0)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.4.3.1 を引用］

表 2.7.4.5.1.3-2 高リスク AML タイプ別の有害事象発現率の要約（301 試験）

	t-AML	MDS 既往 AML HMA 治療歴有	MDS 既往 AML HMA 治療歴無	MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML	CMML 既往 AML
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NS-87 群	(N=30)	(N=50)	(N=21)	(N=41)	(N=11)
全有害事象	30 (100.0)	50 (100.0)	21 (100.0)	41 (100.0)	11 (100.0)
全副作用	29 (96.7)	48 (96.0)	21 (100.0)	38 (92.7)	10 (90.9)
Grade 3 以上の有害事象	26 (86.7)	49 (98.0)	19 (90.5)	38 (92.7)	9 (81.8)
Grade 3 以上の副作用	20 (66.7)	45 (90.0)	17 (81.0)	30 (73.2)	8 (72.7)
死亡に至った有害事象	5 (16.7)	15 (30.0)	3 (14.3)	6 (14.6)	2 (18.2)
死亡に至った副作用	2 (6.7)	6 (12.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
重篤な有害事象	21 (70.0)	29 (58.0)	13 (61.9)	23 (56.1)	4 (36.4)
重篤な副作用	12 (40.0)	16 (32.0)	8 (38.1)	12 (29.3)	2 (18.2)
中止に至った有害事象	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)
中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)

表 2.7.4.5.1.3-2 高リスク AML タイプ別の有害事象発現率の要約（301 試験）（続き）

	t-AML	MDS 既往 AML HMA 治療歴有	MDS 既往 AML HMA 治療歴無	MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML	CMML 既往 AML
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
7 + 3 療法群	(N=32)	(N=54)	(N=18)	(N=35)	(N=12)
全有害事象	32 (100.0)	54 (100.0)	18 (100.0)	35 (100.0)	12 (100.0)
全副作用	30 (93.8)	50 (92.6)	18 (100.0)	34 (97.1)	11 (91.7)
Grade 3 以上の有害事象	29 (90.6)	49 (90.7)	17 (94.4)	31 (88.6)	11 (91.7)
Grade 3 以上の副作用	22 (68.8)	41 (75.9)	15 (83.3)	28 (80.0)	8 (66.7)
死亡に至った有害事象	8 (25.0)	6 (11.1)	5 (27.8)	5 (14.3)	5 (41.7)
死亡に至った副作用	3 (9.4)	3 (5.6)	2 (11.1)	2 (5.7)	2 (16.7)
重篤な有害事象	13 (40.6)	19 (35.2)	13 (72.2)	13 (37.1)	7 (58.3)
重篤な副作用	6 (18.8)	10 (18.5)	8 (44.4)	7 (20.0)	4 (33.3)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
中止に至った副作用	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

［5.3.5.3-1 Table 2.3.4.3.1 を引用］

表 2.7.4.5.1.3-3 高リスク AML タイプ別の副作用発現率（301 試験）
（NS-87 群のいずれかのタイプ別で 30%以上発現）

	t-AML	MDS 既往 AML HMA 治療歴有	MDS 既往 AML HMA 治療歴無	MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML	CMML 既往 AML
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NS-87 群	(N=30)	(N=50)	(N=21)	(N=41)	(N=11)
血液およびリンパ系障害	16 (53.3)	35 (70.0)	15 (71.4)	24 (58.5)	4 (36.4)
発熱性好中球減少症	16 (53.3)	33 (66.0)	15 (71.4)	24 (58.5)	4 (36.4)
胃腸障害	19 (63.3)	42 (84.0)	14 (66.7)	32 (78.0)	7 (63.6)
下痢	9 (30.0)	23 (46.0)	1 (4.8)	16 (39.0)	1 (9.1)
悪心	12 (40.0)	21 (42.0)	10 (47.6)	16 (39.0)	6 (54.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (50.0)	33 (66.0)	17 (81.0)	26 (63.4)	7 (63.6)
疲労	6 (20.0)	16 (32.0)	7 (33.3)	11 (26.8)	4 (36.4)
発熱	4 (13.3)	4 (8.0)	7 (33.3)	2 (4.9)	2 (18.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (43.3)	32 (64.0)	9 (42.9)	17 (41.5)	7 (63.6)
鼻出血	8 (26.7)	10 (20.0)	4 (19.0)	11 (26.8)	4 (36.4)
皮膚および皮下組織障害	22 (73.3)	32 (64.0)	12 (57.1)	27 (65.9)	1 (9.1)
発疹	13 (43.3)	11 (22.0)	0 (0.0)	8 (19.5)	0 (0.0)
7 + 3 療法群	(N=32)	(N=54)	(N=18)	(N=35)	(N=12)
血液およびリンパ系障害	17 (53.1)	35 (64.8)	8 (44.4)	24 (68.6)	6 (50.0)
発熱性好中球減少症	17 (53.1)	35 (64.8)	8 (44.4)	24 (68.6)	6 (50.0)
胃腸障害	28 (87.5)	45 (83.3)	16 (88.9)	31 (88.6)	9 (75.0)
下痢	16 (50.0)	27 (50.0)	9 (50.0)	21 (60.0)	6 (50.0)
悪心	20 (62.5)	24 (44.4)	7 (38.9)	13 (37.1)	7 (58.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (56.3)	34 (63.0)	13 (72.2)	18 (51.4)	10 (83.3)
疲労	5 (15.6)	15 (27.8)	4 (22.2)	10 (28.6)	4 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (50.0)	22 (40.7)	8 (44.4)	12 (34.3)	5 (41.7)
鼻出血	2 (6.3)	5 (9.3)	2 (11.1)	1 (2.9)	3 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (31.3)	24 (44.4)	8 (44.4)	15 (42.9)	4 (33.3)
発疹	3 (9.4)	12 (22.2)	3 (16.7)	3 (8.6)	2 (16.7)

［5.3.5.3-1 Table 2.3.4.3.2 を引用］

2.7.4.5.1.4 人種

日本人高リスク AML 患者を対象とした P1-2 試験及び外国人高リスク AML 患者を対象とした 301 試験で 30%以上発現した有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.5.1.4-1 に示す。

P1-2 試験と 301 試験で NS-87 投与により発現する事象は類似していた。

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、好中球減少症であるが、これらは骨髄抑制による血球数減少を有害事象とする（P1-2 試験）かしない（301 試験）かの違いであり、いずれの試験においても Grade 4 まで血球数が減少することを確認している。

表 2.7.4.5.1.4-1 国内外の高リスク AML 患者対象試験における有害事象及び副作用発現率（いずれかの試験で 30%以上発現）

	有害事象			副作用		
	P1-2 試験	301 試験		P1-2 試験	301 試験	
	NS-87 (N=47)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)	NS-87 (N=47)	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=151)
発現例数	47 (100.0)	153 (100)	151 (100)	47 (100.0)	146 (95)	143 (95)
血液およびリンパ系障害	43 (91.5)	111 (73)	108 (72)	41 (87.2)	94 (61)	90 (60)
発熱性好中球減少症	40 (85.1)	107 (70)	108 (72)	37 (78.7)	92 (60)	90 (60)
血小板減少症	28 (59.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	28 (59.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
貧血	25 (53.2)	2 (1.3)	1 (0.7)	25 (53.2)	0 (0.0)	1 (0.7)
白血球減少症	15 (31.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (31.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	15 (31.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	15 (31.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	39 (83.0)	140 (92)	144 (95)	31 (66.0)	114 (75)	129 (85)
便秘	19 (40.4)	65 (42)	60 (40)	12 (25.5)	28 (18)	20 (13)
口内炎	16 (34.0)	14 (9.2)	16 (11)	15 (31.9)	12 (7.8)	13 (8.6)
悪心	16 (34.0)	75 (49)	83 (55)	14 (29.8)	65 (42)	71 (47)
下痢	8 (17.0)	70 (46)	103 (68)	4 (8.5)	50 (33)	79 (52)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (55.3)	136 (89)	136 (90)	19 (40.4)	98 (64)	93 (62)
末梢性浮腫	5 (10.6)	62 (41)	76 (50)	1 (2.1)	27 (18)	34 (23)
疲労	1 (2.1)	53 (35)	53 (35)	1 (2.1)	44 (29)	38 (25)
発熱	18 (38.3)	33 (22)	25 (17)	15 (31.9)	19 (12)	15 (9.9)
代謝および栄養障害	25 (53.2)	73 (48)	77 (51)	14 (29.8)	41 (27)	61 (40)
食欲減退	10 (21.3)	50 (33)	62 (41)	9 (19.1)	35 (23)	53 (35)
神経系障害	9 (19.1)	102 (67)	84 (56)	6 (12.8)	57 (37)	49 (32)
頭痛	5 (10.6)	53 (35)	37 (25)	2 (4.3)	24 (16)	16 (11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (21.3)	126 (82)	113 (75)	8 (17.0)	78 (51)	63 (42)
鼻出血	5 (10.6)	55 (36)	27 (18)	3 (6.4)	37 (24)	13 (8.6)
咳嗽	1 (2.1)	51 (33)	33 (22)	0 (0.0)	15 (9.8)	14 (9.3)
皮膚および皮下組織障害	38 (80.9)	124 (81)	97 (64)	21 (44.7)	94 (61)	61 (40)
発疹	20 (42.6)	44 (29)	33 (22)	10 (21.3)	32 (21)	23 (15)

P1-2 試験：MedDRA/J ver.22.0、301 試験：MedDRA ver.16.0

［5.3.5.2-1 Table 12.2.2.1-1、5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5 を改変］

2.7.4.5.1.5 腎機能

（1） ベースライン時の腎機能別サブグループ解析

P1-2 試験及び 301 試験ともに、重度腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CrCL）＜30 mL/min］の患者は除外していた。P1-2 試験及び 301 試験における腎機能別（ベースライン時の CrCL 値別）の有害事象の要約を表 2.7.4.5.1.5-1 及び表 2.7.4.5.1.5-2 に、腎機能別の有害事象及び副作用を 5.3.5.3-1 Table 2.4.4.2 及び 5.3.5.3-1 Table 2.3.4.4.2 に示す。

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った。

各群で 2 例以上発現した副作用の中で、腎機能障害に比例して発現率が高くなったのは、P1-2 試験で貧血（正常 20.0%、軽度障害 59.3%、中等度障害 70.0%）、血小板減少症（20.0%、66.7%、80.0%）、口内炎（20.0%、33.3%、40.0%）であった。301 試験では、NS-87 群で便秘（15.9%、19.0%、23.8%）、下痢（27.5%、33.3%、47.6%）、嘔吐（13.0%、23.8%、38.1%）、呼吸困難（5.8%、12.7%、19.0%）、敗血症（4.3%、6.3%、9.5%）、駆出率減少（2.9%、4.8%、9.5%）、口腔内潰瘍形成（2.9%、3.2%、9.5%）、7+3 療法群で悪心（44.1%、48.4%、52.4%）、下痢（39.7%、59.7%、71.4%）、鼻出血（7.4%、8.1%、14.3%）、腹痛（10.3%、16.1%、19.0%）、便秘（8.8%、16.1%、19.0%）、脱毛症（8.8%、9.7%、14.3%）、腹部膨満（5.9%、6.5%、9.5%）であった。

表 2.7.4.5.1.5-1 腎機能別有害事象の要約（P1-2 試験）

	ベースライン時の CrCL（mL/min）		
	≧90 (N=10)	60～＜90 (N=27)	30～＜60 (N=10)
	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	10 (100.0)	27 (100.0)	10 (100.0)
全副作用	10 (100.0)	27 (100.0)	10 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	10 (100.0)	27 (100.0)	10 (100.0)
Grade 3 以上の副作用	9 (90.0)	25 (92.6)	10 (100.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (20.0)
死亡に至った副作用	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (20.0)
重篤な有害事象	5 (50.0)	14 (51.9)	5 (50.0)
重篤な副作用	3 (30.0)	12 (44.4)	5 (50.0)
中止に至った有害事象	1 (10.0)	3 (11.1)	1 (10.0)
中止に至った副作用	0 (0.0)	3 (11.1)	1 (10.0)

CrCL≧90 mL/min（腎機能正常）、60～＜90 mL/min（軽度腎機能障害）、30～＜60 mL/min（中等度腎機能障害）

［5.3.5.3-1 Table 2.4.4.1 を引用］

表 2.7.4.5.1.5-2 腎機能別の有害事象発現率の要約（301 試験）

	NS-87			7+3 療法		
	ベースライン時の CrCL（mL/min）			ベースライン時の CrCL（mL/min）		
	≧90 (N=69)	60～＜90 (N=63)	30～＜60 (N=21)	≧90 (N=68)	60～＜90 (N=62)	30～＜60 (N=21)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	69 (100.0)	63 (100.0)	21 (100.0)	68 (100.0)	62 (100.0)	21 (100.0)
全副作用	65 (94.2)	62 (98.4)	19 (90.5)	66 (97.1)	59 (95.2)	18 (85.7)
Grade 3 以上の有害事象	63 (91.3)	58 (92.1)	20 (95.2)	64 (94.1)	57 (91.9)	16 (76.2)
Grade 3 以上の副作用	56 (81.2)	47 (74.6)	17 (81.0)	55 (80.9)	48 (77.4)	11 (52.4)
死亡に至った有害事象	14 (20.3)	13 (20.6)	4 (19.0)	10 (14.7)	15 (24.2)	4 (19.0)
死亡に至った副作用	7 (10.1)	1 (1.6)	1 (4.8)	4 (5.9)	5 (8.1)	3 (14.3)
重篤な有害事象	39 (56.5)	38 (60.3)	13 (61.9)	23 (33.8)	33 (53.2)	9 (42.9)
重篤な副作用	24 (34.8)	20 (31.7)	6 (28.6)	11 (16.2)	21 (33.9)	3 (14.3)
中止に至った有害事象	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (4.8)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った副作用	1 (1.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

CrCL≧90 mL/min（腎機能正常）、60～＜90 mL/min（軽度腎機能障害）、30～＜60 mL/min（中等度腎機能障害）

［5.3.5.3-1 Table 2.3.4.4.1 を引用］

（2） 腎機能障害を伴う患者対象の臨床試験

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、NS-87 の PK 及び安全性を評価するため、オープンラベルにて海外第 I 相試験（102 試験）を実施した。

NS-87 の用法・用量は、寛解導入療法 1 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注した。医師の判断により寛解導入療法 2 サイクルとして、100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注、並びに寛解到達後は地固め療法（最大 2 サイクルまで）として、65 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注してもよいこととした。重度腎機能障害患者では、DLT 発現に応じた減量が計画された（DLT の定義は表 2.7.6.2.1-1 参照）。腎機能はベースライン時のクレアチニンクリアランス（CrCL）をもとに分類し、コホート 1 : 正常な腎機能（CrCL≧90 mL/min）の患者 7 例、コホート 2：中等度腎機能障害（30～＜60 mL/min）を伴う患者 8 例、コホート 3：重度腎機能障害（＜30 mL/min）を伴う患者 6 例に NS-87 を投与した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全例（21 例）であった。年齢（58～85 歳）と性別は群間でほぼ均衡していたが、体表面積は重度腎機能障害群で小さい傾向であった。原疾患は AML 又は MDS であり、ALL の患者は含まれなかった（5.3.3.3-1 Table 3）。

全例が NS-87 の寛解導入療法を 1 サイクルのみ実施し、腎機能正常群の 1 例で 1 サイクル、重度腎機能障害群の 1 例で 3 サイクルの地固め療法がおこなわれた。重度腎機能障害患者で DLT の発現は認められず、減量は行われなかった。

初回投与開始後から最終投与後 30 日以内に発現した有害事象の発現率の要約を表 2.7.4.5.1.5-3 に、いずれかの群で 30%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4.5.1.5-4 に示す。

いずれの群においても、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、中等度腎機能障害群、重度腎機能障害群で、それぞれ 100.0%（7/7 例）、87.5%（7/8 例）及び 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、重度腎機能障害群では認められなかった。重篤な有害事象発現率は、それぞれ 42.9%（3/7 例）、37.5%（3/8 例）及び 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。

中等度腎機能障害群又は重度腎機能障害群で 50%以上発現した有害事象は、発熱性好中球減少症、悪心、高血糖、疲労、白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、低カリウム血症、低カルシウム血症、高血圧であった。重度腎機能障害群の発熱性好中球減少症の発現率 16.7%は、腎機能正常群 71.4%及び中等度腎機能障害群 75.0%よりも低かった。その他に群間で発現率に明らかな違いは認められなかった。

血液学的検査では、いずれの群においても、好中球数、血小板数、白血球数は Grade 4、ヘモグロビン濃度は Grade 3 への変動が確認された。生化学検査では、群間でパラメータ値の変動傾向は類似していた。バイタルサイン、心電図パラメータ、心機能検査では、いずれの群においても臨床的に重要な所見は認められなかった。

以上より、中等度又は重度の腎機能障害を伴う造血器腫瘍患者で得られた NS-87 の安全性データは、既知の安全性プロファイルと一致しており、群間で安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.5-3 有害事象発現率の要約（102 試験）

	コホート 1 腎機能正常 (N=7)	コホート 2 中等度腎機能障害 (N=8)	コホート 3 重度腎機能障害 (N=6)
有害事象	7 (100)	8 (100)	6 (100)
副作用	7 (100)	7 (87.5)	4 (66.7)
Grade 3 以上の有害事象	7 (100)	8 (100)	6 (100)
死亡に至った有害事象	1 (14.3)	2 (25.0)	0
重篤な有害事象	3 (42.9)	3 (37.5)	2 (33.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	0

［5.3.3.3-1 Table 6 を引用］

表 2.7.4.5.1.5-4 いずれかの群で 30%以上に発現した有害事象及び副作用（102 試験）

MedDRA ver.21.0 SOC PT	有害事象			副作用		
	コホート 1 腎機能正常 (N=7)	コホート 2 中等度腎障害 (N=8)	コホート 3 重度腎障害 (N=6)	コホート 1 腎機能正常 (N=7)	コホート 2 中等度腎障害 (N=8)	コホート 3 重度腎障害 (N=6)
発現例数	7 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	7 (87.5)	4 (66.7)
血液およびリンパ系障害	7 (100.0)	7 (87.5)	5 (83.3)	-	-	-
発熱性好中球減少症	5 (71.4)	6 (75.0)	1 (16.7)	4 (57.1)	5 (62.5)	0 (0.0)
貧血	4 (57.1)	2 (25.0)	2 (33.3)	2 (28.6)	1 (12.5)	2 (33.3)
白血球減少症	3 (42.9)	2 (25.0)	3 (50.0)	3 (42.9)	2 (25.0)	2 (33.3)
リンパ球減少症	2 (28.6)	2 (25.0)	3 (50.0)	2 (28.6)	2 (25.0)	3 (50.0)
好中球減少症	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (50.0)	1 (14.3)	2 (25.0)	2 (33.3)
血小板減少症	2 (28.6)	2 (25.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (100)	7 (87.5)	4 (66.7)	-	-	-
疲労	2 (28.6)	4 (50.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	4 (50.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (42.9)	2 (25.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (12.5)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	5 (71.4)	7 (87.5)	4 (66.7)	-	-	-
悪心	4 (57.1)	5 (62.5)	3 (50.0)	3 (42.9)	5 (62.5)	2 (33.3)
便秘	2 (28.6)	2 (25.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (71.4)	6 (75.0)	5 (83.3)	-	-	-
高血糖	3 (42.9)	2 (25.0)	4 (66.7)	1 (14.3)	1 (12.5)	0 (0.0)
低カリウム血症	3 (42.9)	1 (12.5)	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	3 (42.9)	2 (25.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (50.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (28.6)	1 (12.5)	2 (33.3)	2 (28.6)	1 (12.5)	1 (16.7)
低アルブミン血症	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
水分過負荷	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (71.4)	4 (50.0)	5 (83.3)	-	-	-
血中ビリルビン増加	3 (42.9)	2 (25.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	2 (25.0)	1 (16.7)
血管障害	6 (85.7)	3 (37.5)	4 (66.7)	-	-	-
高血圧	2 (28.6)	2 (25.0)	3 (50.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	3 (42.9)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	4 (57.1)	4 (50.0)	3 (50.0)	-	-	-
頭痛	4 (57.1)	2 (25.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
精神障害	2 (28.6)	3 (37.5)	4 (66.7)	-	-	-
不眠症	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (42.9)	3 (37.5)	1 (16.7)	-	-	-
背部痛	1 (14.3)	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (50.0)			
霧視	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

腎機能正常 CrCL≧90 mL/min、中等度腎機能障害 CrCL 30～59 mL/min、重度腎機能障害 CrCL＜30 mL/min

［5.3.3.3-1 Table 9.3.1.2, Table 9.3.1.8 を改変］

2.7.4.5.1.6 肝機能

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 の患者を登録した。P1-2 試験及び 301 試験におけるベースライン時のビリルビン値カテゴリー別の有害事象の要約を表 2.7.4.5.1.6-1 及び表 2.7.4.5.1.6-2 に、有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_2.4.5.2 及び 5.3.5.3-1 Table_2.3.4.5.2 に示す。

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った。

各群で 2 例以上発現した副作用で、1.2～3.0 mg/dL 群で 30%以上発現率が高い副作用は、P1-2 試験では貧血（＜1.2 mg/dL 群 50.0%、1.2～3.0 mg/dL 群 80.0%）、白血球減少症（28.6%、60.0%）、肺炎（19.0%、60.0%）、肝機能異常（9.5%、40.0%）で、301 試験では認められなかった。

表 2.7.4.5.1.6-1 肝機能別の有害事象発現率の要約（P1-2 試験）

	ベースライン時のビリルビン値（mg/dL）	
	＜1.2 (N=42)	1.2 - 3.0 (N=5)
	n (%)	n (%)
全有害事象	42 (100.0)	5 (100.0)
全副作用	42 (100.0)	5 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	42 (100.0)	5 (100.0)
Grade 3 以上の副作用	39 (92.9)	5 (100.0)
死亡に至った有害事象	4 (9.5)	0 (0.0)
死亡に至った副作用	4 (9.5)	0 (0.0)
重篤な有害事象	21 (50.0)	3 (60.0)
重篤な副作用	17 (40.5)	3 (60.0)
中止に至った有害事象	5 (11.9)	0 (0.0)
中止に至った副作用	4 (9.5)	0 (0.0)

［5.3.5.3-1 Table 2.4.5.1 を引用］

表 2.7.4.5.1.6-2 肝機能別の有害事象発現率の要約（301 試験）

	NS-87			7+3 療法		
	ベースライン時のビリルビン値（mg/dL）			ベースライン時のビリルビン値（mg/dL）		
	＜1.2 (N=140)	1.2 - 3.0 (N=12)	＞3.0 (N=1)	＜1.2 (N=135)	1.2 - 3.0 (N=16)	＞3.0 (N=0)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	140 (100.0)	12 (100.0)	1 (100.0)	135 (100.0)	16 (100.0)	-
全副作用	133 (95.0)	12 (100.0)	1 (100.0)	128 (94.8)	15 (93.8)	-
Grade 3 以上の有害事象	129 (92.1)	11 (91.7)	1 (100.0)	122 (90.4)	15 (93.8)	-
Grade 3 以上の副作用	110 (78.6)	9 (75.0)	1 (100.0)	102 (75.6)	12 (75.0)	-
死亡に至った有害事象	29 (20.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	25 (18.5)	4 (25.0)	-
死亡に至った副作用	9 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (7.4)	2 (12.5)	-
重篤な有害事象	82 (58.6)	7 (58.3)	1 (100.0)	59 (43.7)	6 (37.5)	-
重篤な副作用	44 (31.4)	5 (41.7)	1 (100.0)	32 (23.7)	3 (18.8)	-
中止に至った有害事象	2 (1.4)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.3)	-
中止に至った副作用	1 (0.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.3)	-

［5.3.5.3-1 Table 2.3.4.5.1 を引用］

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因との相互作用に関する臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用の検討試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

AraC 及び DNR は、マウス、ラットを用いた非臨床試験において生殖発生毒性が認められ、乳汁移行の可能性もあることから、妊婦及び授乳婦を対象とする臨床試験は実施していない。また、NS-87 の臨床試験において妊娠が報告された患者はおらず、妊娠時及び授乳時の使用に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

いずれの臨床試験においても、NS-87 の過量投与は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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を評価するための特定の試験は実施されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤投与の中止に伴う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。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤投与が自動車の運転及び機械操作に及ぼす影響を評価するための特定の試験は実施されていない。

301 試験の NS-87 群及び 7+3 療法群のいずれにおいても、疲労、浮動性めまい等が認められている。

2.7.4.6 市販後データ

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、10 件以上報告された事象を表 2.7.4.6-1 に示す。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。

表 2.7.4.6-1 製販後安全性報告（自発報告及び文献情報で 10 件以上報告）

MedDRA ver.25.0 SOC	自発報告及び文献情報			非介入の市販後研究及びその他の情報
PT	重篤	非重篤	合計	重篤
報告件数	884	435	1319	407
血液およびリンパ系障害	185	4	189	120
発熱性好中球減少症	72	0	72	92
好中球減少症	31	0	31	5
血小板減少症	19	0	19	8
骨髄機能不全	18	0	18	4
血球減少症	13	0	13	2
有熱性骨髄無形成	11	0	11	1
汎血球減少症	10	0	10	2
心臓障害	57	6	63	21
心不全	12	0	12	0
胃腸障害	43	33	76	18
悪心	2	11	13	0
一般・全身障害および投与部位の状態	110	103	213	90
死亡	46	0	46	19
発熱	16	27	43	3
薬効欠如	1	22	23	0
疾患進行	15	1	16	54
粘膜の炎症	1	11	12	5
感染症および寄生虫症	183	25	208	110
敗血症	32	0	32	18
肺炎	24	0	24	14
好中球減少性敗血症	23	0	23	2
蜂巣炎	10	3	13	3
感染	9	3	12	6
傷害、中毒および処置合併症	5	89	94	0
適応外使用	1	56	57	0
臨床検査	32	29	61	0
駆出率減少	7	6	13	0
皮膚および皮下組織障害	40	78	118	8
発疹	16	35	51	2
斑状丘疹状皮疹	0	11	11	4

［5.3.6-3 Appendix 3 を引用］

2017 年の米国承認後に、infusion-related reactions の発現率を評価する製販後観察試験が実施された（5.3.6-1 PBRER ver.6.0 Section 8 及び Appendix 7 参照）。この試験では、本剤の寛解導入療法の最終投与 1 日後までの投与中及び投与直後に発現する注入に伴う反応の発現率及び発現状況を評価した。その結果、本剤が投与された 52 例の患者のうち Day 1 に注入に伴う反応は認められなかった。1 例（1.9%）で Day 2 に Grade 1 の発熱、Day 4 に Grade 2 の息切れが発現した。また、注入に伴う反応で投与中止した患者はいなかった。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 各試験の DLT の定義

P1-2 試験	非血液学的 DLT	DLT 評価期間中に発現した「Grade 3 以上の非血液毒性」は DLT とする。 ただし、①～③の事象は、以下に記載した副作用のみを DLT とする。 ①悪心、嘔吐：制吐剤不応の事象 ②嚥下障害、食道炎、粘膜炎、下痢：Grade 3（7 日以上持続する事象）又は Grade 4 の事象 ③発熱性好中球減少症、感染症：Grade 4 の事象
	血液学的 DLT	DLT 評価期間終了時点で以下の条件をいずれも満たす場合を DLT とする。 ・CR 又は CRi の基準を満たす ・骨髄の低形成（骨髄細胞密度＜20%）が持続 ・末梢血好中球数＜500/μL 又は血小板数＜10000/μL 又は血小板輸血依存
101 試験	非血液学的 DLT	寛解導入療法 1 サイクル中に限定し、1 サイクル中に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象（以下は除く） ・悪心又は嘔吐：適切な制吐療法に抵抗性であり NS-87 に関連すると考えられる Grade 3 又は 4 の悪心及び嘔吐のみが DLT とみなされた。 ・嚥下困難、食道炎、粘膜炎及び/又は嚥下痛：NS-87 に関連すると考えられる 7 日間以上継続する Grade 3 又は Grade 4 の事象のみが DLT とみなされた。 ・感染が確認されている Grade 3 以下の発熱性好中球減少症：NS-87 に関連すると考えられる Grade 4 の発熱性好中球減少症及び感染が確認された発熱のみ DLT とみなされた。 ・既知の病因の感染による好中球減少症を伴わない Grade3 の下痢：好中球減少症［Grade4；好中球絶対数（ANC）＜500/μL］を伴う NS-87 と関連する下痢は、DLT とみなされた。 ・クロストリジウム・デフィシルによる Grade 3 の下痢：病因不明の Grade 3 以上の下痢は DLT とみなされた。
	血液学的 DLT	Day 56 において以下の 3 つの条件を満たす骨髄及び末梢血の検査結果 ・白血病が再発又は持続していない ・持続性の骨髄低形成（骨髄細胞密度 20%未満） ・末梢血の ANC＜500/μL 及び／又は血小板数<10000/μL 又は持続性の血小板輸血依存症
1201 試験	非血液学的 DLT	NS-87 の初回投与後 Day 56 までに発現した、Grade 3 以上の NS-87 に関連する有害事象（因果関係が possible、probable 又は definite）で、48 時間を超えて Grade 2 以下に回復せず持続した場合 ただし、脱毛、食欲不振、Grade 3 の発疹、嘔吐、悪心、Grade 3 の粘膜炎（7 日以内に Grade 2 以下に回復）、無症状の Grade 3 のアミラーゼ、リパーゼ、総ビリルビン上昇（7 日以内に Grade 2 以下に回復）、好中球減少を伴う Grade 3 又は 4 の発熱、Grade 3 又は 4 の感染及び心筋虚血を伴わない Grade 3 のトロポニン上昇は DLT とはみなされなかった。
	血液学的 DLT	Day 56 までに骨髄形成不全（骨髄細胞密度 15%未満）に伴い末梢血の 好中球絶対数＞500/μL、血小板数＞20000/μL を満たさなかった場合 その他の Grade 3 以上の血液/骨髄に関連する有害事象は DLT とはみなされなかった。
1421 試験	非血液学的 DLT	NS-87 の初回投与後に発現した Grade 3 以上の NS-87 に関連する有害事象（因果関係が possible、probable 又は definite） ただし、以下は DLT とみなされなかった。 ・脱毛 ・Grade 3 の疲労、食欲不振、悪心、嘔吐又は下痢 ・Grade 3 又は 4 の AST 又は ALT 上昇（14 日以内に Grade 2 以下に回復） ・Grade 3 又は 4 の無症候性の電解質異常（72 時間以内に Grade 2 以下に回復） ・腫瘍崩壊症候群 ・Grade 3 又は 4 の発熱、発熱性好中球減少症、又は感染症 ・Grade 3 の発疹 ・Grade 3 の粘膜炎（14 日以内に Grade 2 以下に回復） ・食欲不振、悪心又は栄養状態不良のための中心静脈栄養又は経腸栄養による早期介入 ・Grade 3 のトロポニン上昇（心筋虚血の他の所見を伴わない） ・Grade 3 以上の疼痛（白血病、粘膜炎、盲腸炎、感染又は傷害による）
	血液学的 DLT	骨髄形成不全に伴い、投与開始から 50 日以上、末梢血の ANC＞500/μL、 血小板数＞20000/μL を満たさなかった場合 ただし、骨髄の疾患に関与する末梢血球数回復の欠如は DLT とはみなされなかった。

表 2.7.4.7-2 心疾患に関連する重篤な有害事象一覧（301 試験）

群	被験者 ID	累積投与量[a]	性別	年齢	有害事象[b]	発現日[c]	終了日[c]	因果関係	Grade	治験薬投与	転帰
NS-87	[redacted]	243.5	女	7[redacted]	肺水腫	21	24	none	4	変更なし	回復
					うっ血性心不全	24	32	possible	3	変更なし	回復
					僧帽弁閉鎖不全症	24	35	possible	3	変更なし	回復
					失神	151	157	possible	3	変更なし	回復
	[redacted]	131.2	女	6[redacted]	駆出率減少	36	42	possible	3	変更なし	後遺症ありで回復
	[redacted]	132.0	女	7[redacted]	心停止	59	59	none	5	変更なし	死亡
		131.4	男	6[redacted]	駆出率減少	37	147	probable	3	変更なし	回復
		225.0	男	6[redacted]	心筋梗塞	36	42	none	3	変更なし	回復
		246.6	女	6[redacted]	失神	8	8	none	3	変更なし	回復
	[redacted]	132.0	男	6[redacted]	心不全	20	57	probable	4	中止	回復
		220.0	男	7[redacted]	胸痛	32	32	possible	3	変更なし	回復
	[redacted]	132.0	男	6[redacted]	胸部不快感	34	36	none	3	変更なし	回復
					頻脈	36	41	possible	3	変更なし	回復
	[redacted]	220.0	女	7[redacted]	失神	49	51	none	3	変更なし	回復
	[redacted]	216.6	男	6[redacted]	心筋梗塞	52	56	possible	4	変更なし	回復
	[redacted]	132.0	男	6[redacted]	心筋梗塞	33	33	possible	3	変更なし	後遺症ありで回復
					駆出率減少	35	78	possible	3	変更なし	回復
	[redacted]	132.0	男	7[redacted]	駆出率減少	42	121	probable	3	変更なし	後遺症ありで回復
	[redacted]	132.0	女	6[redacted]	駆出率減少	20	163	probable	3	変更なし	回復
		243.4	男	6[redacted]	失神	142	142	none	3	変更なし	回復
	[redacted]	132.0	男	6[redacted]	心筋症	19	54	probable	2	中止	回復
		131.4	男	7[redacted]	駆出率減少	15	29	none	3	変更なし	回復
		243.4	女	7[redacted]	駆出率減少	154	175	none	3	変更なし	回復
	[redacted]	189.2	男	6[redacted]	心房細動	12	13	none	4	変更なし	回復
		331.2	男	7[redacted]	心不全	28	48	possible	2	変更なし	回復
					駆出率減少	61	88	possible	2	変更なし	回復
	[redacted]	217.1	男	6[redacted]	駆出率減少	15	48	possible	3	変更なし	回復
		213.5	男	6[redacted]	心房細動	5	82	possible	3	休薬	回復
					心膜炎	5	7	possible	2	休薬	回復
7+3	[redacted]	531.7	男	6[redacted]	駆出率減少	181	261	possible	3	変更なし	回復
		375.3	男	6[redacted]	駆出率減少	12	18	possible	3	変更なし	回復
					うっ血性心不全	18	18	probable	5	変更なし	死亡
	[redacted]	179.1	男	7[redacted]	胸痛	47	52	none	3	変更なし	回復
		179.4	女	6[redacted]	駆出率減少	25	78	probable	3	変更なし	後遺症ありで回復
	[redacted]	299.3	男	6[redacted]	急性心筋梗塞	35	40	possible	4	変更なし	回復
	[redacted]	419.3	男	7[redacted]	駆出率減少	99	104	possible	4	変更なし	回復
	[redacted]	180.5	男	6[redacted]	左室機能不全	29	147	possible	2	変更なし	回復
	[redacted]	186.2	女	7[redacted]	心停止	10	10	possible	5	変更なし	死亡
		179.2	女	6[redacted]	駆出率減少	20	77	possible	3	変更なし	後遺症ありで回復
	[redacted]	422.6	女	7[redacted]	心房細動	62	67	none	3	変更なし	回復
		297.5	男	6[redacted]	駆出率減少	98	112	probable	2	中止	回復
					心肺停止	112	112	possible	5	変更なし	死亡
	[redacted]	179.7	男	7[redacted]	駆出率減少	14	19	none	3	変更なし	回復
	[redacted]	286.4	男	6[redacted]	駆出率減少	55	69	probable	3	中止	回復
		300.0	男	7[redacted]	心不全	19	50	definite	3	変更なし	回復
					肺水腫	22	26	none	4	変更なし	回復

表 2.7.4.7-2 心疾患に関連する重篤な有害事象一覧（301 試験）（続き）

群	被験者 ID	累積投与量[a]	性別	年齢	有害事象[b]	発現日[c]	終了日[c]	因果関係	Grade	治験薬投与	転帰
7+3	[redacted]	293.2	女	6[redacted]	細胞毒性心筋症	73	87	possible	4	変更なし	回復
					左室機能不全	73	87	possible	3	変更なし	回復
	[redacted]	263.4	男	6[redacted]	心室性頻脈	22	22	possible	4	変更なし	回復
					左室機能不全	23	29	probable	3	変更なし	回復
	[redacted]	294.1	女	6[redacted]	左室機能不全	54	309	probable	3	変更なし	後遺症ありで回復
	[redacted]	292.3	男	6[redacted]	心不全	150	269	probable	3	変更なし	回復
	[redacted]	181.2	女	6[redacted]	肺水腫	20	28	probable	4	変更なし	回復
					心筋症	21	28	probable	3	変更なし	回復
	[redacted]	417.5	男	7[redacted]	心房細動	108	108	possible	3	変更なし	回復
					心房細動	109	109	possible	5	変更なし	死亡
	[redacted]	180.4	男	7[redacted]	心毒性	9	9	possible	4	変更なし	回復
	[redacted]	296.4	男	7[redacted]	肺水腫	44	107	none	3	変更なし	後遺症ありで回復
	[redacted]	120.0	男	6[redacted]	駆出率減少	15	15	possible	4	変更なし	回復
		407.6	女	6[redacted]	上室性頻脈	22	27	possible	4	変更なし	回復

a：前治療及び治療期間中に使用した治験薬のアントラサイクリン累積投与量（DNR 換算量）（mg/m^2）

b：MedDRA ver.16.0 PT

c：寛解導入療法 1 サイクルの初回投与日を 1 日目として起算（日目）

［5.3.5.1-1 Listing 16.2.7.2、5.3.5.3-1 Listing 2.6.1.1 を改変］

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した文献

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験で引用した文献

1. Cytarabine injection [package insert]. Mylan Institutional LLC: Rockford, IL USA; September 2014. ＜資料番号 5.4-33＞
2. Daunorubicin hydrochloride injection [package insert]. Bedford, OH USA; June 2013. ＜資料番号 5.4-34＞
3. 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. ＜資料番号 5.4-43＞
4. 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＞
5. 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＞
6. Bachur NR, Huffman DH. Daunorubicin metabolism: estimation of daunorubicin reductase. Br J Pharmacol. 1971;43:828-33. ＜資料番号 5.4-30＞
7. 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＞
8. 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＞
9. 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 ＜資料番号 5.4-44＞

2.7.3 臨床的有効性で引用した文献

1. 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＞
2. 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＞
3. Daunorubicin hydrochloride injection [package insert]. Bedford, OH USA; June 2013. ＜資料番号 5.4-34＞
4. 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＞
5. 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＞

6. 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＞

7. 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＞

8. 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＞

9. 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＞

10. 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＞

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

2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめで引用した文献

1. 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. ＜資料番号 5.4-45＞

2. 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. ＜資料番号 5.4-46＞

3. 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. ＜資料番号 5.4-47＞

4. 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. ＜資料番号 5.4-48＞

5. 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. ＜資料番号 5.4-49＞

6. 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＞

7. 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. ＜資料番号 5.4-50＞

8. 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. ＜資料番号 5.4-51＞

9. 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. ＜資料番号 5.4-52＞

10. 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. ＜資料番号 5.4-53＞

11. 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. ＜資料番号 5.4-43＞