2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1 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（CLTR0305-101 試験） 7
2.7.6.2 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） 37
2.7.6.3 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） 61
2.7.6.4 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） 90
2.7.6.5 海外第 II 相：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（CLTR0308-204 試験） 119
2.7.6.6 海外第 II 相：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（CLTR0308-205 試験） 146
2.7.6.7 国内第 I/II 相：未治療高リスク AML 患者を対象としたオープンラベル試験（NS87-P1-2 試験） 170
2.7.6.8 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） 205
2.7.6.9 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） 225

臨床試験一覧表

試験の種類 （資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書 添付場所	試験 目的	試験デザイン 及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者	進行状況 報告書 の種類
第 I 相 （評価資料）	CLTR0305-101 米国	5.3.3.2-1 （2.7.6.1）	薬物動態 安全性	非ランダム化 オープンラベル 単群 用量漸増	寛解導入療法1サイクル： Day 1、3、5 に NS-87 をコホートごとの用量*で 90 分間点滴静注 寛解導入療法 2 サイクル： Day 1、3、5 に 1 サイクル目と同用量の NS-87 を 90 分間点滴静注 地固め療法： Day 1、3 に寛解導入療法と同用量の NS-87 を 90 分間点滴静注 *：コホート 1：3 units/m^2、コホート 2：6 units/m^2、コホート 3：12 units/m^2、コホート 4：24 units/m^2、コホート 5：32 units/m^2、コホート 6：43 units/m^2、コホート 7：57 units/m^2、コホート 8：76 units/m^2、コホート 9：101 units/m^2、コホート 10：134 units/m^2	NS-87：48例 （コホート1～2：各1例、コホート3：2例、コホート4～6：各4例、コホート7～8：各3例、コホート9：20例、コホート10：6例）	19 歳以上の進行性造血器腫瘍患者	完了 完全な 報告書
第 I 相 （評価資料）	CPX351-102 米国/カナダ	5.3.3.3-1 （2.7.6.2）	薬物動態 安全性	非ランダム化 非盲検	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サイクル推奨）： Day 1、3にNS-87 65 units/m^2を90分間点滴静注 重度の腎障害患者では、最初の3例でDLTが発現した場合は1/3の減量（寛解導入療法65 units/m^2、地固め療法44 units/m^2）を推奨	NS-87：21 例 （腎機能正常：7 例、中等度の腎機能障害：8 例、重度の腎機能障害：6 例）	18 歳以上の腎機能正常又は中等度及び重度の腎機能障害を伴う造血器腫瘍患者	完了 完全な 報告書
第 II 相 （評価資料）	CLTR0310-206 米国	5.3.4.2-1 （2.7.6.3）	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 単群	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4サイクル）： Day 1、3にNS-87 65 units/m^2を90分間点滴静注	NS-87：26 例	18～80 歳の急性白血病及び MDS 患者	完了 完全な 報告書

試験の種類 （資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書 添付場所	試験 目的	試験デザイン 及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者	進行状況 報告書 の種類
第 III 相 （評価資料）	CLTR0310-301 米国/カナダ	5.3.5.1-1 （2.7.6.4）	薬物動態 有効性 安全性	ランダム化 オープンラベル 並行群間比較	【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： AraCはDay 1～7に100 mg/m^2を持続点滴静注、DNRは Day 1～3に60 mg/m^2を15分間静脈内投与 寛解導入療法2サイクル： AraCはDay 1～5に100 mg/m^2を持続点滴静注、DNRは Day 1、2に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）： AraCはDay 1～5に100 mg/m^2を持続点滴静注、DNRは Day 1、2に60 mg/m^2を15分間静脈内投与	NS-87：153例 7+3 療法：151例	60～75 歳の未治療高リスク AML 患者 [a]	完了 完全な 報告書

試験の種類 （資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書 添付場所	試験 目的	試験デザイン 及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者	進行状況 報告書 の種類
第 II 相 （評価資料）	CLTR0308-204 米国/カナダ	5.3.5.1-2 （2.7.6.5）	有効性 安全性	ランダム化 オープンラベル 並行群間比較	【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： AraCはDay 1～7に100 mg/m^2を持続点滴静注、DNRはDay 1～3に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： AraCはDay 1～5に100 mg/m^2を持続点滴静注、DNRはDay 1、2に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	NS-87：85例 7+3 療法：41 例	60～75 歳の未治療 AML 患者	完了 完全な 報告書

試験の種類 （資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書 添付場所	試験 目的	試験デザイン 及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者	進行状況 報告書 の種類
第 II 相 （評価資料）	CLTR0308-205 米国/カナダ/フランス/ポーランド	5.3.5.1-3 （2.7.6.6）	有効性 安全性	ランダム化 オープンラベル 並行群間比較	【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	NS-87：81例 救援療法：44 例	18～65 歳の初回再発 AML 患者	完了 完全な報告書
第 I/II 相 （評価資料）	NS87-P1-2 日本	5.3.5.2-1 （2.7.6.7）	薬物動態 有効性 安全性	オープンラベル 単群	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	NS-87：47 例 （第 I 相パート：6 例、第 II 相パート：41 例）	60～75 歳の未治療高リスク AML 患者 [a]	進行中 カットオフまでの中間報告書
第 I 相 （評価資料）	CPX-MA-1201 米国	5.3.5.2-2 （2.7.6.8）	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	＜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	NS-87：27 例 （用量探索期：9 例、維持期：18 例）	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	完了 完全な報告書

試験の種類 （資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書 添付場所	試験 目的	試験デザイン 及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者	進行状況 報告書 の種類
第 I/II 相 （評価資料）	AAML1421 米国/カナダ	5.3.5.2-3 （2.7.6.9）	薬物動態 有効性 安全性	非ランダム化 オープンラベル 単群	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	NS-87：38 例 （用量探索期：6 例、有効性評価期：32 例）	小児及び若年成人（1～21 歳）の再発又は難治性の AML 患者	完了 完全な 報告書

DLT：用量制限毒性、QTcF：Fridericia 補正 QT、MDS：骨髄異形成症候群、AraC：シタラビン、DNR：ダウノルビシン、7+3 療法：AraC と DNR の併用療法、AML：急性骨髄性白血病、G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子、ANC：好中球絶対数

a：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

2.7.6.1 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（CLTR0305-101 試験）

資料番号：5.3.3.2-1（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1 試験方法

試験の標題：Phase I study of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection in patients with advanced hematologic malignancies
試験番号：CLTR 0305-101
試験実施施設（実施国）：4 施設（米国）
試験期間： 2006 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験薬投与に至った最初の被験者の同意取得日） 2008 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 I 相
公表論文：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.[1)]
目的： 主目的 進行造血器悪性腫瘍患者における NS-87 の第 II 相試験での推奨用量を決定する。 副次目的 NS-87 の安全性、用量制限毒性（DLT）及び薬物動態（PK）を評価する。 予備的に抗腫瘍効果を探索する。
試験デザイン：非ランダム化、オープンラベル、単群、用量漸増試験
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 34 例 投与例数 48 例（コホート 1～2：各 1 例、コホート 3：2 例、コホート 4～6：各 4 例、コホート 7～8：各 3 例、コホート 9：20 例、コホート 10：6 例） PK 解析対象例数 39 例 有効性解析対象例数 46 例 安全性解析対象例数 48 例 被験者数の設定根拠： 漸増用量のため、それぞれの用量への忍容性に依存するが、24～30 例が登録されると推定された。 また、最大耐量（MTD）で最大 12 例の被験者の追加が許容された。
診断及び主要な組入れ基準： 【選択基準】 (1) 同意文書を理解し、自発的に署名可能な患者 (2) 年齢＞18 歳（同意文書への署名時） (3) 白血病又は骨髄異形成症候群（MDS）と病理学的に確認された患者 a. 世界保健機構（WHO）の基準に基づく急性骨髄性白血病（AML）core-binding factor AML［t(8;21)、inv(16)又は t(16;16)］及び急性前骨髄球性白血病（APL）を除く b. 急性リンパ性白血病（ALL）

c. MDS
(4) 次の条件のいずれかを満たす AML 患者
a. 2 回以上再発した患者
b. 初回完全寛解（CR）の持続期間が 6 ヵ月未満の初回再発患者
c. 寛解導入療法抵抗性の初回再発患者
d. 原発性難治性 AML 患者
注：用量漸増期に 1 例 CR が得られた後、初回 CR の持続期間が 6～18 ヵ月の初回再発患者も含む選択基準に拡大した。追加症例は、初回 CR の持続期間が 3～18 ヵ月の AML 患者と限定した。
(5) 次の条件のいずれかを満たす ALL 患者
a. 難治性 T 細胞 ALL 患者又はネララビン投与後の再発患者
b. 再発又は難治性の他の ALL 患者
(6) 次の条件を満たす MDS 患者
a. メチル化阻害薬を含む治療歴が 1 回以上あり、骨髄芽球が 10%を超える RAEB-2 患者
(7) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 0～2 の患者
(8) 来院スケジュール及び他の治験実施計画書要件を遵守可能な患者
(9) 次の臨床検査値を満たす患者
a. 血清クレアチニン＜1.5 mg/mL
b. 血清総ビリルビン＜1.5 mg/mL
c. 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）＜150 IU/L
注：肝酵素の上昇が疾患に関連している場合は、メディカルモニターに相談
(10) 左室駆出率（LVEF）＞50%［Multiple-gated acquisition scan（MUGA スキャン）又は心エコー検査］
(11) 不妊であることが証明されていない場合、試験期間中に効果的な避妊を実施できる患者

【除外基準】
(1) NS-87 の寛解導入療法 1 サイクルにおけるダウノルビシン（DNR）を含む生涯の累積アントラサイクリン総曝露量が 500 mg/m^2 を超える患者
(2) 重篤な医学的状態、臨床検査値異常又は同意文書への署名ができない程度の精神疾患の患者
(3) 化学療法又は他の治験中の抗癌治療薬を試験登録前 2 週間以内に使用した患者。ただし、急性増殖期におけるヒドロキシウレアの使用は試験登録前 24 時間まで許容。
(4) 中枢神経系白血病の活動性病変が認められる患者
(5) 妊婦又は授乳婦
(6) 重大な心疾患［New York Heart Association（NYHA）分類 III 又は IV］患者
(7) 重度の消耗性肺疾患患者
(8) 活動性及びコントロール不良の感染症患者。ただし、抗生物質使用の積極的治療により、感染症がコントロールされている（72 時間を超えて発熱がなく、血行動態が安定している）患者は組入れ可
(9) 侵襲性真菌感染（血液又は組織培養）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）又は C 型肝炎に感染している患者
(10) シタラビン（AraC）、DNR 又はリポソーム製剤に対する過敏症がある患者
(11) ウィルソン病又はその他の銅関連疾患の既往歴がある患者

治験薬：
NS-87：5 units/mL（1 units 中に AraC を 1.0 mg、DNR を 0.44 mg 含むリポソーム製剤）
無菌、発熱物質を含まない紫色の不透明な懸濁液の凍結製剤

用法・用量：
計画した漸増スキームを図 2.7.6.1.1-1 に示す。

いずれの用量レベル（コホート）も 1 サイクルとして Day 1、3、5 に 90 分間静脈内投与を行った。コホート 1（3 units/m^2）から開始し、コホートごとに 1 例の被験者を組み入れ、初期相（コホート 5）までは 2 倍ずつ、後期相（コホート 6）は 50%ずつ用量を増量することとした。
以下に定義される薬力学（PD）効果のいずれか又は両方認められた場合、2 例目の被験者をそのコホートに組み入れることとした。

・骨髄細胞数の減少（芽球減少を伴う 50%以上の減少）
・NS-87 との関連性が疑われる、おそらく関連している、又は明らかに関連している非血液毒性により発現した事象（Grade 2 以上、DLT 未満）

2 例目で PD 効果が認められなければ、次コホートは被験者 1 例のみ組入れ、規定通り（初期相：2 倍、後期相：50%）の増量を継続することとした。2 例目で PD 効果が認められた場合、その後のコホートでは、被験者 3 例を組み入れ、33%ずつ増量することとした。漸増中に DLT が認められた場合、最大 5 例まで（6 例を超えない）追加被験者を組入れ可能とし、別の被験者に DLT が認められた場合は漸増を中止することとした。2 例以上の被験者に DLT が認められた場合、MTD を超えたとみなし、1 つ前のコホートでさらに 3 例を登録することとした。別の被験者に DLT が認められない場合、それ以降の用量は 20%ずつ増量することとした。
実際に投与した用量及び被験者数を表 2.7.6.1.2-1 に示す。
寛解導入療法 1 サイクルの Day 14 において、骨髄で抗白血病効果が認められるが白血病が持続している場合、14～28 日後に寛解導入療法 2 サイクルとして、1 サイクル目と同用量で実施することを許容した。また CR に到達した被験者に対し、地固め療法として、1 サイクル（寛解導入療法と同用量を Day 1、3 に投与）の実施を許容した。

治療期間：
寛解導入療法 1 サイクルは、Day 1、3、5 に点滴静注し、治験期間は 42～56 日であった。
最大 2 サイクルの寛解導入療法、その後の地固め療法 1 サイクル実施で治験期間は最大 100 日であった。

前治療及び併用療法：
試験登録 2 週間前から治療期間中の化学療法及び他の治験薬の使用は禁止された。
継続的な支持療法及び緩和ケア（疼痛管理等）の実施は許容された。American society of Clinical Oncology（ASCO）基準に従った granulocyte colony stimulating factor（G-CSF）及び他の血球増殖因子の使用は許容された。

評価項目：
(1) 薬物動態
NS-87 を単回及び反復投与した後の総 AraC、総 DNR 及び代謝物［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 PK（総曝露量、用量比例性、蓄積性等）

(2) 有効性
抗腫瘍効果（予備的検討）
骨髄検査を Day 14（±2 日）に実施し、抗腫瘍効果と無形成への到達を評価した。
無形成とは、骨髄芽球 5%未満かつ骨髄細胞密度 20%未満へ減少することと定義した。
無形成が確認された患者について、骨髄機能の回復が末梢血の好中球及び血小板数の増加として認められる約 2～4 週間後（回復期）に、再度骨髄検査を実施した。回復期における骨髄検査を治療への反応性評価に用いた。

【NCI working group 基準に基づく有効性の定義】
CR（完全寛解）：
骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外性白血病なし
末梢血の好中球数≧1000/μL、血小板数≧10×10^4/μL
CRp（血小板数の回復が不完全な完全寛解）：
骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし
末梢血の血小板数＜10×10^4/μL（血小板輸血を必要としない）

(3) 安全性

血液学的検査、血液生化学的検査、凝固系検査、尿検査、血清中銅濃度、バイタルサイン、心電図、併用薬及び有害事象（AE）

臨床検査は、実際の検査値及び毒性 Grade の両方で集計した。

毒性 Grade は、National Cancer Institute（NCI）の Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 3.0 に従い評価した。

非血液学的毒性 DLT とは、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 の非血液学的毒性（以下は除く）と定義した。

・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 は、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と定義された。

・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

統計手法：

(1) 解析対象集団

PK 解析対象集団は、NS-87 を 1 回以上投与され、PK 測定が行われた集団とした。

有効性解析対象集団は、NS-87 の寛解導入療法を 1 サイクル以上受けた集団とした。

安全性解析対象集団は、NS-87 を 1 回以上投与された集団とした。

(2) 薬物動態

PK パラメータは、全ての評価可能な被験者の血漿中濃度から算出した。解析には、WinNonlin® Professional （Version 5.2）を用い、ノンコンパートメント解析を実施した。必要に応じて他の解析と同様、コホートごとに血漿中濃度及び PK パラメータの要約統計量を算出した。

(3) 有効性

各被験者の最良結果は、個別にリスト化し、コホートごと及び基礎疾患（AML、ALL 又は MDS）ごとに表形式で要約した。

AML の奏効例においては、疾患のステージごと（例 : 第一、第二、第三救援療法以上）でも評価した。奏効持続期間は利用可能なデータに基づき評価され、表形式で要約した。

(4) 安全性

治験薬投与開始後に生じた AE は、コホートごとに器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。中止に至った AE、重篤な AE、試験終了後 30 日までの死亡に至った AE についても同様に集計した。また、治験薬との因果関係別、CTCAE Grade 別の AE をコホートごとに集計した。

血液学的検査、血液生化学的検査及び凝固系検査、バイタルサイン、体表面積（BSA）並びに血清中銅濃度は、コホートごとに測定時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量等により表示した。

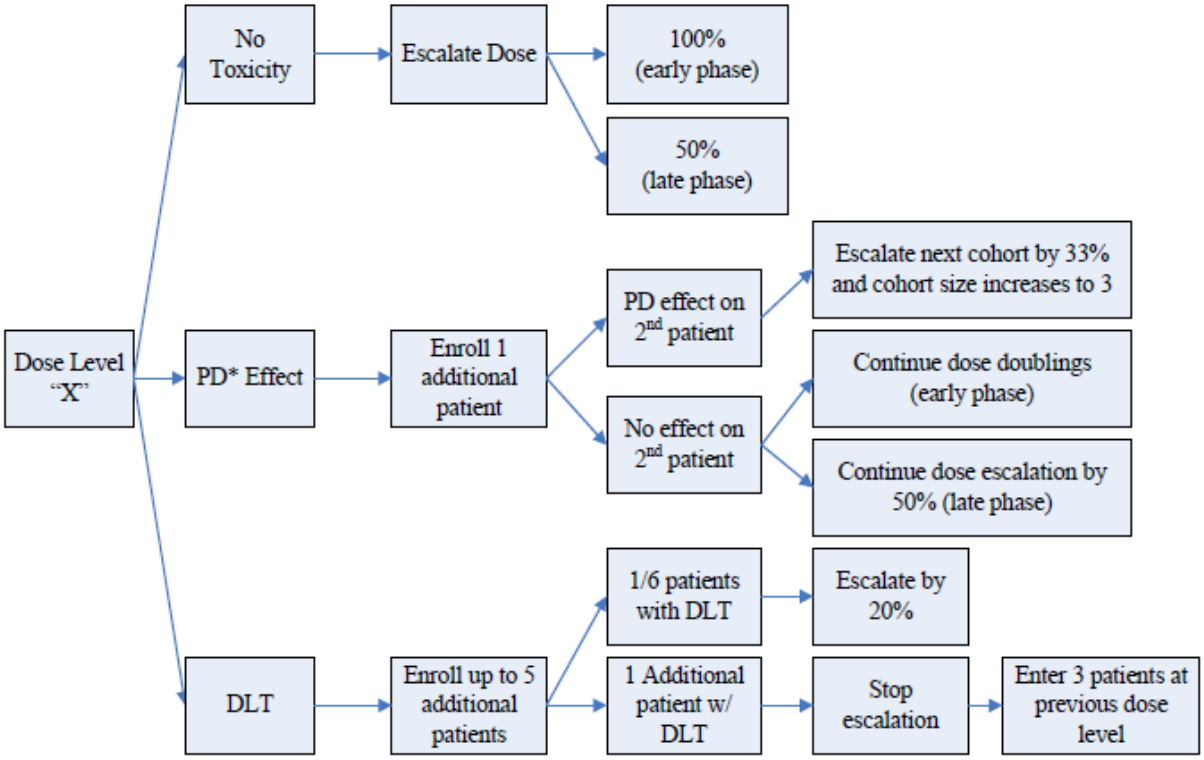


図 2.7.6.1.1-1 用量漸増スキーム

［5.3.3.2-1 Figure 1 を引用］

2.7.6.1.2 被験者の内訳

実際に投与された用量及び被験者数を表 2.7.6.1.2-1 に、完了・未完了（中止・脱落理由）別の内訳を表 2.7.6.1.2-2 に示す。

コホート 1（3 units/m^2）から 2 倍ずつ漸増し、コホート 4（24 units/m^2）において被験者 2 例以上に PD 効果が確認されたことから、コホート 5 以降は、コホートあたり 3 例以上投与し、その用量は 33%ずつ増量した。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 MTD とし、予備的な有効性データを得るため（延長相）に 14 例の被験者を追加し、同用量を投与した。

最も多い試験中止理由は、疾患進行（60.4%）であった。死亡による中止は 4 例（8.3%）であった。

NS-87 を 1 回以上投与された被験者 48 例を安全性解析対象集団とした。このうち NS-87 の寛解導入療法を 1 サイクル以上受けた被験者を有効性解析対象集団としたが、寛解導入療法 1 サイクルにおいて、2 回しか投与していない被験者は除外した。よって、有効性解析対象集団は 46 例であった。PK 解析対象集団は、NS-87 を 1 回以上投与され、PK 測定が実施された 39 例であった。

表 2.7.6.1.2-1 実際に投与された用量及び被験者数

コホート	NS-87 (units/m²)	含量		被験者数	
		AraC (mg/m²)	DNR (mg/m²)	漸増相	延長相
1	3	3	1.32	1	
2	6	6	2.64	1	
3	12	12	5.28	2	
4	24	24	10.6	4	
5	32	32	14.08	4	
6	43	43	18.92	4	
7	57	57	25.08	3	
8	76	76	33.44	3	
9	101	101	44.44	6	14
10	134	134	58.96	6	

［5.3.3.2-1 Table 4 を改変］

表 2.7.6.1.2-2 完了・未完了例（中止・脱落理由）別の内訳

		コホート 1-4		コホート 5-8		コホート 9-10		全コホート	
		n	%	n	%	n	%	n	%
被験者数	投与例	8	100.0	14	100.0	26	100.0	48	100.0
	安全性評価集団	8	100.0	14	100.0	26	100.0	48	100.0
	有効性評価集団	8	100.0	13	92.9	25	96.2	46	95.8
	試験完了	0	0.0	1	7.1	6	23.1	7	14.6
中止の理由	有害事象	0	0.0	0	0.0	2	7.7	2	4.2
	同意撤回	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	治験実施計画書違反	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	追跡調査欠如	0	0.0	0	0.0	1	3.9	1	2.1
	医師判断	0	0.0	0	0.0	2	7.7	2	4.2
	疾患進行	7	87.5	12	85.7	10	38.5	29	60.4
	死亡	0	0.0	1	7.1	3	11.5	4	8.3
	その他	1	12.5	0	0.0	2	7.7	3	6.3

［5.3.3.2-1 Table 11 を引用］

2.7.6.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.1.3-1 に示す。

被験者の大半は男性（31/48 例）であり、年齢の中央値（最小値～最大値）は 62 歳（23～81 歳）であった。また、被験者の 56.3%（27 例）は 60 歳以上であった。7 例以外は全て白人であった。体重は 38.9～156.5 kg で、全コホートの平均値は 77.6 kg であった。身長は 146.0～191.8 cm で、全コホートの平均値は 169.8 cm であった。BSA は 1.26～2.80 m² で、全コホートの平均値は 1.89 m² であった。ECOG の PS は 0 が 18 例（37.5%）、1 が 25 例（52.1%）、2 が 5 例（10.4%）であった。

ほとんどの被験者（43/48 例、89.6%）が AML であった。AML 患者 43 例中 22 例（51.2%）は、第一救援療法にあたると見なされた。第二救援療法であった患者は 11 例、第三救援療法以上であった患者は 10 例であった。その他、3/48 例（6.3%）が ALL、2/48 例（4.2%）が MDS であった。

表 2.7.6.1.3-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		コホート 1-4 (n=8)	コホート 5-8 (n=14)	コホート 9-10 (n=26)	全コホート (n=48)
男	n（%）	6 75.0	9 69.6	16 61.5	31 64.6
女	n（%）	2 25.0	5 35.7	10 38.5	17 35.4
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	56.8 (19.28)	60.4 (14.35)	59.0 (15.12)	59.1 (15.34)
	中央値	60.5	64	60.5	62
	最小値-最大値	25 - 78	24 - 77	23 - 81	23 - 81
年齢＜60 歳	n（%）	4 50.0	4 28.6	13 50.0	21 43.8
年齢≧60 歳	n（%）	4 50.0	10 71.4	13 50.0	27 56.3
人種	白人 n（%）	7 87.5	10 71.4	24 92.3	41 85.4
	黒人 n（%）	1 12.5	1 7.1	1 3.9	3 6.3
	アジア人 n（%）	0 0.0	3 21.4	1 3.9	4 8.3
	その他 n（%）	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
体重（kg）	n	7	14	26	47
	平均値（標準偏差）	75 (15.22)	78.3 (26.96)	77.9 (20.96)	77.6 (21.81)
	中央値	75.3	75.1	73.9	75.3
	最小値-最大値	56.7 - 102.6	38.9 - 156.5	39.5 - 126.1	38.9 - 156.5
身長（cm）	n	8	14	26	48
	平均値（標準偏差）	167.08 (11.17)	170.3 (11.05)	170.3 (10.62)	169.8 (10.67)
	中央値	165.7	172.7	170.2	170.2
	最小値-最大値	146.0 - 180.3	147.3 - 186.7	152.0 - 191.8	146.0 - 191.8
BSA（m^2）	n	8	14	26	48
	平均値（標準偏差）	1.83 (0.23)	1.91 (0.36)	1.9 (0.3)	1.89 (0.3)
	中央値	1.81	1.90	1.89	1.88
	最小値-最大値	1.52 - 2.27	1.26 - 2.8	1.3 - 2.55	1.26 - 2.8
ECOG の PS	0 n（%）	3 37.5	3 21.4	12 46.2	18 37.5
	1 n（%）	4 50.0	8 57.1	13 50.0	25 52.1
	2 n（%）	1 12.5	3 21.4	1 3.8	5 10.4
AML	n（%）	4 50.0	13 92.9	26 100.0	43 89.6
	第一救援療法	3 37.5	3 21.4	17 65.4	22 45.8
	第二救援療法	1 12.5	5 35.7	5 19.2	11 22.9
	第三救援療法以上	1 12.5	5 35.7	4 15.4	10 20.8
ALL	n（%）	2 25.0	1 7.1	0 0.0	3 6.3
MDS	n（%）	2 25.0	0 0.0	0 0.0	2 4.2

［5.3.3.2-1 Table 14 を引用］

PK 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.1.3-2 に示す。

PK 解析対象は 39 例であり、男性 26 例、女性 13 例であった。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。

表 2.7.6.1.3-2 人口統計学的特性（PK 解析対象集団）

	性別 [a]	人種・民族 [b]	年齢（歳） 平均値 （標準偏差）	身長（cm） 平均値 （標準偏差）	体重（kg） 平均値 （標準偏差）	BSA（m^2） 平均値 （標準偏差）
3 units/m^2 （n=1）	1/0	0/0/0/1	25.0 (-)	167.6 (-)	75.3 (-)	1.87 (-)
6 units/m^2 （n=1）	1/0	0/0/0/1	34.0 (-)	172.7 (-)	- (-)	1.71 (-)
12 units/m^2 （n=2）	1/1	0/1/0/1	74.0 (5.7)	172.1 (11.7)	79.7 (32.5)	1.95 (0.46)
24 units/m^2 （n=3）	3/0	0/0/0/3	59.0 (7.9)	176.9 (11.8)	82.7 (5.5)	2.00 (0.12)
32 units/m^2 （n=3）	3/0	1/0/0/2	63.7 (9.0)	173.6 (1.5)	80.0 (9.3)	1.96 (0.12)
43 units/m^2 （n=4）	0/4	0/0/0/4	65.3 (14.9)	163.5 (5.2)	63.8 (4.6)	1.70 (0.09)
57 units/m^2 （n=3）	2/1	2/0/0/1	50.3 (22.9)	164.2 (19.4)	61.0 (23.0)	1.65 (0.42)
76 units/m^2 （n=3）	3/0	0/1/1/1	59.3 (13.0)	176.8 (3.6)	109.9 (40.7)	2.29 (0.44)
101 units/m^2 （n=13）	8/5	1/0/2/10	59.2 (13.4)	171.7 (11.0)	83.4 (23.4)	1.97 (0.32)
134 units/m^2 （n=6）	4/2	0/0/0/6	61.8 (15.6)	169.6 (14.7)	69.5 (22.0)	1.80 (0.37)

a：男性/女性 b：アジア人/黒人/ヒスパニック/白人

［5.3.3.2-1 PK-report Table 2 を引用］

2.7.6.1.4 薬物動態及び有効性

2.7.6.1.4.1 薬物動態

コホート 9（101 units/m^2）における総 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 2.7.6.1.4.1-1 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は、初期段階の分布が最小限で、一次速度過程に従った消失を示した。総 AraC、総 DNR、AraU 及びダウノルビシノールの血漿中濃度は、NS-87 の 3 回目の投与後（Day 5）の 168 時間時点において定量可能であった。AraU 及びダウノルビシノールの血漿中濃度は、NS-87 投与後の AraC 及び DNR の全身利用能を示していると考えられた。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（24 時間後の平均値は、Day 1 で 3.33～5.85、Day 5 で 5.38～6.89）。Day 5 の方が 48 時間でわずかに高い比が観察され、蓄積の影響と考えられた。

NS-87 を 3～134 units/m^2 投与した時の総 AraC 並びに総 DNR の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）と用量との関係（Day 1 及び 5）を図 2.7.6.1.4.1-2 及び図 2.7.6.1.4.1-3 に示す。

総 AraC 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。

総 DNR に関して、Day 1 における C_{max} と用量、$AUC_{0\text{-}inf}$ と用量との間、Day 5 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。

NS-87 を 3～134 units/m^2 投与した時の総 AraC 及び総 DNR の PK パラメータを付録 表 2.7.6.1.7-1 及び表 2.7.6.1.7-2 に示す。

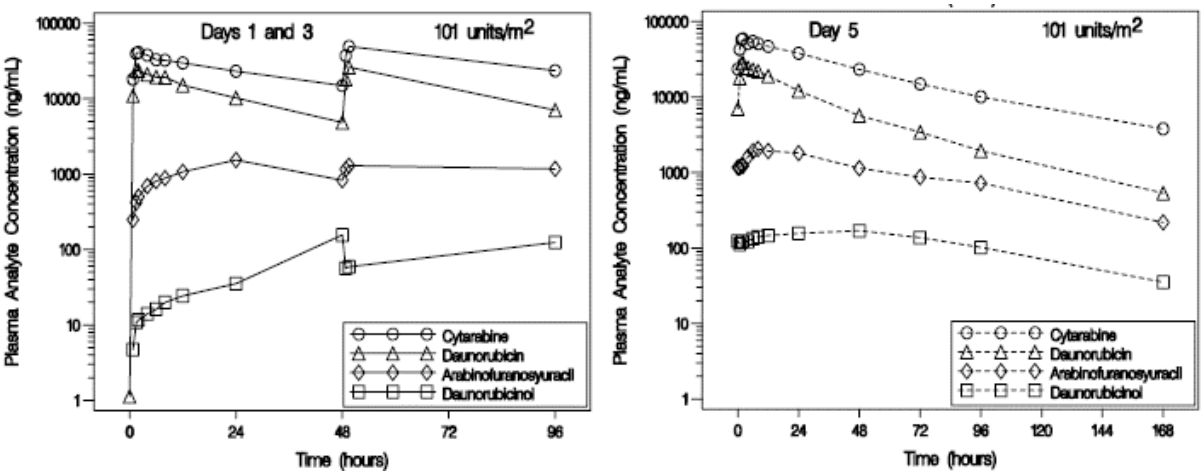


図 2.7.6.1.4.1-1 コホート 9 における寛解導入療法 1 サイクル Day 1、3、5 の血漿中濃度推移（101 units/m^2 ）

各ポイントは平均値（n=13）

［5.3.3.2-1 Figure 2 を引用］

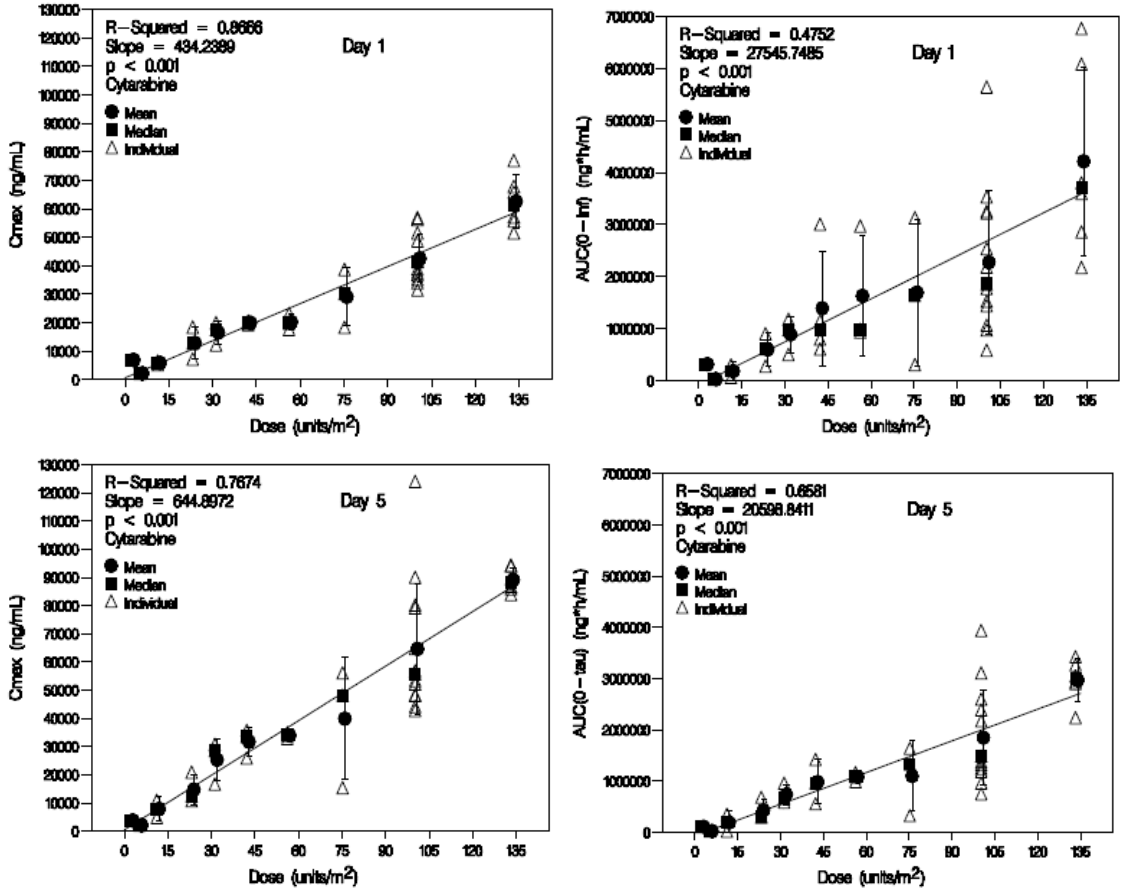


図 2.7.6.1.4.1-2 NS-87 を 3～134 units/m^2 投与した時の総 AraC の C_{max} 並びに AUC の平均値±標準偏差、中央値及び個体値と用量との関係（Day 1 及び 5）

［5.3.3.2-1 PK-report Figure 16 を引用］

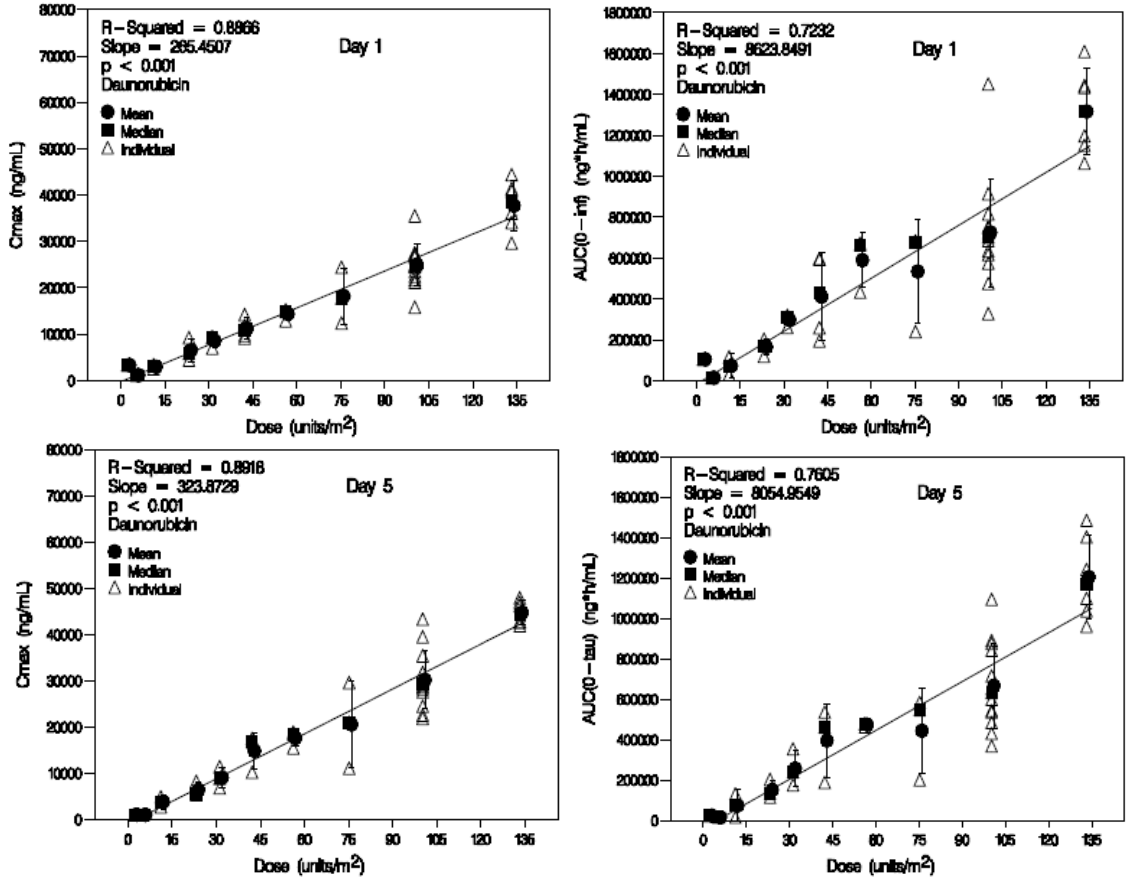


図 2.7.6.1.4.1-3 NS-87 を 3～134 units/m^2 投与した時の総 DNR の C_{max} 並びに AUC の平均値±標準偏差、中央値及び個体値と用量との関係（Day 1 及び 5）

［5.3.3.2-1 PK-report Figure 17 を引用］

2.7.6.1.4.2 抗腫瘍効果

用量別の奏効例を表 2.7.6.1.4.2-1 に、疾患特性別及びコホート別の奏効例数を表 2.7.6.1.4.2-2 に示す（患者ごとの投与量、導入療法数、治療効果等の一覧表は 5.3.3.2-1 Table 15 を参照）。

NS-87 投与 32 units/m^2 未満では、奏効例は認められなかった。MDS 患者 2 例はいずれも奏効しなかった。ALL 患者 3 例中 1 例のみ、寛解導入療法 43 units/m^2 の 1 サイクル後、CR に到達したが、すぐに再発した。AML 患者 43 例のうち 41 例は寛解導入療法 1 サイクルを完了したが、2 例は有害事象により 1 サイクルの 2 回目の投与後に中止した。AML 患者 43 例中 10 例が寛解に到達し、そのうち 1 例は寛解導入療法 32 units/m^2 の 2 サイクル後に CRp に到達した多発性再発患者であった。

NS-87 投与 43 units/m^2 以上の用量において、寛解導入療法 1 サイクル後の CR 到達例が認められた。MTD（101 units/m^2）において、20 例中 13 例に無形成が認められ、CR に到達した 5 例のうち 4 例は 6 ヵ月以上寛解が維持された（造血幹細胞移植を併用した 2 例を含む）。第一救援療法として NS-87 を投与された AML 患者 22 例中 7 例に CR が認められた（表 2.7.6.1.4.2-2）。第一救援療法として投与された患者のうち、5 例は寛解導入療法 1 サイクルでは奏効が認められなかったが、最終的に 1 例が CR に到達した。NS-87 の抗腫瘍効果は初回再発の若年患者で顕著に高く、18～60 歳では 7 例中 4 例（57.1%）CR に到達したのに対し、60 歳以上では 11 例中 2 例（18.2%）であった。

表 2.7.6.1.4.2-1 用量別の奏効例

用量 (units/m^2)	n	形成不全	反応	初回寛解 持続期間（月）	NS-87 による寛解 持続期間（月）*
32	3	2	CRp	2	5.4
43	3	2	CR（ALL）	8	0.5
			CR	7	6
76	3	1	CR	3	1.6
101	20	13	CR	12	<12
			CR	12	16+
			CR	20	15+ (T)
			CR	8	9
			CR	24	18+(T)
134	6	4	CR	0	6.7
			CR	56	22+

*責任医師からの事例報告に基づく
(T)：幹細胞移植を実施

［5.3.3.2-1 Table 16 を引用］

表 2.7.6.1.4.2-2 疾患特性別及びコホート別の奏効例数

	n	コホート 1-4 (n=8)	コホート 5-8 (n=14)	コホート 9-10 (n=26)	全コホート (N=48)
AML					
第一救援療法	22	-	1	6	7
第二救援療法	11	-	1	1	2
第三救援療法以上	10	-	1*	-	1*
ALL	3	-	1	-	1
MDS	2	-	-	-	-
合計	48		4	7	11

*CRp

［5.3.3.2-1 Table 17 を引用］

2.7.6.1.5 安全性

2.7.6.1.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

コホート別の NS-87 の総曝露量等を表 2.7.6.1.5.1-1 に示す。

48 例の被験者に NS-87 を 3～134 units/m^2 の範囲で投与した。NS-87 は 1～10 回投与され、累積投与量は 9～804 units/m^2 であった。

48 例全例に、寛解導入療法 1 サイクルを実施した。そのうち、2 例（4.2%）は、寛解導入療法 1 サイクルの 2 回目投与後、有害事象発現のため中止となり、寛解導入療法 1 サイクルを完了できなかった。48 例中 15 例（31.3%）は寛解導入療法 2 サイクルを実施した。また、2 例（4.2%）は、治験責任医師の要請により寛解導入療法 3 サイクルを実施した（治験実施計画書では寛解導入療法は 2 サイクルまでと規定されていたが、治験依頼者が了承した）。また、7 例（14.6%）が、地固め療法 1 サイクルを実施した。

134 units/m^2 投与（コホート 10）の 6 例のうち 3 例に、DLT として、うっ血性心不全、高血圧クリーゼ及び 56 日を超える持続性血球減少症が観察され、101 units/m^2 が MTD と考えられた。

MTD の用量である 101 unit/m^2 に 14 例（計画では 12 例）の患者が追加登録され、安全性及び有効性の検討が行われた。

表 2.7.6.1.5.1-1 NS-87 の投与量及び投与回数（安全性解析対象集団）

	寛解導入療法 投与サイクル数 [a]	地固め療法 投与サイクル数 [b]	NS-87 累積投与量 (units/m^2)	NS-87 総投与回数 (回)
コホート 1　3 units/m^2（N=1）				
n	1	0	1	1
平均値（標準偏差）	1（NC）		9（NC）	3（NC）
中央値	1		9	3
最小値-最大値	1 - 1		9 - 9	3 - 3
コホート 2　6 units/m^2（N=1）				
n	1	0	1	1
平均値（標準偏差）	1（NC）		18（NC）	3（NC）
中央値	1		18	3
最小値-最大値	1 - 1		18 - 18	3 - 3
コホート 3　12 units/m^2（N=2）				
n	2	0	2	2
平均値（標準偏差）	1.5（0.71）		53.8（25.58）	4.5（2.12）
中央値	1.5		53.8	4.5
最小値-最大値	1 - 2		36 - 72	3 - 6
コホート 4　24 units/m^2（N=4）				
n	4	0	4	4
平均値（標準偏差）	1.8（0.96）		133.1（82.23）	5.5（3.32）
中央値	1.5		108.0	4.5
最小値-最大値	1 - 3		71 - 245	3 - 10
コホート 5　32 units/m^2（N=4）				
n	4	0	4	4
平均値（標準偏差）	1.8（0.5）		169.5（46.14）	5.3（1.50）
中央値	2.0		185.9	6.0
最小値-最大値	1 - 2		102 - 204	3 - 6
コホート 6　43 units/m^2（N=4）				
n	3	1	3	4
平均値（標準偏差）	1.0（0.00）	1（NC）	145.0（65.18）	3.3（1.26）
中央値	1.0	1	135.9	3.0
最小値-最大値	1 - 1	1 - 1	85 - 214	2 - 5
コホート 7　57 units/m^2（N=3）				
n	3	0	3	3
平均値（標準偏差）	2.0（1.00）		343.8（173.31）	6.0（3.00）
中央値	2.0		341.9	6.0
最小値-最大値	1 - 3		171 - 518	3 - 9
コホート 8　76 units/m^2（N=3）				
n	3	1	3	3
平均値（標準偏差）	1.0（0.00）	1（NC）	274.5（67.14）	3.7（1.15）
中央値	1.0	1	244.0	3.0
最小値－最大値	1 - 1	1 - 1	228 - 351	3 - 5
コホート 9　101 units/m^2（N=20）				
n	19	4	20	20
平均値（標準偏差）	1.3（0.48）	1.0（0.00）	441.9（163.48）	4.4（1.63）
中央値	1.0	1.0	397.1	4.0
最小値-最大値	1 - 2	1 - 1	208 - 804	2 - 8
コホート 10　134 units/m^2（N=6）				
n	6	1	6	6
平均値（標準偏差）	1.2（0.41）	1（NC）	446.6（110.74）	3.8（1.33）
中央値	1.0	1	406.4	3.0
最小値-最大値	1 - 2	1 - 1	372 - 670	3 - 6
全コホート（N=48）				
n	46	7	47	48
平均値（標準偏差）	1.4（0.57）	1.0（0.00）	322.4（193.75）	4.4（1.83）
中央値	1.0	1.0	306.1	3.0
最小値-最大値	1 - 3	1 - 1	9 - 804	2 - 10

NC：計算できず

a：寛解導入療法にて 3 回投与/サイクルを受けた患者における投与サイクル数

b：地固め療法にて 2 回投与/サイクルを受けた患者における投与サイクル数

［5.3.3.2-1 Table 14.1.6.1 を引用］

2.7.6.1.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.1.5.2-1 に示す。

全コホート合計の有害事象発現率は 100.0%（48/48 例）、副作用発現率は 83.3%（40/48 例）であった。中止に至った有害事象は、8.3%（4/48 例）、重篤な有害事象は 75.0%（36/48 例）に認められた。

表 2.7.6.1.5.2-1 有害事象の要約

	コホート 1 3 units/m^2 （N=1）	コホート 2 6 units/m^2 （N=1）	コホート 3 12 units/m^2 （N=2）	コホート 4 24 units/m^2 （N=4）	コホート 5 32 units/m^2 （N=4）	コホート 6 43 units/m^2 （N=4）
有害事象	1（100.0）	1（100.0）	2（100.0）	4（100.0）	4（100.0）	4（100.0）
副作用	0（0.0）	0（0.0）	2（100.0）	2（50.0）	3（75.0）	2（50.0）
中止に至った有害事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（25.0）
重篤な有害事象	1（100.0）	1（100.0）	1（50.0）	4（100.0）	3（75.0）	3（75.0）
Grade 3 の有害事象	0（0.0）	0（0.0）	1（50.0）	3（75.0）	4（100.0）	2（50.0）
Grade 4 の有害事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（50.0）	2（50.0）	0（0.0）
Grade 5（死亡に至った）有害事象	1（100.0）	1（100.0）	0（0.0）	3（75.0）	0（0.0）	1（25.0）

	コホート 7 57 units/m^2 （N=3）	コホート 8 76 units/m^2 （N=3）	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）
有害事象	3（100.0）	3（100.0）	20（100.0）	6（100.0）	48（100.0）
副作用	3（100.0）	2（66.7）	20（100.0）	6（100.0）	40（83.3）
中止に至った有害事象	0（0.0）	0（0.0）	3（15.0）	0（0.0）	4（8.3）
重篤な有害事象	1（33.3）	1（33.3）	15（75.0）	6（100.0）	36（75.0）
Grade 3 の有害事象	2（66.7）	3（100.0）	17（85.0）	6（100.0）	38（79.2）
Grade 4 の有害事象	0（0.0）	1（33.3）	4（20.0）	2（33.3）	11（22.9）
Grade 5（死亡に至った）有害事象	0（0.0）	0（0.0）	7（35.0）	2（33.3）	15（31.3）

発現例数（%）%は安全性対象集団の各コホートにおける患者数に基づき算出
治験薬に関連のある有害事象（副作用）は、possible、probable、definite と判定された有害事象とした。
Grade は CTCAE ver.3.0 を用い、Grade 1（軽度の有害事象）、Grade 2（中等度の有害事象）、Grade 3（高度の有害事象）、Grade 4（生命を脅かす又は活動不能とする有害事象）、Grade 5（有害事象による死亡）とした。同一被験者で複数の Grade がある場合は、Grade ごとに集計した。

［5.3.3.2-1 Table 14.3.1.1, 14.3.1.6, 14.3.1.7 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

全コホート合計で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.1.5.2-2 に示す。なお、発現した全有害事象は 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.2 に示す。

好中球減少症及び血小板減少症は、ほぼ全てのコホートで認められた。全コホート合計における好中球減少症に関連する有害事象の発現率は、発熱性好中球減少症 47.9%、発熱 41.7%、菌血症 27.1%、肺炎 22.9%及び敗血症 14.6%であった。

全コホート合計で 30%以上発現した有害事象は、発熱性好中球減少症、口内炎及び発疹が各 47.9%、疲労 45.8%、発熱 41.7%、悪心 39.6%、限局性浮腫 37.5%、下痢 35.4%、便秘、低カリウム血症及び頭痛が各 31.3%であった。

表 2.7.6.1.5.2-2 全コホート合計で 2 例以上に発現した有害事象

MedDRA ver.11.0 SOC/PT	コホート 1-4 (N=8)	コホート 5-8 (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	%
有害事象発現例数	8	14	20	100.0	6	100.0	48	100.0
血液およびリンパ系障害	4	7	15	75.0	5	83.3	31	64.6
貧血	0	2	1	5.0	0	0.0	3	6.3
発熱性好中球減少症	3	4	11	55.0	5	83.3	23	47.9
好中球減少症	1	1	0	0.0	0	0.0	2	4.2
血小板減少症	0	3	5	25.0	1	16.7	9	18.8
心臓障害	2	5	6	30.0	3	50.0	16	33.3
心房細動	0	1	0	0.0	2	33.3	3	6.3
徐脈	0	2	0	0.0	0	0.0	2	4.2
うっ血性心不全	0	0	1	5.0	2	33.3	3	6.3
心嚢液貯留	0	0	2	10.0	0	0.0	2	4.2
頻脈	1	4	3	15.0	2	33.3	10	20.8
耳および迷路障害	0	0	2	10.0	0	0.0	2	4.2
耳不快感	0	0	2	10.0	0	0.0	2	4.2
眼障害	0	2	4	20.0	2	33.3	8	16.7
強膜出血	0	1	1	5.0	1	16.7	3	6.3
霧視	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
胃腸障害	5	10	17	85.0	6	100.0	38	79.2
腹部不快感	0	1	0	0.0	1	16.7	2	4.2
腹痛	2	2	2	10.0	4	66.7	10	20.8
裂肛	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
便秘	1	4	8	40.0	2	33.3	15	31.3
下痢	2	5	6	30.0	4	66.7	17	35.4
口内乾燥	0	0	2	10.0	0	0.0	3	6.3
消化不良	0	1	2	10.0	0	0.0	3	6.3
嚥下障害	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
鼓脹	0	2	0	0.0	0	0.0	2	4.2
胃腸出血	0	1	0	0.0	1	16.7	2	4.2
胃食道逆流性疾患	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
痔核	0	3	1	5.0	0	0.0	4	8.3
口腔内出血	0	1	3	15.0	0	0.0	4	8.3
悪心	1	4	10	50.0	4	66.7	19	39.6
口腔内痛	0	1	1	5.0	4	66.7	6	12.5
肛門周囲痛	0	2	0	0.0	0	0.0	2	4.2
直腸出血	0	1	0	0.0	1	16.7	2	4.2
口内炎	3	5	10	50.0	5	83.3	23	47.9
嘔吐	2	1	4	20.0	3	50.0	10	20.8
全身障害および投与局所様態	6	10	19	95.0	6	100.0	41	85.4
無力症	0	2	6	30.0	2	33.3	10	20.8
カテーテル留置部位疼痛	1	1	0	0.0	1	16.7	3	6.3
胸部不快感	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
悪寒	0	3	7	35.0	3	50.0	13	27.1
疾患進行	1	0	1	5.0	0	0.0	2	4.2
疲労	1	4	11	55.0	6	100.0	22	45.8
全身性浮腫	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
限局性浮腫	1	3	11	55.0	3	50.0	18	37.5
粘膜出血	0	2	2	10.0	1	16.7	5	10.4
疼痛	1	1	5	25.0	0	0.0	7	14.6
発熱	2	3	11	55.0	4	66.7	20	41.7
腫脹	1	1	2	10.0	0	0.0	4	8.3

表 2.7.6.1.5.2-2 全コホート合計で 2 例以上に発現した有害事象（続き）

MedDRA ver.11.0 SOC/PT	コホート 1-4 (N=8)	コホート 5-8 (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	%
肝胆道系障害	1	0	3	15.0	0	0.0	4	8.3
高ビリルビン血症	1	0	1	5.0	0	0.0	2	4.2
免疫系障害	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
薬物過敏症	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
感染症および寄生虫症	4	7	16	80.0	3	50.0	30	62.5
膿瘍	0	1	0	0.0	1	16.7	2	4.2
菌血症	1	1	9	45.0	2	33.3	13	27.1
蜂巣炎	1	0	1	5.0	0	0.0	2	4.2
クロストリジウム感染	1	1	2	10.0	1	16.7	5	10.4
腸球菌感染	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
単純ヘルペス	1	0	1	5.0	0	0.0	2	4.2
肺炎	1	2	8	40.0	0	0.0	11	22.9
敗血症	0	1	6	30.0	0	0.0	7	14.6
副鼻腔炎	1	0	2	10.0	0	0.0	3	6.3
尿路感染	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
傷害、中毒および処置合併症	0	2	7	35.0	3	50.0	12	25.0
擦過傷	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
転倒	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
処置による疼痛	0	2	2	10.0	1	16.7	5	10.4
臨床検査	4	2	11	55.0	5	83.3	22	45.8
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	10.0	0	0.0	2	4.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3	15.0	0	0.0	3	6.3
血中マグネシウム減少	1	0	1	5.0	0	0.0	2	4.2
血中カリウム減少	2	0	0	0.0	1	16.7	3	6.3
INR 増加	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
体重減少	0	1	2	10.0	1	16.7	4	8.3
体重増加	0	0	0	0.0	2	33.3	2	4.2
代謝および栄養障害	1	5	15	75.0	5	83.3	26	54.2
食欲不振	0	4	4	20.0	3	50.0	11	22.9
悪液質	0	0	2	10.0	0	0.0	2	4.2
食欲減退	0	0	2	10.0	0	0.0	2	4.2
脱水	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
高血糖	0	0	0	0.0	2	33.3	2	4.2
低カルシウム血症	0	0	2	10.0	2	33.3	4	8.3
低カリウム血症	1	3	8	40.0	3	50.0	15	31.3
低マグネシウム血症	1	0	3	15.0	1	16.7	5	10.4
低リン酸血症	1	1	2	10.0	2	33.3	6	12.5
筋骨格系および結合組織障害	3	8	7	35.0	4	66.7	22	45.8
関節痛	1	3	3	15.0	1	16.7	8	16.7
背部痛	1	2	2	10.0	0	0.0	5	10.4
骨痛	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
筋痙縮	0	1	2	10.0	0	0.0	3	6.3
筋骨格系胸痛	0	0	2	10.0	0	0.0	2	4.2
筋骨格痛	1	5	1	5.0	1	16.7	8	16.7

表 2.7.6.1.5.2-2 全コホート合計で 2 例以上に発現した有害事象（続き）

MedDRA ver.11.0 SOC/PT	コホート 1-4 (N=8)	コホート 5-8 (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	%
神経系障害	1	7	19	95.0	5	83.3	32	66.7
浮動性めまい	0	1	6	30.0	1	16.7	8	16.7
脳症	0	0	2	10.0	0	0.0	2	4.2
頭蓋内出血	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
頭痛	1	5	7	35.0	2	33.3	15	31.3
感覚減退	0	0	2	10.0	0	0.0	2	4.2
精神障害	2	6	10	50.0	5	83.3	23	47.9
不安	0	0	4	20.0	0	0.0	4	8.3
錯乱状態	0	0	4	20.0	1	16.7	5	10.4
譫妄	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
うつ病	0	0	2	10.0	2	33.3	4	8.3
幻覚	0	1	2	10.0	2	33.3	5	10.4
不眠症	2	4	1	5.0	1	16.7	8	16.7
精神状態変化	0	1	2	10.0	1	16.7	4	8.3
腎および尿路障害	1	3	7	35.0	3	50.0	14	29.2
血尿	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
頻尿	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
腎不全	0	2	3	15.0	1	16.7	6	12.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	8	15	75.0	4	66.7	30	62.5
咳嗽	2	4	3	15.0	2	33.3	11	22.9
呼吸困難	1	4	6	30.0	2	33.3	13	27.1
鼻出血	0	2	5	25.0	1	16.7	8	16.7
喀血	0	0	2	10.0	0	0.0	2	4.2
低酸素症	0	1	3	15.0	2	33.3	6	12.5
鼻閉	0	0	3	15.0	1	16.7	4	8.3
ラ音	0	0	0	0.0	2	33.3	2	4.2
呼吸不全	1	1	3	15.0	1	16.7	6	12.5
鼻漏	0	1	1	5.0	1	16.7	3	6.3
低音性連続性ラ音	0	0	1	5.0	1	16.7	2	4.2
頻呼吸	0	1	2	10.0	1	16.7	4	8.3
喘鳴	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
皮膚および皮下組織障害	2	7	18	90.0	5	83.3	32	66.7
脱毛症	0	1	3	15.0	2	33.3	6	12.5
皮膚乾燥	0	0	2	10.0	1	16.7	3	6.3
斑状出血	0	0	4	20.0	1	16.7	5	10.4
紅斑	0	3	3	15.0	0	0.0	6	12.5
多汗症	0	1	3	15.0	0	0.0	4	8.3
寝汗	0	1	1	5.0	0	0.0	2	4.2
点状出血	1	2	5	25.0	1	16.7	9	18.8
そう痒症	0	1	2	10.0	2	33.3	5	10.4
発疹	1	5	14	70.0	3	50.0	23	47.9
血管障害	1	3	10	50.0	3	50.0	17	35.4
高血圧	0	1	1	5.0	3	50.0	5	10.4
低血圧	1	2	9	45.0	1	16.7	13	27.1

［5.3.3.2-1 Table 22, Table 14.3.1.2 を改変］

1） 因果関係の否定できない有害事象（副作用）

全コホート合計で 5 例以上（10%以上）に発現した副作用を表 2.7.6.1.5.2-3 に示す。なお、発現した全副作用は 5.3.3.2-1 Table 14.3.1.7 に示す。

全コホート合計で 10%以上に発現した副作用は、発疹 41.7%、口内炎 29.2%、悪心 20.8%、発熱性好中球減少症及び疲労が各 18.8%、血小板減少症及び下痢が各 14.6%、菌血症及び脱毛症が各 10.4%であった。口内炎は用量依存性であると考えられ、コホート 10（134 units/m^2）では 5/6 例（83.3%）に認められた。副作用は、発疹を除き、いずれも化学療法に伴う細胞毒性に直接関連した事象であった。

表 2.7.6.1.5.2-3 全コホート合計で 5 例以上に発現した副作用

MedDRA ver.11.0 SOC/PT	コホート 1-4 (N=8)	コホート 5-8 (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	10	20	100.0	6	100.0	40	83.3
血液およびリンパ系障害								
発熱性好中球減少症	0	0	7	35.0	2	33.3	9	18.8
血小板減少症	0	3	3	15.0	1	16.7	7	14.6
胃腸障害								
下痢	0	2	3	15.0	2	33.3	7	14.6
悪心	0	2	5	25.0	3	50.0	10	20.8
口内炎	2	3	4	20.0	5	83.3	14	29.2
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	0	1	4	20.0	4	66.7	9	18.8
感染症および寄生虫症								
菌血症	0	0	4	20.0	1	16.7	5	10.4
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症	0	0	3	15.0	2	33.3	5	10.4
発疹	1	3	13	65.0	3	50.0	20	41.7

[5.3.3.2-1 Table 24、Table 14.3.1.7 を改変]

2） 重症度別

コホートごとの Grade 3、4 及び 5 の有害事象を付録 表 2.7.6.1.7-3 に示す。

全コホート合計で Grade 3 の有害事象は 79.2%（38/48 例）に認められ、5%以上発現したのは、発熱性好中球減少症 37.5%、菌血症 25.0%、肺炎 20.8%、発熱、敗血症、低カリウム血症、低リン酸血症及び呼吸困難が各 8.3%、クロストリジウム感染及び発疹が各 6.3%であった。また、Grade 4 の有害事象は 22.9%（11/48 例）に認められ、5%以上発現したのは、血小板減少症 10.4%、低カリウム血症 6.3%であった。Grade 5 の有害事象は 31.3%（15/48 例）に認められた（表 2.7.6.1.5.3-3 参照）。

2.7.6.1.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡を含む重篤な有害事象の詳細な叙述は、5.3.3.2-1 Section 14.4 に示す。

（1） 死亡

コホート別の死亡例数を表 2.7.6.1.5.3-1 に、期間別の死亡例数を表 2.7.6.1.5.3-2 に示す。

死亡は 35 例に認められ、そのうち試験中（試験中止後 30 日以内）の死亡は 16 例であった。最終追跡調査時点で 72.9%（35/48 例）が死亡した。そのうち、26 例が疾患進行、9 例がその他の原因による死亡であった。全被験者の 30 日以内及び 60 日以内の死亡率は、それぞれ 12.5%（6/48 例）及び 27.1%（13/48 例）であった。

表 2.7.6.1.5.3-1 コホート別の死亡例数

	コホート 1 3 units/m^2 （N=1）	コホート 2 6 units/m^2 （N=1）	コホート 3 12 units/m^2 （N=2）	コホート 4 24 units/m^2 （N=4）	コホート 5 32 units/m^2 （N=4）	コホート 6 43 units/m^2 （N=4）
死亡	1（100.0）	1（100.0）	2（100.0）	4（100.0）	4（100.0）	3（75.0）
疾患進行	0（0.0）	1（100.0）	1（50.0）	3（75.0）	3（75.0）	3（75.0）
疾患進行に関連しない臓器不全	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
その他	1（100.0）	0（0.0）	1（50.0）	1（25.0）	1（25.0）	0（0.0）
試験中止後 30 日以内の死亡	1（100.0）	1（100.0）	1（50.0）	3（75.0）	0（0.0）	1（25.0）
疾患進行	0（0.0）	1（100.0）	0（0.0）	2（50.0）	0（0.0）	1（25.0）
疾患進行に関連しない臓器不全	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
その他	1（100.0）	0（0.0）	1（50.0）	1（25.0）	0（0.0）	0（0.0）

	コホート 7 57 units/m^2 （N=3）	コホート 8 76 units/m^2 （N=3）	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）
死亡	3（100.0）	3（100.0）	10（50.0）	4（66.7）	35（72.9）
疾患進行	3（100.0）	1（33.3）	8（40.0）	3（50.0）	26（54.2）
疾患進行に関連しない臓器不全	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
その他	0（0.0）	2（66.7）	2（10.0）	1（16.7）	9（18.8）
試験中止後 30 日以内の死亡	0（0.0）	1（33.3）	7（35.0）	1（16.7）	16（33.3）
疾患進行	0（0.0）	0（0.0）	5（25.0）	0（0.0）	9（18.8）
疾患進行に関連しない臓器不全	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
その他	0（0.0）	1（33.3）	2（10.0）	1（16.7）	7（14.6）

発現例数（%）%は安全性対象集団の各コホートにおける患者数に基づき算出

［5.3.3.2-1 Table 14.3.1.1 を引用］

表 2.7.6.1.5.3-2 投与開始からの期間別死亡例数（コホート別）

期間	コホート 1-4 （n=8）	コホート 5-8 （n=14）	コホート 9-10 （n=26）	全コホート （n=48）
8 日未満	0	0	0	0
8-30 日	2	1	3	6
31-60 日	3	0	4	7
61-90 日	0	3	1	4
90 日超	2	9	6	17
不明	1	0	0	1

［5.3.3.2-1 Table 19 を引用］

死亡に至った有害事象（Grade 5 の有害事象）一覧を表 2.7.6.1.5.3-3 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 2.7.6.1.5.3-3 死亡に至った有害事象（Grade 5 の有害事象）一覧

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
	[redacted]	女	6[redacted]	血小板減少症	9	17	possible	5	重篤	中止
				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］

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象のコホート別の発現例数を表 2.7.6.1.5.3-4 に、因果関係が否定されない重篤な有害事象一覧（死亡を除く）を表 2.7.6.1.5.3-5 に示す。

全コホート合計で、重篤な有害事象は 36 例に 64 件認められ、そのうち 14 例の 26 件（死亡の 7 件を含む）は因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、全てのコホートで少なくとも 1

件認められ、MTD を上回る投与（134 units/m^2）を受けた 6 例全例及び MTD（101 units/m^2）で治療を受けた被験者 20 例中 15 例で認められた。ほとんどの場合、有害事象の発現頻度及び重症度は用量依存的であった。2 例以上で発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 11 例、肺炎 5 例、発熱及び呼吸不全が各 3 例、敗血症、血小板減少症、頭蓋内出血、疾患進行、うっ血性心不全、腎不全及び菌血症が各 2 例であった。

表 2.7.6.1.5.3-4　重篤な有害事象（コホート別）

MedDRA ver.11.0 PT	コホート 1-4 （N=8）	コホート 5-8 （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 (%)
重篤な有害事象の発現例数	7	8	15 (75.0)	6 (100.0)	36 (75.0)
重篤な有害事象の発現件数	10	11	32	11	64
発熱性好中球減少症	2	2	4 (20.0)	3 (50.0)	11 (22.9)
肺炎	1	1	3 (15.0)	0	5 (10.4)
発熱	1	0	2 (10.0)	0	3 (6.3)
呼吸不全	1	0	1 (5.0)	1 (16.7)	3 (6.3)
敗血症	0	1	1 (5.0)	0	2 (4.2)
血小板減少症	0	0	2 (10.0)	0	2 (4.2)
頭蓋内出血	0	1	1 (5.0)	0	2 (4.2)
疾患進行	1	0	1 (5.0)	0	2 (4.2)
うっ血性心不全	0	0	1 (5.0)	1 (16.7)	2 (4.2)
腎不全	0	1	1 (5.0)	0	2 (4.2)
菌血症	0	0	2 (10.0)	0	2 (4.2)
胃腸出血	0	1	0	0	1 (2.1)
口腔内出血	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
直腸出血	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
粘膜出血	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
心嚢液貯留	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
頻脈	1	0	0	0	1 (2.1)
腹痛	1	0	0	0	1 (2.1)
下痢	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
悪心	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
口内炎	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
疲労	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
心房細動	0	1	0	0	1 (2.1)
膿瘍	0	1	0	0	1 (2.1)
蜂巣炎	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
感染	1	0	0	0	1 (2.1)
治療薬毒性	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
高血糖	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
高ナトリウム血症	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
悪性新生物進行	1	0	0	0	1 (2.1)
脳血管発作	0	1	0	0	1 (2.1)
てんかん重積状態	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
失神	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
呼吸困難	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
鼻出血	0	1	0	0	1 (2.1)
点状出血	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)
高血圧	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)

［5.3.3.2-1 Table 20, Table 14.3.1.5 を改変］

表 2.7.6.1.5.3-5 因果関係が否定されない重篤な有害事象一覧（死亡を除く）

投与群[a]	被験者コード	性別	年齢	有害事象[b]	発現日[c]	終了日[c]	因果関係	Grade[d]	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
コホート 6 (n=4)	[redacted]	女	4[redacted]	胃腸出血	23	28	possible	3	重篤	変更なし	回復
コホート 9 (n=20)	[redacted]	男	6[redacted]	発熱性好中球減少症	10	14	possible	4	重篤	変更なし	回復
	[redacted]	男	5[redacted]	発熱	45	54	probable	2	重篤	変更なし	回復
				菌血症	45	54	possible	3	重篤	変更なし	回復
	[redacted]	女	3[redacted]	発熱性好中球減少症	7	10	possible	4	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
	[redacted]	男	6[redacted]	血小板減少症	15	20	possible	4	重篤	変更なし	回復
				口腔内出血	15	20	possible	3	重篤	変更なし	回復
				点状出血	15	20	possible	3	重篤	変更なし	回復
	[redacted]	女	7[redacted]	心嚢液貯留	4	6	possible	3	重篤	中止	後遺症ありで回復
				発熱	3	5	possible	2	重篤	中止	回復
				肺炎	3	16	possible	3	重篤	中止	後遺症ありで回復
				アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	11	possible	3	重篤	中止	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	11	possible	3	重篤	中止	回復
	[redacted]	女	5[redacted]	うっ血性心不全	88	94	possible	3	重篤	変更なし	回復
	[redacted]	男	7[redacted]	発熱性好中球減少症	97	99	probable	3	重篤	変更なし	回復
コホート 10 (n=6)	[redacted]	女	8[redacted]	高血圧	21	23	possible	4	重篤	変更なし	回復
	[redacted]	男	5[redacted]	うっ血性心不全	26	72	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
	[redacted]	男	3[redacted]	熱性好中球減少症	16	18	probable	3	重篤	変更なし	回復
				悪心	3	5	probable	3	重篤	変更なし	回復

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 Table 21, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.1 を改変］

（3） 中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は全コホート合計で 4 例発現し、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、疾患進行の各 1 例）であった。

2.7.6.1.5.4 臨床検査値

（1） 血液学的検査

投与前来院時の血液学的パラメータには、大きなばらつきが認められた。NS-87 の投与前の白血球数及び血小板数と白血病の転帰との間に明らかな相関は認められなかった。コホート 9（101 units/m^2）の寛解導入療法 1 サイクル開始後の白血球数及び血小板数の推移を図 2.7.6.1.5.4-1 に示す。寛解導入療法 1 サイクル開始前の白血球数の平均値は高かった（中央値は上昇せず、患者間のばらつきが大きかった）が、1 サイクル期間中に基準範囲内となった。寛解導入療法 1 サイクル開始前の血小板数の平均値（及び中央値）は低値であったが、1 サイクル期間中に上昇した。

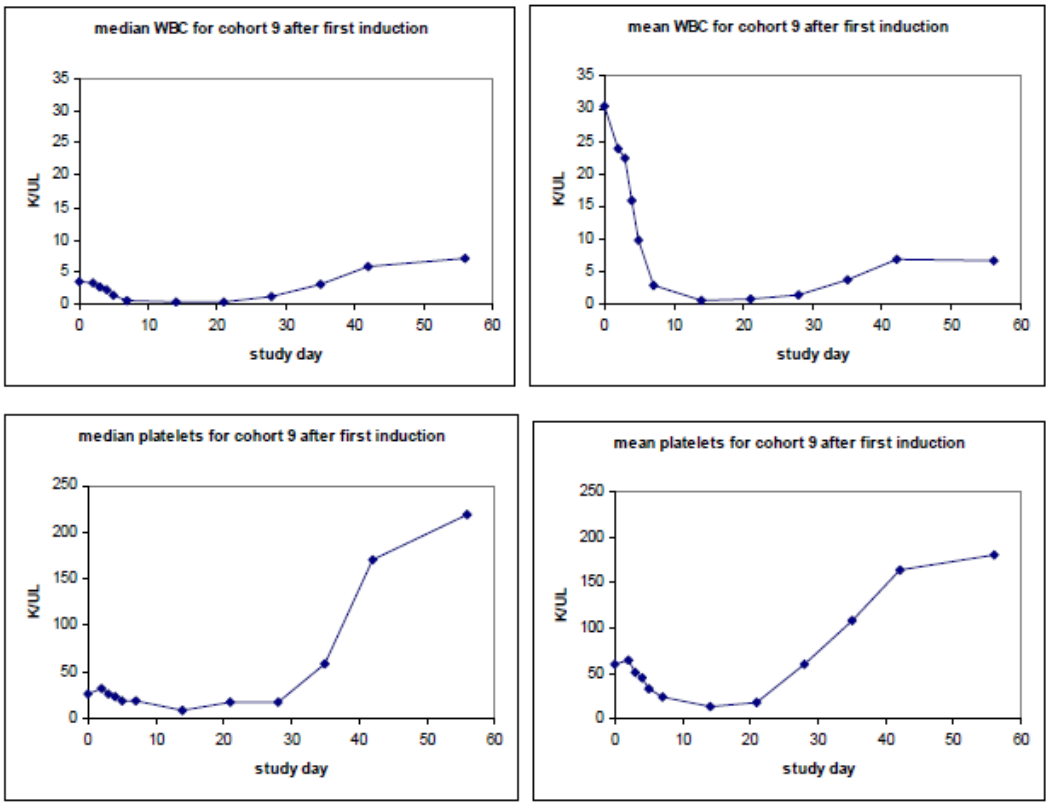


図 2.7.6.1.5.4-1 寛解導入療法 1 サイクル開始後の白血球数及び血小板数の平均値並びに中央値（コホート 9）

［5.3.3.2-1 Figure 6 を引用］

寛解導入療法 1 サイクル後に CR に達成した AML 患者は 10 例であった。この 10 例のうち、好中球数の回復（＞1500/μL）が 28 日目までに 1 例、35 日目までに 6 例で認められた。また、血小板数の回復（＞150×10^3/μL）は、35 日目までに 3 例、42 日目までに 2 例で認められた。

CR が得られた 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。

（2） 血液生化学的検査

血液生化学的検査項目に、治験薬との因果関係ありと判定され、5 例以上に認められた異常変動はなかった。2 例に重篤な有害事象が認められ、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。その他、原疾患や化学療法、好中球減少症、感染症などに関連する異常変動が認められた。

（3） 血清中銅濃度

NS-87 は銅（グルコン酸塩の形で 0.127 mg Cu/units）を含んでいるため、試験中の血清中銅濃度をモニタリングした。コホート 9（101 units/m^2）の寛解導入療法 1 サイクル開始後の血清中銅濃度の推移を図 2.7.6.1.5.4-2 に示す。

NS-87 を 101 units/m^2 3 回投与した後の血清中銅濃度の中央値及び平均値は、7 日目（最終投与の 2 日後）には基準範囲（60～220 µg/dL）を超えていたが、ほとんどの被験者で 14 日目には基準範囲に戻った。全コホートの全ての被験者の血清中銅濃度は、寛解導入療法 1 サイクル開始後 42 日目には基準範囲値を示した。なお、銅関連の有害事象が認められた被験者はいなかった。

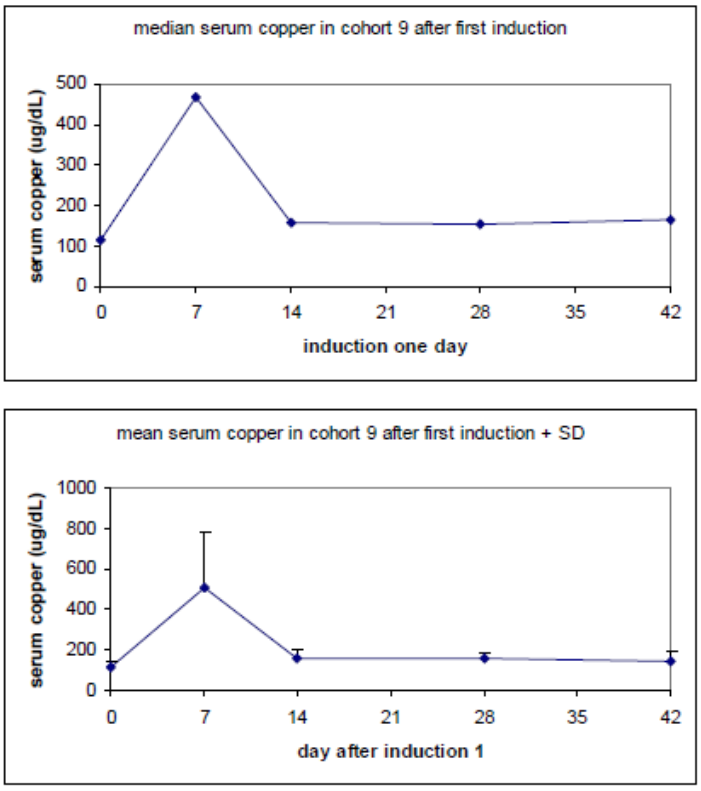


図 2.7.6.1.5.4-2 寛解導入療法 1 サイクル開始後の血清中銅濃度の中央値及び平均値（コホート 9）

［5.3.3.2-1 Figure 10 を引用］

2.7.6.1.5.5 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

（1） バイタルサイン

バイタルサインの臨床的に重要な変化は、有害事象と関連していた。6 例で本試験中のいずれかの時点での心拍数が 130/分を超えたが、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。

（2） 胸部 X 線検査

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。

（3） 心イベント

48 例中 47 例は、心電図検査及び LVEF 評価を NS-87 の投与前に行っていた。24 例の被験者が投与後の評価を実施されておらず、その理由は疾患進行 14 例、その他の理由 10 例であった。

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 例の累積 DNR の投与量は 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による影響の可能性があるが、臨床的に明らかな心筋症を有していたとは考えられなかった。

2.7.6.1.6 結論

本試験での MTD 検討により、第 II 相試験の推奨用量は 100 units/m^2 が適切と考えられた。

本試験で主に発現した有害事象は、骨髄抑制及び感染であり、明らかに治療と関連していた。

突然死や臨床的に重大な薬剤性不整脈の兆候は認められず、本試験で得られた安全性プロファイルは、AraC と DNR の併用療法における事象と一致していた。また、心イベントが認められたが、予期されない有害事象ではなかった。予期されない有害事象として発疹が認められたが、多くが非重篤であった。

NS-87 は、初発及び様々な再発 AML 患者並びに初回寛解導入療法による奏効が認められなかった AML 患者において有効であると考えられた。

2.7.6.1.7　付録

表 2.7.6.1.7-1　NS-87 投与後の総 AraC の血漿中濃度に基づく PK パラメータ

用量 (units/m^2)	PK Interval	被験者数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{48h} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$(hr)	CL (mL·hr/m^2)	V_{ss}(mL/m^2)
3	Day 1	1	6940	216042	28.2	9.45	389
	Day 5	1	3770	112961	31.1	26.6	1161
6	Day 1	1	2230	28680	9.67	202	2676
	Day 5	1	2110	29618	9.54	203	2554
12	Day 1	2	5880 (13.9%)	131450 (73.8%)	17.3 (103.7%)	118 (94.1%)	1630 (7.0%)
	Day 5	2	7890 (54.0%)	192432 (121.7%)	23.3 (126.8%)	240 (121.7%)	1693 (48.8%)
24	Day 1	3	12897 (43.5%)	330179 (33.4%)	38.8 (43.1%)	50.4 (61.7%)	2367 (27.5%)
	Day 5	3	14733 (36.7%)	432519 (50.7%)	31.9 (8.7%)	64 (39.2%)	3267 (35.5%)
32	Day 1	3	16600 (24.1%)	481688 (28.0%)	40.7 (26.9%)	41 (47.4%)	2213 (24.7%)
	Day 5	3	25333 (29.8%)	741802 (26.3%)	35.1 (11.1%)	45 (23.6%)	2364 (27.6%)
43	Day 1	4	19975 (2.8%)	575294 (24.2%)	54.6 (79.4%)	44 (54.5%)	2452 (14.9%)
	Day 5	3	31700 (16.2%)	983820 (43.9%)	35.8 (20.6%)	50.5 (47.2%)	2263 (23.0%)
57	Day 1	3	20267 (13.7%)	601127 (14.3%)	63.6 (83.9%)	46 (50.7%)	3220 (18.1%)
	Day 5	3	33933 (3.0%)	1081929 (8.2%)	37.2 (18.0%)	52.9 (8.3%)	2977 (19.7%)
76	Day 1	3	29133 (35%)	813020 (59.3%)	43.3 (98.9%)	105 (115.7%)	3206 (49.7%)
	Day 5	3	39900 (54.1%)	1101673 (62.3%)	28.4 (30.5%)	111 (93.1%)	4364 (79.4%)
101	Day 1	13	42577 (19.6%)	1158444 (33.2%)	42.5 (62.2%)	62.5 (66.6%)	2739 (27.3%)
	Day 5	13	64608 (36.0%)	1851089 (50.5%)	36.9 (66.4%)	67.3 (45.5%)	2925 (26.9%)
134	Day 1	6	62567 (15%)	1896454 (15.0%)	52.2 (44.6%)	37.1 (42.2%)	2389 (9.6%)
	Day 5	6	89117 (4.8%)	2972656 (13.8%)	46.0 (35.2%)	45.9 (15.9%)	2896 (31.9%)

各値は平均値（変動係数%）

［5.3.3.2-1 PK-report Table ST-151～ST-170 を改変］

表 2.7.6.1.7-2　NS-87 投与後の総 DNR の血漿中濃度に基づく PK パラメータ

用量 (units/m^2)	PK Interval	被験者数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{48h} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$(hr)	CL (mL·hr/m^2)	V_{ss}(mL/m^2)
3	Day 1	1	3300	91470	16.2	12.5	296
	Day 5	1	1060	24035	12.9	54.9	1119
6	Day 1	1	1150	14847	8.69	173	2073
	Day 5	1	1030	15854	8.27	165	1936
12	Day 1	2	2920 (20.8%)	61366 (73.1%)	13.0 (78.8%)	111 (84.1%)	1367 (4.6%)
	Day 5	2	3830 (39.5%)	73999 (109.9%)	14.2 (114.8%)	180 (109.9%)	1260 (39.4%)
24	Day 1	3	6503 (38.1%)	135013 (21.4%)	19.3 (19.3%)	67.2 (27.4%)	1753 (24.0%)
	Day 5	3	6410 (24.6%)	151297 (30.5%)	20.6 (24.6%)	74.2 (27.4%)	2374 (28.3%)
32	Day 1	3	8543 (15.8%)	229618 (16.4%)	17.9 (38.8%)	47.7 (11.4%)	1506 (20.0%)
	Day 5	3	9057 (25.2%)	257151 (35.1%)	20.3 (28.0%)	59.4 (33.8%)	3734 (64.7%)
43	Day 1	4	11248 (20.4%)	287905 (35.8%)	24.2 (43.6%)	58.3 (55.2%)	1639 (14.0%)
	Day 5	3	14833 (27.2%)	395338 (46.3%)	26.7 (58.7%)	58.8 (61.2%)	2437 (42.3%)
57	Day 1	3	14333 (8.7%)	376944 (5.3%)	32.4 (33.7%)	44.3 (26.4%)	1894 (13.6%)
	Day 5	3	17633 (10.5%)	473848 (1.9%)	35.0 (8.2%)	53 (1.9%)	2188 (7.6%)
76	Day 1	3	18200 (33.0%)	446045 (42.7%)	16.8 (43.2%)	79 (65.7%)	1596 (29.1%)
	Day 5	3	20567 (45.0%)	444427 (47.7%)	19 (8.9%)	94.8 (65.4%)	2217 (47.7%)
101	Day 1	13	24831 (18.3%)	552527 (27.6%)	22.1 (31.2%)	68.4 (36.5%)	1912 (21.7%)
	Day 5	13	30185 (20.5%)	666640 (31.4%)	25.2 (46.1%)	72.9 (31.5%)	2269 (25.8%)
134	Day 1	6	37750 (14.5%)	953673 (12.7%)	26.2 (21.6%)	45.8 (15.9%)	1634 (20.2%)
	Day 5	6	44733 (5.8%)	1204275 (17.3%)	37.0 (31.5%)	50.2 (17.1%)	2205 (16.5%)

各値は平均値（変動係数%）

［5.3.3.2-1　PK-report TableST-171～ST-190 を改変］

表 2.7.6.1.7-3　Grade 3 以上の Grade 別有害事象（コホートごと）

MedDRA ver.11.0 SOC/PT	コホート 1-4 （N=8）			コホート 5-8 （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)		
CTCAE Grade	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5
	n	n	n	n	n	n	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発現例数(%)							17 (85.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	6 (100.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	38 (79.2)	11 (22.9)	15 (31.3)
血液およびリンパ系障害							9 (45.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	0	23 (47.9)	8 (16.7)	1 (2.1)
貧血	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.2)	1 (2.1)	0
発熱性好中球減少症	3	0	0	3	0	0	8 (40.0)	2 (10.0)	0	4 (66.7)	0	0	18 (37.5)	2 (4.2)	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
好中球減少症	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	2 (4.2)	0
血小板減少症	0	0	0	1	3	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	1 (16.7)	0	2 (4.2)	5 (10.4)	1 (2.1)
心臓障害							2 (10.0)	0	0	2 (33.3)	0	0	5 (10.4)	1 (2.1)	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (4.2)	0	0
心肺停止	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
頻脈	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
胃腸障害							1 (5.0)	0	2 (10.0)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	5 (10.4)	0	3 (6.3)
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	0
胃腸出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.1)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)
全身障害および投与局所様態							2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (50.0)	0	0	7 (14.6)	1 (2.1)	2 (4.2)
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (4.2)	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
粘膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
発熱	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	4 (8.3)	0	0
疾患進行	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	2 (4.2)
肝胆道系障害							1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0

表 2.7.6.1.7-3　Grade 3 以上の Grade 別有害事象（コホートごと）（続き）

MedDRA ver.11.0　SOC/PT	コホート 1-4 (N=8)			コホート 5-8 (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)		
CTCAE Grade	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5
	n	n	n	n	n	n	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症および寄生虫症							14 (70.0)	0	2 (10.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	20 (41.7)	1 (2.1)	4 (8.3)
菌血症	1	0	0	1	0	0	8 (40.0)	0	1 (5.0)	2 (33.3)	0	0	12 (25.0)	0	1 (2.1)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
クロストリジウム感染	1	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	3 (6.3)	0	0
腸球菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (4.2)	0	0
口唇ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
肺炎	1	0	1	1	0	0	8 (40.0)	0	0	0	0	0	10 (20.8)	0	1 (2.1)
敗血症	0	0	0	0	0	0	4 (20.0)	0	1 (5.0)	0	0	0	4 (8.3)	0	1 (2.1)
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0
副鼻腔炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (4.2)	0	0
感染	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症							1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
治療薬毒性	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
臨床検査							2 (10.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	5 (10.4)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
喀痰細菌検出	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
心拍出量低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	0
トロポニン増加	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
代謝および栄養障害							3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	7 (14.6)	4 (8.3)	1 (2.1)
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	0
低カリウム血症	1	1	0	0	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (8.3)	3 (6.3)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
低リン酸血症	0	0	0	1	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	2 (33.3)	0	0	4 (8.3)	1 (2.1)	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0

表 2.7.6.1.7-3　Grade 3 以上の Grade 別有害事象（コホートごと）（続き）

MedDRA ver.11.0　SOC/PT	コホート 1-4 (N=8)			コホート 5-8 (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)		
CTCAE Grade	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5
	n	n	n	n	n	n	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
筋骨格系および結合組織障害							2 (10.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	3 (6.3)	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	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）							0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
悪性新生物進行	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
神経系障害							2 (10.0)	0	2 (10.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	4 (8.3)	1 (2.1)	3 (6.3)
失語症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0
痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	0
脳症	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (4.2)	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	2 (4.2)
てんかん重積状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
精神障害							1 (5.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (4.2)	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (4.2)	0	0
腎および尿路障害							1 (5.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.2)	1 (2.1)	0
腎不全	0	0	0	1	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.2)	1 (2.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害							3 (15.0)	0	1 (5.0)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	7 (14.6)	1 (2.1)	3 (6.3)
誤嚥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0	0
咳嗽	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
呼吸困難	0	1	0	1	0	0	2 (10.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	4 (8.3)	1 (2.1)	0
鼻出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
低酸素症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (4.2)	0	0
呼吸不全	0	0	1	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)	0	3 (6.3)
皮膚および皮下組織障害							2 (10.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	4 (8.3)	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0
発疹	0	0	0	1	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	3 (6.3)	0	0

表 2.7.6.1.7-3　Grade 3 以上の Grade 別有害事象（コホートごと）（続き）

MedDRA ver.11.0　SOC/PT	コホート 1-4 （N=8）			コホート 5-8 （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)		
CTCAE Grade	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5
	n	n	n	n	n	n	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血管障害							0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)	0

［5.3.3.2-1 Table 23, Table 14.3.1.6 を改変］

2.7.6.2 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）

2.7.6.2.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1 試験方法

試験の標題：A phase 1 trial to evaluate the potential impact of renal impairment on the pharmacokinetics and safety of CPX-351 (daunorubicin and cytarabine) liposome for injection treatment in adult patients with hematologic malignancies.
試験番号：CPX351-102
試験実施施設：10 施設（米国 9 施設、カナダ 1 施設）
試験期間： 2018 年 11 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日） 2021 年 5 月 26 日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 I 相
公表論文：なし
目的： 主目的 NS-87 の薬物動態（PK）に対する中等度及び重度の腎機能障害の潜在的影響を評価する。 副次目的 ・NS-87 の有効成分［総シタラビン（AraC）及び総ダウノルビシン（DNR）］並びにそれぞれの代謝物［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 PK パラメータに対する中等度及び重度の腎機能障害の潜在的影響を評価する。 ・中等度及び重度の腎機能障害が安全性パラメータに及ぼす潜在的影響を評価する。
試験デザイン：非盲検、非ランダム化
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　18～24 例（各コホートで 6～8 例） PK 解析対象例数　21 例（コホート 1：7 例、コホート 2：8 例、コホート 3：6 例） 安全性解析対象例数　21 例（コホート 1：7 例、コホート 2：8 例、コホート 3：6 例） 被験者数の設定根拠： 目標例数は検出力の計算に基づいていない。
診断及び主要な組み入れ基準： 【選択基準】 以下の基準を満たす患者を適格とした。 (1) 同意文書の内容を理解でき、自分の意思で署名ができる患者 (2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の男女 (3) 未治療及び初回治療後再発又は難治性の造血器腫瘍患者［急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）及び骨髄異形成症候群（MDS）を含むが限定しない］ (4) クレアチニンクリアランス（CrCL）を用いた分類により、腎機能が正常な患者、並びに中等度又は重度の腎機能障害を有する患者 コホート 1：CrCL が≧90 mL/min（腎機能正常） コホート 2：CrCL が 30～59 mL/min（中等度腎機能障害） コホート 3：CrCL が＜30 mL/min（重度腎機能障害）

(5) スクリーニング時に妊娠検査陰性の女性患者及び男性パートナーは、全試験期間及び最終投与 6 ヵ月後まで医学的に許容される避妊法を使用することに同意すること
(6) 男性患者は最終投与 6 ヵ月後まで精子提供を控えなければならず、全試験期間及び最終投与 6 ヵ月後まで適切な避妊法を使用することに同意すること
(7) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status：0～2
(8) 臨床検査値が以下を満たす
・ジルベール症候群患者の血清総ビリルビン＜2.0 mg/dL の場合は、メディカルモニターによる再検討が必要
・血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）＜3×正常値上限（疾患との関連で肝酵素が上昇している場合には ALT 及び AST が高値であっても登録を考慮してよい）
・心エコー検査又は multiple gated acquisition scan（MUGA スキャン）で
心駆出率≧50%

【除外基準】
以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。
(1) 治験薬投与開始前 1 ヵ月以内に NS-87 による治療を受けた患者
(2) 新規の急性前骨髄球性白血病［t(15;17)］又は予後良好な染色体異常［t(8;21)、inv(16)］を有することが登録時に判明している患者（再発患者は登録可能）
(3) 活動性（コントロール不良、転移性）の重複癌を有している患者
(4) 疾患の急速な進行に対して、治験薬投与開始後にヒドロキシウレアの使用を予定している患者
（ヒドロキシウレア投与は治験薬投与開始前まで可能とした）
(5) アントラサイクリン系薬剤の累積曝露量（DNR 換算）＞500 mg/m^2 の患者
(6) 同意取得が不可能な重篤な全身症状、臨床検査値異常又は精神疾患を有する患者
(7) 原因を問わない心筋障害（心筋症、虚血性心疾患、重大な弁膜機能不全、高血圧性心疾患、うっ血性心不全など）により NYHA 分類クラス III 又は IV の心障害を有する患者
(8) 活動性又はコントロール不良な感染症を有する患者。感染症治療（抗生剤、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の投与）中の患者は、72 時間以上発熱がなく、血行動態が安定していれば組み入れ可能とした。
(9) 侵襲性真菌症の所見（血液培養又は組織培養）がある患者（真菌症感染歴のある患者は、その後の培養検査が陰性であれば適格とした）。HIV 患者や B 型肝炎又は C 型肝炎の活動性所見（トランスアミナーゼ上昇を伴う）がある患者
(10) AraC、DNR 又はリポソーム製剤に対する過敏症を有する患者
(11) 妊娠中、授乳中の患者
(12) 治験の組み入れ前 30 日又は半減期の 5 倍に相当する期間（いずれか長い方）以内に他の治験薬又は医療機器の臨床試験に参加した患者
(13) その他、治験参加によりリスクのおそれがある患者
(14) 透析を受けている患者

治験薬：
NS-87：1 バイアル中に NS-87 を 100 units（AraC 100 mg、DNR 44 mg）含有する注射用凍結乾燥製剤

用法・用量：
寛解導入療法 1 サイクル：Day 1、3、5 に 100 units/m^2 を 90 分間点滴静注
寛解導入療法 2 サイクル（治験責任医師の判断により実施）：Day 1、3 に 100 units/m^2 を 90 分間点滴静注
地固め療法（治験責任医師の判断により実施、最大 2 サイクル推奨）：Day 1、3 に 65 units/m^2 を 90 分間点滴静注

なお、重度の腎障害患者では、最初の 3 例で用量制限毒性（DLT）が発現した場合は、独立

モニタリング委員会の提言に従い 2/3（寛解導入療法 65 units/m^2、地固め療法 44 units/m^2）に減量することとした

治療期間：
治療期間は治療サイクル数に依存し 21～224 日であった。追跡期間は最終投与（中止）後 40 日までであった。

前治療及び併用療法：
併用禁止：
・治療期間中に他の抗白血病薬の使用は控える。
併用可能：
・悪心及び嘔吐に対する予防投与は、医療機関の方針及び手順に従い実施可能とした。
・軽度又は中等度の過敏症反応が認められた場合は、NS-87 の注入を中断又は注入速度を遅らせ、以降の投与時に前処置として予防薬を投与することとした。ただし、寛解導入療法 1 サイクルの初回投与時には、過敏症又は注入に伴う反応の前処置としての投薬をしない。
・支持療法や緩和療法（疼痛管理など）は臨床上の必要性に応じて実施可能とした。
・著しい好中球減少時には好中球絶対数（ANC）≧500/μL に回復するまでは感染症に対する抗生物質の予防投与を強く推奨した。
・医療機関の指針及び American Society of Clinical Oncology（米国臨床腫瘍学会）の基準に従い増殖因子の投与は可能とした。
・医療機関の指針に従い輸血療法（赤血球、血小板）は実施可能とした。

評価項目：
薬物動態：
総 AraC、総 DNR、AraU 及びダウノルビシノールの血漿中濃度及び PK パラメータ
AraC、DNR、AraU 及びダウノルビシノールの尿中濃度、尿中排泄量及び尿中排泄率

有効性：
寛解導入療法後の治験責任医師による寛解評価［完全寛解（CR）、血球数の回復が不完全な CR（CRi）、疾患持続（PD）、再発又は評価なし］

安全性：
有害事象発現率、バイタルサイン、心電図、心エコー/MUGA スキャン、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、尿検査）の臨床的に重要な変化を評価

＜DLT の定義＞
非血液学的毒性 DLT とは、寛解導入療法 1 サイクル中に発現した Grade 3 以上の副作用と定義した。ただし、以下は DLT とみなさない。
・悪心又は嘔吐（適切な制吐療法に抵抗性の Grade 3 以上の副作用のみ DLT とする）
・嚥下困難、食道炎、粘膜炎及び/又は嚥下痛（持続期間 7 日超の Grade 3 の副作用又は Grade 4 以上の副作用のみ DLT とする）
・既知の病因の感染による好中球減少症を伴わない Grade 3 以上の下痢又はクロストリジウム・デフィシルによる Grade 3 以上の下痢（病因不明の下痢で Grade 3 以上の副作用のみ DLT とする）
・Grade 3 の体重増加又は減少
・Grade 3 又は 4 の電解質異常が対症療法の有無に関わらず 7 日以内に Grade 2 以下に回復した場合
・持続期間が 7 日以内の Grade 3 の AST 又は ALT 異常
・Grade 3 又は 4 の感染症で、Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少症を併発している場合

血液学的 DLT とは、寛解導入療法 1 サイクルの Day 56 以降に以下の骨髄及び末梢血の検査結果を示す場合と定義した。
・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）
かつ
・末梢血の ANC＜500/μL 及び/又は血小板数＜50000/μL 又は持続的な血小板輸血依存

統計手法：
(1) 解析対象集団
安全性解析対象集団：NS-87 を 1 回以上投与した全登録被験者
PK 解析対象集団：NS-87 を 1 回以上投与し、評価可能な PK データがある被験者
PK 評価可能集団：PK 解析対象集団のうち、主要な PK パラメータ（AUC_{tau}、CL_{tot}、$t_{1/2}$ など）が評価可能な被験者

(2) 薬物動態
PK 解析対象集団の血漿中及び尿中濃度を被験者ごとに一覧表とし、コホート、投与日及び時点ごとに記述統計量を要約した。血漿中 PK パラメータは被験者ごとに一覧表とし、コホートごとに要約した。尿中排泄量は被験者ごとに一覧表とし、コホートごとに要約した。
AraC 及び DNR の PK に対する中等度及び重度の腎機能障害の潜在的影響を評価するため、対数変換した PK パラメータ［AUC_{tau}、CL_{tot}、腎クリアランス（CL_R）及び C_{max}］について線形固定効果モデル分析を用いて検討した。これらの解析より、最小二乗（LS）平均、LS 平均コホート差及び対数尺度のコホート差の 90%信頼区間（CI）を推定した。
さらに、AraC 及び DNR の対数変換した PK パラメータと腎機能［CrCL 又は推算糸球体濾過量（eGFR）］の関係について、コホート横断的に回帰モデルを用いて評価した。

(3) 有効性
寛解導入療法後に治験責任医師により判定された寛解評価を一覧表とした。

(4) 安全性
有害事象は、初回投与開始日から最終投与後 30 日以内に発現又は悪化した事象とし、MedDRA version 21.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類した。有害事象の Grade は、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 4.03 に従い評価した。
臨床検査、バイタルサイン、心電図パラメータ、心機能評価について要約表を作成した。

2.7.6.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.2-1 に示す。

21 例（コホート 1 : 7 例、コホート 2 : 8 例、コホート 3 : 6 例）が試験に登録され、そのうち、コホート 2 の 1 例（12.5%）、コホート 3 の 2 例（33.3%）が、試験を中止した。コホート 2 の中止理由は不明、コホート 3 は有害事象により中止 1 例、不明 1 例であった。NS-87 が投与された 21 例全例を安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び PK 評価可能集団とした。

表 2.7.6.2.2-1 解析対象例数及び被験者の内訳

	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)
	n (%)	n (%)	n (%)
登録集団	7 (100)	8 (100)	6 (100)
安全性解析対象集団	7 (100)	8 (100)	6 (100)
PK 解析対象集団	7 (100)	8 (100)	6 (100)
PK 評価可能集団	7 (100)	8 (100)	6 (100)
治療の完了例	7 (100)	8 (100)	6 (100)
試験の完了例	7 (100)	7 (87.5)	4 (66.7)
試験の中止例	0	1 (12.5)	2 (33.3)
中止理由			
有害事象	0	0	1 (16.7)
不明	0	1 (12.5)	1 (16.7)

［5.3.3.3-1 Table 9.1.2 を引用］

2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-1 に示す。

被験者のほとんどが白人であった。年齢と性別はコホート間でほぼ均衡していた。コホート 3 の患者では、体表面積が小さかった。また、腎機能障害の程度に伴い CrCL 及び eGFR は低下した。原疾患は AML 又は MDS であり、ALL の患者は含まれなかった。

表 2.7.6.2.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	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)
性別 n (%)			
男性	5 (71.4)	6 (75.0)	3 (50.0)
女性	2 (28.6)	2 (25.0)	3 (50.0)
年齢			
平均値（標準偏差）（歳）	67.6 (4.47)	68.8 (5.90)	73.2 (8.86)
中央値（歳）	67.0	69.0	74.0
最小値, 最大値（歳）	62, 76	60, 77	58, 85
18～64 歳 n (%)	1 (14.3)	2 (25.0)	1 (16.7)
65～84 歳 n (%)	6 (85.7)	6 (75.0)	4 (66.7)
85 歳以上 n (%)	0	0	1 (16.7)
人種 n (%)			
白人	7 (100)	6 (75.0)	5 (83.3)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	2 (25.0)	1 (16.7)
体表面積（m^2）[a]			
平均値（標準偏差）	2.27 (0.163)	1.98 (0.204)	1.83 (0.301)
中央値	2.25	2.00	1.80
最小値, 最大値	2.1, 2.5	1.6, 2.2	1.4, 2.3
ECOG PS n (%)			
0	2 (28.6)	0	0
1	2 (28.6)	7 (87.5)	3 (50.0)
2	3 (42.9)	1 (12.5)	3 (50.0)
CrCL（mL/min）			
平均値（標準偏差）	125.89 (28.728)	47.49 (5.790)	23.20 (4.123)
中央値	119.00	46.50	22.80
最小値, 最大値	96.0, 183.0	39.9, 58.0	19.0, 28.6
eGFR（mL/min/1.73 m^2）			
平均値（標準偏差）	85.999 (18.612)	40.230 (8.509)	21.856 (2.211)
中央値	85.504	39.065	22.418
最小値, 最大値	62.838, 121.801	30.481, 51.197	17.943, 24.189
原疾患 n (%)			
AML	5 (71.4)	7 (87.5)	6 (100)
MDS	2 (28.6)	1 (12.5)	0
ALL	0	0	0

a：いずれのコホートも N=6

［5.3.3.3-1 Table 3、Table 9.4.3 を改変］

2.7.6.2.4 薬物動態及び有効性

2.7.6.2.4.1 薬物動態

（1） 総 AraC 及び AraU の血漿中濃度

寛解導入療法 1 サイクルの総 AraC 及び AraU の血漿中濃度の推移図を図 2.7.6.2.4.1-1 及び図 2.7.6.2.4.1-2 に示す。

いずれのコホートにおいても、総 AraC の血漿中濃度は、Day 5 の点滴静注開始から約 2～4 時間後にピークに達した。AraU の血漿中濃度は、Day 5 の点滴静注開始から 8 時間後にピークに達し、216 時間後まで定量可能であった。

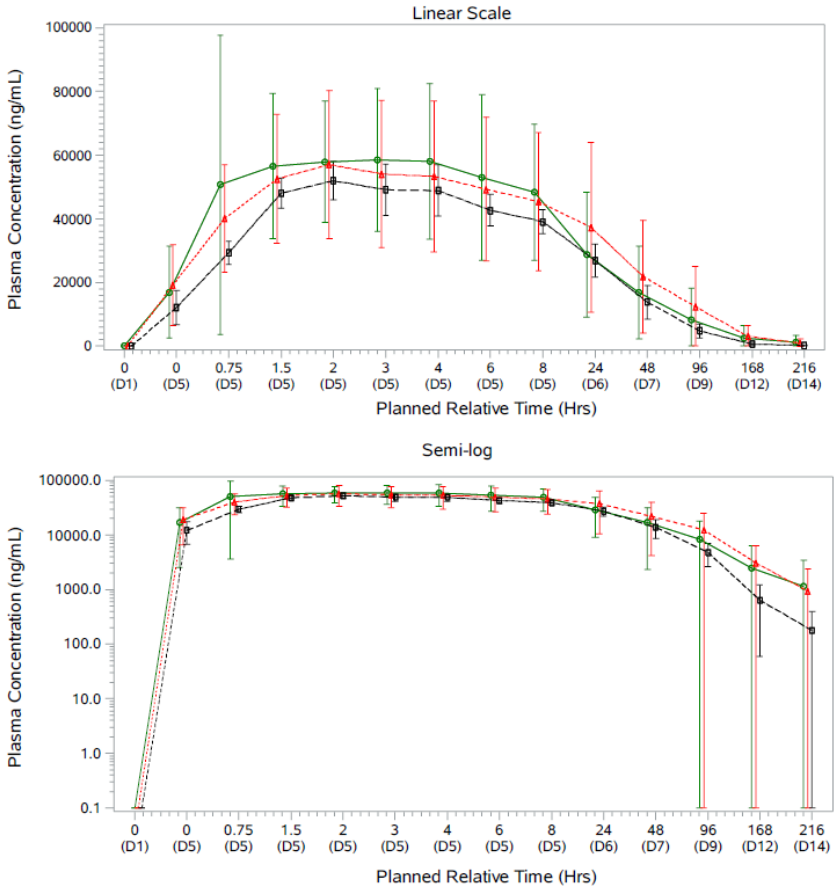


図 2.7.6.2.4.1-1 総 AraC の血漿中濃度推移（PK 解析対象集団）

○：コホート 1（腎機能正常）、△：コホート 2（中等度腎機能障害）、□：コホート 3（重度腎機能障害）
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 を引用］

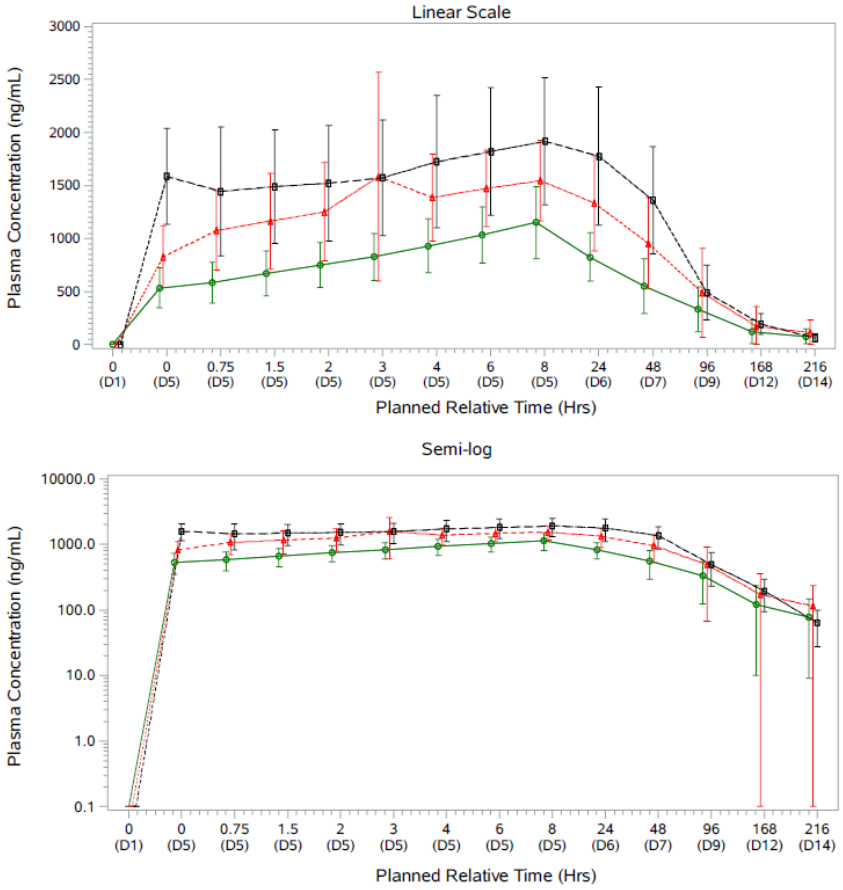


図 2.7.6.2.4.1-2 AraU の血漿中濃度推移（PK 解析対象集団）

○：コホート 1（腎機能正常）、△：コホート 2（中等度腎機能障害）、□：コホート 3（重度腎機能障害）
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 3 を引用］

（2） 総 AraC 及び AraU の PK パラメータ

寛解導入療法 1 サイクル Day 5 の総 AraC 及び AraU の PK パラメータを表 2.7.6.2.4.1-1 に示す。

総 AraC の AUC_{tau} の幾何平均値は、コホート 1 で 1325000 ng·hr/mL、コホート 2 で 1213000 ng·hr/mL、コホート 3 で 1330000 ng·hr/mL、$t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 25.94 時間、24.47 時間、29.46 時間、t_{max} の中央値は、いずれのコホートも 2 時間であった。C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 65740 ng/mL、52330 ng/mL、52120 ng/mL で腎機能障害の影響を受けなかった。CL_{ss} 幾何平均値は、それぞれ 168.1 mL/hr、161.4 mL/hr、135.5 mL/hr であった。

AraU の $AUC_{0\text{-}48hr}$ の幾何平均値は、コホート 1 で 37660 ng·hr/mL、コホート 2 で 57670 ng·hr/mL、コホート 3 で 76700 ng·hr/mL であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 52.75 時間、45.19 時間、44.31 時間であった。t_{max} の中央値はそれぞれ 8 時間、6.76 時間、7.89 時間であり、総 AraC の t_{max} より約 5 時間遅れた。C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 1113 ng/mL、1738 ng/mL、1836 ng/mL で腎機能障害の程度にともない増加した。AraU の曝露量（$AUC_{0\text{-}48hr}$ 及び C_{max}）及び M/P 比（AraU の $AUC_{0\text{-}48hr}$ / 総 AraC の AUC_{tau}）も腎機能障害の程度にともない増加した。

表 2.7.6.2.4.1-1 Day 5 の総 AraC 及び AraU の PK パラメータ（PK 評価可能集団）

		コホート 1（N＝7） （腎機能正常）	コホート 2（N＝8） （中等度腎機能障害）	コホート 3（N＝6） （重度腎機能障害）
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	0.02830 (0.03111 ± 0.01526)	0.04735 (0.1196 ± 0.2455)	0.05739 (0.06198 ± 0.02751)

幾何平均（算術平均 ± 標準偏差）、t_{max}は中央値（最小値, 最大値）
M/P：AraU の $AUC_{0\text{-}48hr}$ / 総 AraC の AUC_{tau}
a：N=5

［5.3.3.3-1 Table 11 を引用］

（3） AraC 及び AraU の尿中排泄

Day 5 投与後 48 時間の間に尿中に排泄された AraC 及び AraU の尿中排泄パラメータを表 2.7.6.2.4.1-2 に示す。

AraC の尿中排泄量（幾何平均値）は、コホート 1 で 2066 µg、コホート 2 で 1524 µg であり、コホート 3 では算出されなかった。AraC の CL_R（幾何平均値）は、コホート 1 で 1.387 mL/hr、コホート 2 で 1.668 mL/hr であり、コホート 3 では算出されなかった。AraC の尿中排泄量及び CL_R はいずれのコホートでも低値であり、腎排泄への寄与は最小限であることが示唆された。

AraU の尿中排泄量（幾何平均値）は、コホート 1 で 121900 µg、コホート 2 で 126700 µg、コホート 3 で 117100 µg であった。AraC 及び AraU の合計排泄量（幾何平均値）は、それぞれ 123200 µg、127200 µg、116600 µg、合計排泄率（幾何平均値）は、それぞれ 55.80%、64.98%、63.70%であった。AraU の尿中排泄量、合計排泄量、合計排泄率はコホート間で類似していた。

表 2.7.6.2.4.1-2 AraC 及び AraU の尿中排泄パラメータ（PK 評価可能集団）

	コホート 1（N＝7） （腎機能正常）	コホート 2（N＝8） （中等度腎機能障害）	コホート 3（N＝6） （重度腎機能障害）
AraC			
排泄量（µg）	2066 (1865 ± 2163)[a]	1524 (1203 ± 889.6)	NC (NC)
CL_R（mL/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)
AraC 及び AraU			
合計排泄量（µg）	123200 (124500 ± 19740)	127200 (132800 ± 40080)	116600 (122500 ± 40780)
合計排泄率（%）	55.80 (56.05 ± 5.941)	64.98 (68.04 ± 21.46)	63.70 (67.32 ± 21.63)

幾何平均（算術平均 ± 標準偏差）、NC：not calculated
a：N=6、b：N=6、c：N=5

［5.3.3.3-1 Table 12 を引用］

（4） 総 DNR 及びダウノルビシノールの血漿中濃度

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の推移図を図 2.7.6.2.4.1-3 及び図 2.7.6.2.4.1-4 に示す。

いずれのコホートにおいても、総 DNR の血漿中濃度は、Day 5 の点滴静注開始から約 2 時間後にピークに達した。ダウノルビシノールの血漿中濃度は、Day 5 の点滴静注開始から約 48 時間後にピークに達し、216 時間後まで定量可能であった。

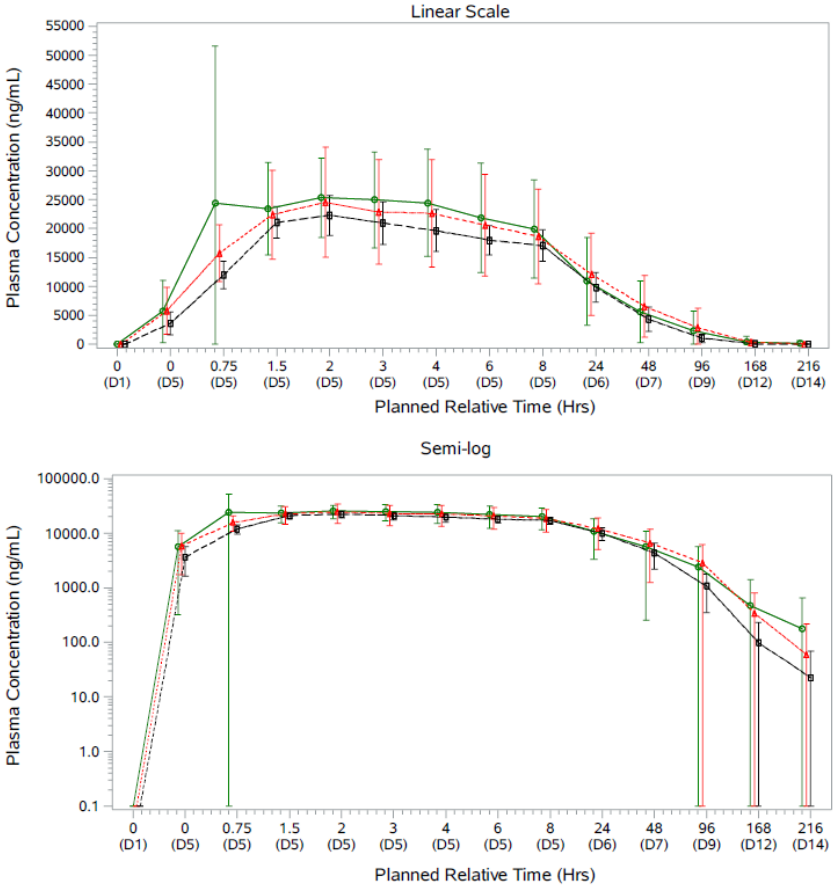


図 2.7.6.2.4.1-3 DNR の血漿中濃度推移（PK 解析対象集団）

○：コホート 1（腎機能正常）、△：コホート 2（中等度腎機能障害）、□：コホート 3（重度腎機能障害）
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 を引用］

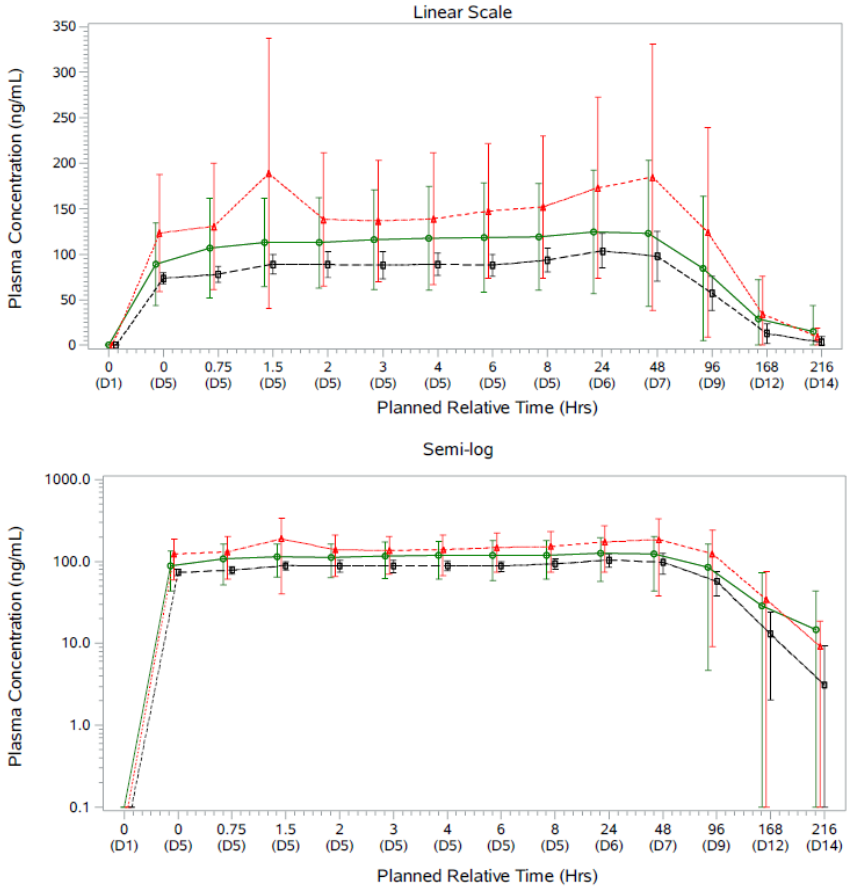


図 2.7.6.2.4.1-4 ダウノルビシノールの血漿中濃度推移（PK 解析対象集団）

○：コホート 1（腎機能正常）、△：コホート 2（中等度腎機能障害）、□：コホート 3（重度腎機能障害）
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 5 を引用］

（5） 総 DNR 及びダウノルビシノールの PK パラメータ

寛解導入療法 1 サイクル Day 5 の総 DNR 及びダウノルビシノールの PK パラメータを表 2.7.6.2.4.1-3 に示す。

総 DNR の AUC_{tau} の幾何平均値は、コホート 1 で 524100 ng·hr/mL、コホート 2 で 495000 ng·hr/mL、コホート 3 で 508600 ng·hr/mL であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 17.40 時間、19.44 時間、21.41 時間、t_{max} の中央値はいずれのコホートも 2 時間であった。C_{max} は腎機能障害の影響を受けず、それぞれ 29900 ng/mL、23180 ng/mL、22290 ng/mL であった。CL_{ss} 幾何平均値は、それぞれ 189.3 mL/hr、173.8 mL/hr、156.1 mL/hr であった。

ダウノルビシノールの $AUC_{0\text{-}48hr}$ の幾何平均値は、コホート 1 で 5063 ng·hr/mL、コホート 2 で 6634 ng·hr/mL、コホート 3 で 4683 ng·hr/mL であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 44.26 時間、36.90 時間、43.95 時間であった。t_{max} の中央値はそれぞれ 4.13 時間、16.90 時間、24.05 時間であり、コホート間で大きなばらつきが認められた。C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 121.0 ng/mL、197.7 ng/mL、106.5 ng/mL であった。M/P 比（ダウノルビシノールの $AUC_{0\text{-}48hr}$ / 総 DNR の AUC_{tau}）は、いずれのコホートも同程度であった。

表 2.7.6.2.4.1-3 Day 5 の総 DNR 及びダウノルビシノールの PK パラメータ
（PK 評価可能集団）

		コホート 1（N＝7） （腎機能正常）	コホート 2（N＝8） （中等度腎機能障害）	コホート 3（N＝6） （重度腎機能障害）
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)[a]	43.95 (44.92 ± 11.0)[b]
	M/P 比	0.009624 (0.009727 ± 0.001572)	0.01337 (0.01531 ± 0.008372)	0.009178 (0.009287 ± 0.001608)

幾何平均（算術平均 ± 標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）
M/P 比：ダウノルビシノールの $AUC_{0\text{-}48hr}$ / 総 DNR の AUC_{tau}
a：N=7、b：N=5

［5.3.3.3-1 Table 13 を引用］

（6） DNR 及びダウノルビシノールの尿中排泄

Day 5 投与後 48 時間の間に尿中に排泄された DNR 及びダウノルビシノールの尿中排泄パラメータを表 2.7.6.2.4.1-4 に示す。

DNR 尿中排泄量（幾何平均値）は、コホート 1 で 2481 µg、コホート 2 で 1314 µg、コホート 3 で 718.8 µg、DNR の CL_R（幾何平均値）は、それぞれ 4.810 mL/hr、2.653 mL/hr、1.381 mL/hr であった。DNR 尿中排泄量及び CL_R はいずれのコホートでも低値であり、腎排泄への寄与は最小限であることが示唆された。

ダウノルビシノールの尿中排泄量（幾何平均値）は、コホート 1 で 5944 µg、コホート 2 で 3570 µg、コホート 3 で 1586 µg であった。DNR 及びダウノルビシノールの合計排泄量（幾何平均値）は、それぞれ 8432 µg、4937 µg、2332 µg であった。合計排泄率（幾何平均値）は、それぞれ 8.469%、5.733%、2.893%と、いずれのコホートも 9%未満であり、腎排泄の寄与が低いことが示唆された。重度の腎機能障害は合計排泄率の約 5.6%減少に寄与しただけであった。

表 2.7.6.2.4.1-4 DNR 及びダウノルビシノールの尿中排泄パラメータ（PK 評価可能集団）

	コホート 1（N＝7） （腎機能正常）	コホート 2（N＝8） （中等度腎機能障害）	コホート 3（N＝6） （重度腎機能障害）
DNR			
排泄量（µg）	2481 (2567 ± 675.9)	1314 (1345 ± 309.1)	718.8 (899.6 ± 654.0)
CL_R（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)
DNR 及びダウノルビシノール			
合計排泄量（µg）	8432 (8563 ± 1594) [a]	4937 (5265 ± 2035)	2332 (2654 ± 1497)[b]
合計排泄率（%）	8.469 (8.577 ± 1.458) [a]	5.733 (6.053 ± 2.027)	2.893 (3.242 ±1.737)[b]

幾何平均（算術平均 ± 標準偏差）
a：N=6、b：N=5

［5.3.3.3-1 Table 14 を引用］

（7） 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、コホート 3 における総 DNR に対する総 AraC のモル比の平均値は、それぞれ 5.509、5.505、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 に維持された。

（8） PK パラメータに対する腎機能障害の影響

AraC 及び DNR の対数変換 PK パラメータ AUC_{tau} 及び C_{max} について、コホートごとの線形固定効果モデル分析によって検討した結果を表 2.7.6.2.4.1-5 に示す。

AraC の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、腎機能正常患者と比較して重度腎機能障害患者で、また腎機能正常患者と比較して中等度腎機能障害患者で同程度であった。解析の結果から、AraC の AUC_{tau} の幾何平均値（推定値）は、腎機能正常患者と比較して重度の腎機能障害患者で 0.38%高く、中等度腎機能障害患者で約 8%低く、C_{max} の幾何平均値（推定値）は、腎機能正常患者と比較して重度腎機能障害患者で約 21%、中等度腎機能障害患者で約 20%低かった。これらの差は AUC_{tau} 及び C_{max} の変動の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられた。

DNR の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、腎機能正常患者と比較して重度腎機能障害患者で、また腎機能正常患者と比較して中等度腎機能障害患者で同程度であった。解析の結果から、DNR の AUC_{tau} の幾何平均値の推定値は、腎機能正常患者と比較して重度腎機能障害患者で約 3%、中等度腎機能障害患者で約 6%低く、C_{max} の幾何平均値の推定値は、腎機能正常患者と比較して重度腎機能障害患者で約 25%、中等度腎機能障害患者で約 22%低かった。これらの差は AUC_{tau} 及び C_{max} の変動の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.7.6.2.4.1-5 腎機能障害患者と正常腎機能患者の PK パラメータの比較（PK 評価可能集団）

化合物	PK パラメータ	パラメータ比（%） 腎障害患者／正常腎機能患者		
比較対象		推定値	90%信頼区間	変動係数%
AraC				
コホート 3（重度腎機能障害）／	AUC_{tau}	100.38	(45.24, 222.74)	98.9
コホート 1（腎機能正常）	C_{max}	79.28	(49.83, 126.13)	51.1
コホート 2（中等度腎機能障害）	AUC_{tau}	91.56	(43.62, 192.18)	98.9
／コホート 1（腎機能正常）	C_{max}	79.60	(51.68, 122.60)	51.1
DNR				
コホート 3（重度腎機能障害）／	AUC_{tau}	97.04	(51.35, 183.40)	73.9
コホート 1（腎機能正常）	C_{max}	74.54	(48.88, 113.65)	45.9
コホート 2（中等度腎機能障害）	AUC_{tau}	94.44	(52.24, 170.73)	73.9
／コホート 1（腎機能正常）	C_{max}	77.53	(52.36, 114.78)	45.9

SAS の PROC MIXED を用いて、対数変換した AUC_{tau}、C_{max} についてコホートごとの線形固定効果モデル分析によって検討した。

［5.3.3.3-1 Table 15 を引用］

さらに、AraC 及び DNR の対数変換 PK パラメータ（AUC_{tau}、CL_{ss}、CL_R 及び C_{max}）と CrCL 又は eGFR を指標とした腎機能の回帰分析を実施した。AraC 及び DNR の対数変換 PK パラメータと CrCL の回帰分析では、いずれの傾きの P 値も統計学的に有意ではなかった。eGFR についても同様であった。なお、感度分析として対数変換前の PK パラメータを用いた場合も同様の結果が得られた。

2.7.6.2.4.2 有効性

治験責任医師が評価した寛解導入療法後の寛解評価を表 2.7.6.2.4.2-1 に示す。

コホート全体で、6 例が CR、5 例が CRi に到達した。

表 2.7.6.2.4.2-1 寛解率（安全性解析対象集団）

	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)
CR	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (50.0)
CRi	2 (28.6)	3 (37.5)	0
PD	3 (42.9)	2 (25.0)	2 (33.3)
再発	0	0	0
評価なし	0	2 (25.0)	1 (16.7)

［5.3.3.3-1 Table 5 を引用］

2.7.6.2.5 安全性

2.7.6.2.5.1 治験薬の投与量

安全性解析対象集団 21 例の全例に寛解導入療法 1 サイクルとして NS-87 100 units/m^2 が Day 1、3 及び 5 に点滴静注された。その累積投与量平均値は、コホート間で同程度であった（表 2.7.6.2.5.1-1）。寛解導入療法 2 サイクルを投与した患者はいなかった。地固め療法としては、1 サイクルごとに NS-87 65 units/m^2 が Day 1 及び 3 に点滴静注され、コホート 1 の 1 例で 1 サイクル、コホート 3 の 1 例で 3 サイクル投与された。コホート 3（重度の腎機能障害患者）においても、減量は行われなかった。

表 2.7.6.2.5.1-1 投与例数及び曝露量（安全性解析対象集団）

	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)
寛解導入療法 1 サイクル n(%)	7 (100)	8 (100)	6 (100)
寛解導入療法 2 サイクル n(%)	0	0	0
地固め療法 1 サイクル n(%)	1 (14.3)	0	1 (16.7)
地固め療法 2 サイクル n(%)	0	0	1 (16.7)
地固め療法 3 サイクル n(%)	0	0	1 (16.7)
寛解導入療法 1 サイクル N	7	8	6
DNR 累積投与量（mg）			
平均値（標準偏差）	298.37 (20.310)	259.58 (24.961)	240.75 (39.758)
中央値	302.00	264.00	235.80
最小値, 最大値	271.6, 324	213.9, 291.6	186, 303
AraC 累積投与量（mg）			
平均値（標準偏差）	573.29 (198.345)	589.50 (56.853)	548.00 (90.313)
中央値	663.00	600.00	535.50
最小値, 最大値	276, 735	486, 663	423, 690
地固め療法 1 サイクル N	1	0	1
DNR 累積投与量（mg）	140.00		102.60
AraC 累積投与量（mg）	312.00		232.00
地固め療法 2 サイクル N	0	0	1
DNR 累積投与量（mg）			100.00
AraC 累積投与量（mg）			224.00
地固め療法 3 サイクル N	0	0	1
DNR 累積投与量（mg）			101.40
AraC 累積投与量（mg）			230.00

［5.3.3.3-1 Table 9.1.4 を引用］

2.7.6.2.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象発現率の要約を表 2.7.6.2.5.2-1 に示す。

いずれのコホートにおいても、試験期間中に全例で有害事象が認められ、副作用発現率は、コホート 1、コホート 2 及びコホート 3 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、いずれのコホートも全例で 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コホート 1 で 14.3%（1/7 例）、コホート 2 で 25.0%（2/8 例）認められ、重篤な有害事象は、コホート 1、コホート 2 及びコホート 3 で、それぞれ 42.9%（3/7 例）、37.5%（3/8 例）及び 33.3%（2/6 例）認められた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.5.2-1 有害事象発現率の要約

	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 1 の有害事象	0	0	0
Grade 2 の有害事象	0	0	0
Grade 3 の有害事象	1 (14.3)	4 (50.0)	2 (33.3)
Grade 4 の有害事象	5 (71.4)	2 (25.0)	4 (66.7)
Grade 5 の有害事象	1 (14.3)	2 (25.0)	0
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

因果関係は「関連あり」及び「関連なし」で判定した。
Grade は CTCAE ver.4.03 を用い、Grade 1（軽度の有害事象）、Grade 2（中等度の有害事象）、Grade 3（高度又は医学的に問題があるが生命を脅かさない有害事象）、Grade 4（生命を脅かす有害事象）、Grade 5（有害事象による死亡）とした。同一被験者で複数の Grade がある場合は、最大 Grade で集計した。

［5.3.3.3-1 Table 6、Table 9.3.1.7 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

発現した全ての有害事象を表 2.7.6.2.5.2-2 に示す。

いずれかのコホートで 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、貧血、疲労、白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、頭痛、低カリウム血症、低カルシウム血症、高血圧であった。コホート 3（重度腎機能障害）の発熱性好中球減少症の発現率 16.7%は、コホート 1（腎機能正常）71.4%及びコホート 2（中等度腎機能障害）75.0%よりも低かった。その他にコホート間で大きな違いはなかった。

いずれかのコホートで 50%以上発現した副作用は、発熱性好中球減少症（コホート 1：57.1%、コホート 2：62.5%、コホート 3：0%）、悪心（42.9%、62.5%、33.3%）、疲労（14.3%、50.0%、0%）、リンパ球減少症（28.6%、25.0%、50.0%）であった。

表 2.7.6.2.5.2-2 有害事象及び副作用発現率

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 腎機能障害 (N=8)	コホート 3 重度 腎機能障害 (N=6)	コホート 1 腎機能正常 (N=7)	コホート 2 中等度 腎機能障害 (N=8)	コホート 3 重度 腎機能障害 (N=6)
発現例数	7 (100)	8 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (87.5)	4 (66.7)
血液およびリンパ系障害	7 (100)	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
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	2 (25.0)	2 (33.3)
白血球増加症	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
汎血球減少症	0	1 (12.5)	0	0	0	0
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
末梢性浮腫	3 (42.9)	2 (25.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	0	0
悪寒	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (12.5)	0
発熱	2 (28.6)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
無力症	0	1 (12.5)	2 (33.3)	0	1 (12.5)	0
非心臓性胸痛	0	3 (37.5)	0	0	0	0
疼痛	0	0	2 (33.3)	0	0	0
末梢腫脹	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (14.3)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	1 (14.3)	0	0	0	0	0
胸痛	0	1 (12.5)	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	1 (16.7)	0	0	0
浮腫	0	0	1 (16.7)	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
下痢	1 (14.3)	2 (25.0)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
嘔吐	1 (14.3)	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0
腹痛	0	2 (25.0)	0	0	0	0
口内炎	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
下腹部痛	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
上腹部痛	1 (14.3)	0	0	0	0	0
腹部圧痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0
口内乾燥	0	1 (12.5)	0	0	0	0
消化不良	1 (14.3)	0	0	0	0	0
歯肉障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0
メレナ	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	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
低カリウム血症	3 (42.9)	1 (12.5)	3 (50.0)	0	1 (12.5)	0
低ナトリウム血症	3 (42.9)	2 (25.0)	2 (33.3)	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
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	1 (12.5)	0
低マグネシウム血症	0	2 (25.0)	2 (33.3)	0	1 (12.5)	0
水分過負荷	0	1 (12.5)	2 (33.3)	0	0	0
高マグネシウム血症	0	2 (25.0)	1 (16.7)	0	0	0
低リン酸血症	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
高カリウム血症	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0	0	0

表 2.7.6.2.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（続き）

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 腎機能障害 (N=8)	コホート 3 重度 腎機能障害 (N=6)	コホート 1 腎機能正常 (N=7)	コホート 2 中等度 腎機能障害 (N=8)	コホート 3 重度 腎機能障害 (N=6)
高リン酸塩血症	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0	0	0
呼吸不全	0	1 (12.5)	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)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (28.6)	2 (25.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	2 (25.0)	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	2 (25.0)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	0	0	0	0	0
血中マグネシウム増加	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
血小板数減少	2 (28.6)	0	0	2 (28.6)	0	0
体重増加	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0
血中アルブミン減少	0	1 (12.5)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)	0	0
血中リン減少	0	1 (12.5)	0	0	0	0
呼吸音異常	0	0	1 (16.7)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
好中球数減少	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
トロポニン I 増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0
白血球数減少	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (71.4)	5 (62.5)	3 (50.0)	-	-	-
労作性呼吸困難	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
鼻出血	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
低酸素症	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	0
呼吸困難	1 (14.3)	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0	0
口腔咽頭痛	2 (28.6)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0	0	0
呼吸窮迫	1 (14.3)	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0	0
急性呼吸不全	0	1 (12.5)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (16.7)	0	0	0
しゃっくり	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
鼻閉	0	1 (12.5)	0	0	0	0
器質化肺炎	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)	0	0
胸膜痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0
肺臓炎	0	1 (12.5)	0	0	0	0
肺水腫	0	1 (12.5)	0	0	0	0
喘鳴	0	1 (12.5)	0	0	0	0
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
低血圧	3 (42.9)	0	1 (16.7)	0	0	0
挫傷	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0	0	0
塞栓症	1 (14.3)	0	0	0	0	0
血腫	1 (14.3)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (12.5)	0	0	0	0
血栓症	0	0	1 (16.7)	0	0	0

表 2.7.6.2.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（続き）

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 腎機能障害 (N=8)	コホート 3 重度 腎機能障害 (N=6)	コホート 1 腎機能正常 (N=7)	コホート 2 中等度 腎機能障害 (N=8)	コホート 3 重度 腎機能障害 (N=6)
感染症および寄生虫症	5 (71.4)	4 (50.0)	2 (33.3)	-	-	-
肺炎	1 (14.3)	2 (25.0)	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0
菌血症	1 (14.3)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (16.7)
蜂巣炎	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
大腸菌性菌血症	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)	0	0
毛包炎	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
肛径部膿瘍	0	0	1 (16.7)	0	0	0
麦粒腫	1 (14.3)	0	0	0	0	0
肺感染	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)	0	0
真菌性肺炎	1 (14.3)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (14.3)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (14.3)	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	1 (12.5)	0
脳血管発作	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
失語症	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
注意力障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0
歩行障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (12.5)	0	0	0	0
嗜眠	0	0	1 (16.7)	0	0	0
失神寸前の状態	0	1 (12.5)	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (16.7)	0	0	0
精神障害	2 (28.6)	3 (37.5)	4 (66.7)	-	-	-
不眠症	0	2 (25.0)	2 (33.3)	0	0	0
激越	0	1 (12.5)	2 (33.3)	0	0	0
精神状態変化	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
不安	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0	0	0
譫妄	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0
錯乱状態	0	0	1 (16.7)	0	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (16.7)	0	0	0
易刺激性	0	0	1 (16.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	5 (62.5)	4 (66.7)	-	-	-
斑状丘疹状皮疹	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
寝汗	0	0	1 (16.7)	0	0	0
皮膚疼痛	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (16.7)	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (16.7)	0	0	0
全身性そう痒症	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
紫斑	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
斑状皮疹	0	1 (12.5)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (12.5)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (16.7)	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
頚部痛	2 (28.6)	1 (12.5)	0	0	0	0
四肢痛	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
関節痛	0	1 (12.5)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (14.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.2.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（続き）

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 腎機能障害 (N=8)	コホート 3 重度 腎機能障害 (N=6)	コホート 1 腎機能正常 (N=7)	コホート 2 中等度 腎機能障害 (N=8)	コホート 3 重度 腎機能障害 (N=6)
腎および尿路障害	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (50.0)	-	-	-
血尿	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0
急性腎障害	1 (14.3)	0	0	0	0	0
排尿困難	0	1 (12.5)	0	0	0	0
腎結石症	0	0	1 (16.7)	0	0	0
頻尿	0	1 (12.5)	0	0	0	0
腎臓痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (16.7)	0	0	0
尿閉	0	1 (12.5)	0	0	0	0
心臓障害	2 (28.6)	0	2 (33.3)	-	-	-
徐脈	1 (14.3)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (16.7)
心房細動	0	0	1 (16.7)	0	0	0
心房粗動	1 (14.3)	0	0	0	0	0
心肺停止	1 (14.3)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (14.3)	0	3 (50.0)	-	-	-
霧視	1 (14.3)	0	2 (33.3)	0	0	0
眼乾燥	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0	0	0
眼刺激	0	0	1 (16.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (33.3)	-	-	-
挫傷	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
転倒	0	0	1 (16.7)	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	1 (16.7)	0	0	0
肝胆道系障害	0	2 (25.0)	0	-	-	-
高ビリルビン血症	0	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	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）	0	1 (12.5)	1 (16.7)	-	-	-
基底細胞癌	0	0	1 (16.7)	0	0	0
皮膚白血病	0	1 (12.5)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (14.3)	0	0	-	-	-
耳不快感	1 (14.3)	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	1 (12.5)	0	-	-	-
副腎機能不全	0	1 (12.5)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (14.3)	0	0	-	-	-
乳房腫瘤	1 (14.3)	0	0	0	0	0

SOC ごとの副作用発現率は集計されていない。

［5.3.3.3-1 Table 9.3.1.2, Table 9.3.1.8 を改変］

Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.2.5.2-3 に示す。

いずれかのコホートで 50%以上発現した Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症、貧血、白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、高血糖及び高血圧であった。

表 2.7.6.2.5.2-3 Grade 3 以上の有害事象発現率

MedDRA ver.21.0 SOC PT	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)
発現例数	7 (100)	8 (100)	6 (100)
血液およびリンパ系障害	6 (85.7)	7 (87.5)	3 (50.0)
発熱性好中球減少症	4 (57.1)	5 (62.5)	0
白血球減少症	3 (42.9)	2 (25.0)	3 (50.0)
リンパ球減少症	2 (28.6)	2 (25.0)	3 (50.0)
貧血	4 (57.1)	1 (12.5)	1 (16.7)
血小板減少症	2 (28.6)	2 (25.0)	2 (33.3)
好中球減少症	0	2 (25.0)	3 (50.0)
白血球増加症	1 (14.3)	1 (12.5)	0
汎血球減少症	0	1 (12.5)	0
代謝および栄養障害	4 (57.1)	2 (25.0)	3 (50.0)
高血糖	1 (14.3)	0	3 (50.0)
低カリウム血症	1 (14.3)	1 (12.5)	0
低ナトリウム血症	1 (14.3)	0	0
低リン酸血症	1 (14.3)	0	0
呼吸不全	0	1 (12.5)	0
感染症および寄生虫症	4 (57.1)	2 (25.0)	1 (16.7)
肺炎	1 (14.3)	2 (25.0)	0
菌血症	0	0	1 (16.7)
肺感染	1 (14.3)	0	0
真菌性肺炎	1 (14.3)	0	0
尿路感染	1 (14.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (42.9)	2 (25.0)	1 (16.7)
鼻出血	1 (14.3)	1 (12.5)	0
低酸素症	1 (14.3)	0	1 (16.7)
急性呼吸不全	0	1 (12.5)	0
労作性呼吸困難	0	1 (12.5)	0
器質化肺炎	1 (14.3)	0	0
胸膜痛	0	0	1 (16.7)
呼吸窮迫	0	1 (12.5)	0
喘鳴	0	1 (12.5)	0
血管障害	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (50.0)
高血圧	2 (28.6)	0	3 (50.0)
低血圧	1 (14.3)	0	0
起立性低血圧	0	1 (12.5)	0
臨床検査	3 (42.9)	0	1 (16.7)
血小板数減少	2 (28.6)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (14.3)	0	0
血中マグネシウム増加	0	0	1 (16.7)
好中球数減少	0	0	1 (16.7)
白血球数減少	0	0	1 (16.7)
心臓障害	1 (14.3)	0	1 (16.7)
心房細動	0	0	1 (16.7)
心肺停止	1 (14.3)	0	0
胃腸障害	0	2 (25.0)	0
腹痛	0	1 (12.5)	0
メレナ	0	1 (12.5)	0
精神障害	0	1 (12.5)	1 (16.7)
精神状態変化	0	1 (12.5)	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (12.5)	0
背部痛	0	1 (12.5)	0
頚部痛	0	1 (12.5)	0

表 2.7.6.2.5.2-3 Grade 3 以上の有害事象発現率（続き）

MedDRA ver.21.0 SOC PT	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)
神経系障害	0	1 (12.5)	0
脳血管発作	0	1 (12.5)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (16.7)
腎結石症	0	0	1 (16.7)

［5.3.3.3-1 Table 9.3.1.9 を引用］

2.7.6.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡の一覧は 5.3.3.3-1 Listing 10.3.1.2、重篤な有害事象一覧は Listing 10.3.1.4、DLT 一覧は Listing 10.3.1.1 に、それぞれの症例ごとの叙述は 5.3.3.3-1 Section 11 に示す。

（1） 死亡

治療期に死亡に至った有害事象が 3 例認められた（表 2.7.6.2.5.3-1）。コホート 1 で肺炎・心肺停止 1 例、コホート 2 で呼吸窮迫 1 例、呼吸不全・脳血管発作 1 例であり、いずれも NS-87 との因果関係は認められなかった。

また、治療期後の試験期間中に 3 例（各コホート 1 例）が死亡した。死亡理由はコホート 1 で疾患の再発/疾患進行 1 例、コホート 2 で原因不明 1 例、コホート 3 で発熱を伴う好中球数減少・敗血症の発現 1 例であった。

表 2.7.6.2.5.3-1 死亡に至った有害事象一覧

コホート	被験者 No.	原疾患	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	終了日 [b]	Grade	因果関係	重篤/非重篤	転帰
1	[redacted]	AML	男	6[redacted]	肺炎	13	22	4	関連なし	重篤	未回復
					心肺停止	22	-	5	関連なし	重篤	死亡
2	[redacted]	AML	女	6[redacted]	呼吸窮迫	5	7	5	関連なし	重篤	死亡
	[redacted]	AML	男	6[redacted]	呼吸不全	6	19	5	関連なし	重篤	死亡
					脳血管発作	19	19	4	関連なし	非重篤	死亡

コホート：1.腎機能正常、2.中等度腎機能障害、3.重度腎機能障害
a：MedDRA ver.21.0 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）

［5.3.3.3-1 Listing 10.1.2, Listing 10.1.4, Listing 10.3.1.2 を改変］

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.2.5.3-2 に、一覧表を表 2.7.6.2.5.3-3 に示す。

いずれかのコホートで 20%以上に発現した重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（コホート 1：28.6%、コホート 2：12.5%、コホート 3：0%）であった。その他に、2 例以上発現した事象はなかった。

表 2.7.6.2.5.3-2 重篤な有害事象発現率

MedDRA ver.21.0 SOC PT	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)
発現例数	3 (42.9)	3 (37.5)	2 (33.3)
血液およびリンパ系障害	2 (28.6)	1 (12.5)	0
発熱性好中球減少症	2 (28.6)	1 (12.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	2 (25.0)	0
急性呼吸不全	0	1 (12.5)	0
器質化肺炎	1 (14.3)	0	0
呼吸窮迫	0	1 (12.5)	0
感染症および寄生虫症	2 (28.6)	0	0
肺炎	1 (14.3)	0	0
菌血症	1 (14.3)	0	0
心臓障害	1 (14.3)	0	0
心肺停止	1 (14.3)	0	0
臨床検査	1 (14.3)	0	0
血小板数減少	1 (14.3)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (12.5)	0
呼吸不全	0	1 (12.5)	0
神経系障害	0	0	1 (16.7)
脳血管発作	0	0	1 (16.7)
精神障害	0	0	1 (16.7)
精神状態変化	0	0	1 (16.7)

［5.3.3.3-1 Table 9.3.1.4 を引用］

表 2.7.6.2.5.3-3 重篤な有害事象一覧

コホート	被験者 No.	原疾患	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	終了日 [b]	Grade	因果関係	治験薬投与	重篤/非重篤	転帰
1	[redacted]	MDS	男	7	発熱性好中球減少症	22	30	3	関連なし	変更なし	重篤	回復
	[redacted]	AML	男	6	肺炎	13	22	4	関連なし	該当なし	重篤	未回復
					心肺停止	22	-	5	関連なし	該当なし	重篤	死亡
	[redacted]	AML	男	6	発熱性好中球減少症	6	37	3	関連あり	該当なし	重篤	回復
					菌血症	6	7	2	関連あり	該当なし	重篤	回復
					血小板数減少	9	63	4	関連あり	該当なし	重篤	回復
					器質化肺炎	14	140	3	関連あり	該当なし	重篤	回復
2	[redacted]	AML	女	6	呼吸窮迫	4	5	4	関連なし	変更なし	重篤	回復
					呼吸窮迫	5	7	5	関連なし	変更なし	重篤	死亡
	[redacted]	AML	男	6	急性呼吸不全	3	-	4	関連なし	変更なし	重篤	未回復
					呼吸不全	6	19	5	関連なし	変更なし	重篤	死亡
	[redacted]	AML	女	6	発熱性好中球減少症	16	19	3	関連あり	変更なし	重篤	回復
3	[redacted]	AML	男	7	精神状態変化	26	59	3	関連なし	変更なし	重篤	回復
	[redacted]	AML	女	8	脳血管発作	5	15	2	関連なし	該当なし	重篤	回復

コホート：1.腎機能正常、2.中等度腎機能障害、3.重度腎機能障害

a：MedDRA ver.21.0 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）

［5.3.3.3-1 Listing 10.1.2, Listing 10.1.4, Listing 10.3.1.4 を改変］

（3） 中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象は認められなかった。

（4） DLT

寛解導入療法 1 サイクル中に認められた DLT は、コホート 1 の Grade 4 の血小板数減少 1 例及び、コホート 2 の Grade 3 の鼻出血 1 例で、コホート 3 では認められなかった（表 2.7.6.2.5.3-4）。

表 2.7.6.2.5.3-4 DLT 一覧

コホート	被験者 No.	原疾患	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	終了日 [b]	Grade	因果関係	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
1	[redacted]	AML	男	6[redacted]	血小板数減少	9	63	4	関連あり	重篤	該当なし	回復
2		AML	男	6[redacted]	鼻出血	10	-	3	関連なし	非重篤	変更なし	未回復

コホート 1：腎機能正常、コホート 2：中等度腎機能障害
a：MedDRA ver.21.0 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）

［5.3.3.3-1 Listing 10.1.2, Listing 10.1.4, Listing 10.3.1.1 を改変］

2.7.6.2.5.4 臨床検査値

血液学的検査では、いずれのコホートにおいても、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。リンパ球数はコホート 1 で Grade 3、コホート 2 及び 3 で Grade 4 への変動が確認された。

生化学検査では、コホート間でパラメータ値の変動傾向は類似していた。投与後に Grade 3 の異常が認められたのは、アルブミンでコホート 2 の 1 例、ビリルビン値でコホート 1 の 1 例、グルコースでコホート 1 の 1 例、リン酸塩でコホート 1 及び 2 の各 1 例、コホート 3 の 2 例であり、いずれのコホートにおいても Grade 4 以上の異常は認められなかった。クレアチニン値は、コホート 2 ではベースライン時に 6 例が Grade 1、2 例が Grade 2、コホート 3 ではベースライン時に 6 例が Grade 2 であったが、いずれも投与後に Grade 3 以上への変動は認められなかった。

2.7.6.2.5.5 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

バイタルサイン、心電図パラメータ、心機能検査では、いずれのコホートにおいても臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.2.6 結論

中等度又は重度の腎機能障害を有する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、コホート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。

AraU 以外の曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）は、腎機能障害により影響を受けなかった。また、対数変換した PK パラメータのコホートごとの線形固定効果モデル分析により、腎機能障害が AraC 及び DNR の曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）に有意な影響を及ぼさないことが示された。

したがって、本試験の結果から、NS-87 は腎機能障害による用量調節を行う必要はないことが示唆された。

2.7.6.3 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）

2.7.6.3.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1-1 試験方法

試験の標題：An open label phase 2 pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of the potential for QTc prolongation following first induction treatment with CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in acute leukemias and MDS patients
試験番号：CLTR0310-206
試験実施施設（実施国）：5 施設（米国）
試験期間： 2014 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験薬投与に至った最初の被験者の同意取得日） 2016 年 1 月 [redacted] 日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 II 相
公表論文：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.[2)]
目的： 主目的 ・NS-87 の寛解導入療法 1 サイクル後の心再分極に対する影響を Fridericia 補正 QT（QTcF）を用いて評価する。 副次目的 ・NS-87 の寛解導入療法 1 サイクル後の心再分極に対する影響を QT/QTc を用いて評価する。 ・NS-87 投与後の血清中銅の薬物動態（PK）を明らかにする。 ・NS-87 投与後のシタラビン（AraC）及びダウノルビシン（DNR）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 PK を明らかにし、これらの血漿中濃度と QTcF 変化との関連を評価する。 ・NS-87 投与後の AraC 及び DNR の血漿中の総濃度並びにリポソーム内包濃度を明らかにする。 ・有効性［完全寛解（CR）及び血球数の回復が不完全な完全寛解（CRi）］及び安全性｛有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）、臨床検査、Day 30 及び Day 60 の死亡率、心臓安全性［心電図（ECG）、心臓関連 AE、左室駆出率（LVEF）変化］｝に関するデータを収集する。 ・NS-87 投与後の AraC 及び DNR 並びに主要代謝物である AraU 及びダウノルビシノールの尿中排泄率を明らかにする。
試験デザイン：オープンラベル、非ランダム化、単群試験
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 24 例 投与例数 26 例 安全性／有効性解析対象例数 26 例 薬物動態／薬力学（PK/PD）解析対象例数 26 例（Group A：13 例、Group B：13 例） ECG 解析対象例数 23 例

被験者数の設定根拠：
ベースラインからの QTcF 変化量の標準偏差を 8 msec、PK 採血時点の 8 つ中 2 つが少なくとも 5 msec の変化を示すと仮定した場合、片側 95%信頼区間上限が 5 msec 未満となる平均変化量を検出可能な被験者数として 24 例と算出された。
また、正式な必要症例数の算出は行っていないが、リポソームに内包された薬物濃度について、総濃度の AUC の変動係数を約 30%と仮定した場合、総濃度及びリポソームに内包薬物濃度の PK 評価可能な被験者数として 10～12 例と考えられた。

診断及び主要な組み入れ基準：
【選択基準】
(1) 同意文書を理解し、自発的に署名可能
(2) 年齢：18～80 歳（同意文書への署名時）
(3) 余命 3 ヵ月以上
(4) 以下の骨髄病理学診断のいずれかに該当する患者
・世界保健機構（WHO）基準により新規診断された初発 AML 患者（急性前骨髄球性白血病又は既知の予後良好な細胞遺伝学的異常を有する患者は除く）
・60 歳未満及び 76～80 歳の新規診断された二次性 AML 患者｛過去に造血器障害［MDS International Prognostic Scoring System（IPSS）スコア≧1.5］や骨髄増殖性疾患の病歴又は非造血器腫瘍に対する細胞傷害性治療歴を有する｝
・再発又は難治性の AML 患者（細胞遺伝学的リスクを問わない）
・再発又は難治性の ALL 患者
・MDS 患者（IPSS スコア≧1.5）
(5) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）スコアが 0-2 の患者
(6) 来院スケジュール及び他の治験実施計画書要件を遵守可能な患者
(7) 以下の臨床検査値を満たす患者
・血清クレアチニン≦2.0 mg/mL
・Child-Pugh 分類による肝機能スコア＜7
・血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）＜正常値上限の 3 倍（肝酵素の上昇が疾患に関連している場合は、メディカルモニターに相談）
(8) LVEF≧50% ［Multiple-gated acquisition scan（MUGA スキャン）又は心エコー検査］
(9) スクリーニング時及びベースラインの QTcF＜470 msec
(10) 寛解期に重複癌を有する患者の場合、スクリーニング時に 6 ヵ月以上細胞傷害性化学療法を実施せずに症状が安定している臨床所見（画像、腫瘍マーカー等）があれば適格と判定
長期の非化学療法治療（例：ホルモン療法）を継続している患者は適格
(11) 不妊であることが証明されていない場合、試験期間中に効果的な避妊を実施できる患者

【除外基準】
(1) CLTR0310-301 試験（NS-87 の第 III 相試験）に参加した又は参加可能な患者
(2) 直接又は薬力学的相互作用として QTc 間隔延長作用が知られている薬剤を使用中の患者
(3) リズム異常を有する患者（心拍数＜50 拍/分の洞性徐脈を除く）
(4) 房室ブロックを有する患者（PR 間隔＞200 msec を伴う 1 度房室ブロックを除く）
(5) 脚ブロック又は QRS 間隔≧120 msec を有する患者
(6) T 波の形態異常（わずかな平低化を除く）を有する患者
(7) 病理学的 U 波を有する患者
(8) 正確な QT 間隔測定を妨げる他の QRS 又は T/U 形態を有する患者
(9) 原因不明の失神、先天性 QT 延長症候群を含むトルサード・ド・ポアントの既往歴又は危険因子、又は QT 延長症候群の家族歴のある患者

(10) New York Heart Association（NYHA）分類の Class III 又は IV に該当する心不全を起こす心筋障害（例 心筋症、虚血性心疾患、重大な心臓弁膜症、高血圧性心疾患及びうっ血性心不全）の既往歴又は兆候のある患者
(11) 急性前骨髄球性白血病［t(15;17)］又は予後良好な細胞遺伝学的異常［t(8;21)、inv(16)］と新規診断された患者
(12) 活動性の中枢神経性白血病と診断されている患者
(13) 試験開始前 1 週間以内に化学療法及び他の治験の抗腫瘍薬を使用した患者（有害事象が回復し、有効性及び安全性評価に影響がない場合は除く。ただし、急速増殖期には試験開始 12 時間前までのヒドロキシウレアの使用は可。骨髄又は幹細胞移植の既往がある場合、最初にメディカルモニターへ相談すること）
(14) 重篤な医学的状態又は同意文書への署名ができない程度の精神疾患の患者
(15) 累積アントラサイクリン投与量が DNR（又は換算）として＞368 mg/m^2 の患者
(16) 活動性及びコントロール不良の感染症患者。ただし、抗生物質、抗真菌剤又は抗ウイルス剤による治療を受けている場合、72 時間以上、発熱がなく血行動態が安定している患者は組み入れ可。白血病又は MDS が発熱の原因と考えられる患者は、感染に関する精密検査が陰性であり、臨床的及び血行動態的に安定している場合、組み入れ可。
(17) 妊婦又は授乳婦

治験薬：
NS-87
1 バイアル中に NS-87 を 100 units（AraC 100 mg、DNR 44 mg）含有する注射用凍結乾燥製剤

用法・用量：
治療期中は、最大 2 サイクルの寛解導入療法と 4 サイクルの地固め療法が実施可能であり、骨髄評価に基づく寛解評価（CR 又は CRi）に応じて治療サイクル数を決定した。

寛解導入療法
1 サイクル：NS-87 100 units/m^2 を Day 1、3、5 に 90 分間点滴静注
2 サイクル：NS-87 100 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注
地固め療法
NS-87 65 units/m^2 を Day 1、3 に 90 分間点滴静注（最大 4 サイクル）

治療期間：
治療期間は治療サイクル数に依存し、追跡期間は治療期終了後 60 日間であった。試験期間は最大 336 日間であった。

前治療及び併用療法：
登録 1 週間前から治療期間中の化学療法及び他の治験薬の使用は禁止された。
施設の基準に従って、悪心、嘔吐及び感染症の予防のための前投与は許容された。また、継続的な支持療法及び緩和ケア（疼痛管理等）の実施、成長因子の投与、輸血は許容された。

評価項目：
(1) 薬力学
・ホルター心電計による 12 誘導心電図［QRS、PR、心拍数（HR）、QT、QTcF、Bazett 補正 QT（QTcB）］

(2) 薬物動態
最初の 13 例を Group A とし、総 AraC、総 DNR 及びそれらの代謝物濃度を評価した。続く 13 例を Group B とし、AraC 及び DNR のフリー体を測定し総濃度と内包された薬物濃度を評価した（図 2.7.6.3.1-1 参照）。
・総 AraC、総 DNR、AraU 及びダウノルビシノールの血漿中濃度並びに PK パラメータ
・AraC 及び DNR の血漿中リポソーム外（フリー体）濃度（Group B のみ）
・血清中銅濃度
・AraC、DNR、AraU 及びダウノルビシノールの尿中濃度並びに尿中排泄率

(3) 有効性
・寛解（CR+CRi、CR）率
＜AML 患者における治療効果の判定基準＞
CR：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外病変なし、
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、髄外病変なし、
好中球数＜1000/μL 又は血小板数＜10×10^4/μL、赤血球輸血非依存

＜ALL 患者における治療効果の判定基準＞
CR：骨髄芽球＜5%、末梢血芽球なし、
髄外病変なし（リンパ節腫脹、脾腫、皮膚/歯肉浸潤/精巣腫瘤/中枢神経浸潤なし）、
好中球数＞1000/μL、血小板数＞10×10^4/μL、4 週間再発なし
CRi：骨髄芽球＜5%、末梢血芽球なし、
髄外病変なし（リンパ節腫脹、脾腫、皮膚/歯肉浸潤/精巣腫瘤/中枢神経浸潤なし）
好中球数＜1000/μL 又は血小板数＜10×10^4/μL

(4) 安全性
・有害事象、副作用、重篤な有害事象
・心毒性（ECG、LVEF）
・臨床検査
・バイタルサイン
・身体検査

統計手法：
(1) 解析対象集団
安全性／有効性の解析対象集団：NS-87 を 1 回以上投与された被験者
PK/PD の解析対象集団：安全性／有効性の解析対象集団のうち PK データが得られた被験者
ECG 解析対象集団 : NS-87 を投与され、少なくとも 1 時点でベースラインと時間を一致させた ECG パラメータの変化量が得られた被験者

(2) 薬力学
各ポイントの心電図は、3 回の測定の平均値を用いた。ベースラインとの比較は同時刻のデータを用いた。変化量は、記述統計量を用いて要約した。両側 90%信頼区間の上限は片側 95%信頼区間の上限と同じである。要約表は、90%の上限下限を示したが、QTcF は信頼区間の上限のみを示した。
質的変数は、カテゴリー数とその割合として示した。得られた全てのデータを解析に用いており、欠測データポイントにおけるその他のデータは除外しなかった。
QTcF のベースラインからの変化量と AraC、DNR、AraU 及びダウノルビシノールの血中濃度との関連を評価するため、全ての PK 及び心電図データについて重回帰分析を実施した。

(3) 薬物動態
血漿中濃度の各値は、時間及び治療ごとにリスト化し、PK パラメータは治療ごとに以下の記述統計量を評価した:N(評価データのある被験者数)、算術平均値、標準偏差、変動係数(CV%)、中央値、最小値、最大値
幾何平均、幾何変動係数は持続的な PK パラメータとして算出した。
t_{max} は中央値、最小値、最大値を示した。尿中濃度は、記述統計量を用いて要約した。
PK データと臓器機能との関連は、ベースライン時のクレアチニンクリアランス及び血中ビリルビン濃度を腎及び肝機能の指標として用いた。

(4) 有効性
寛解（CR + CRi、CR）率は、安全性／有効性解析対象集団ごとに算出した。

(5) 安全性
有害事象は、MedDRA version 16.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類した。また、有害事象は器官分類、重症度（NCI の CTCAE version 3.0 による Grade）ごとに要約し、重篤な有害事象は治験薬との因果関係で要約した。死亡率（30 日、60 日）は、登録例数を母数とした、Day 30 及び Day 60 の死亡者数の割合で算出した。
臨床検査値及びその変化量は、記述統計量を用いて要約した。好中球数、血小板数、ヘモグロビン、血清クレアチニン、ビリルビン、ALT、AST は、Grade ごとに要約し、各項目の最大 Grade をベースラインからの変動としてシフトテーブル形式で示した。

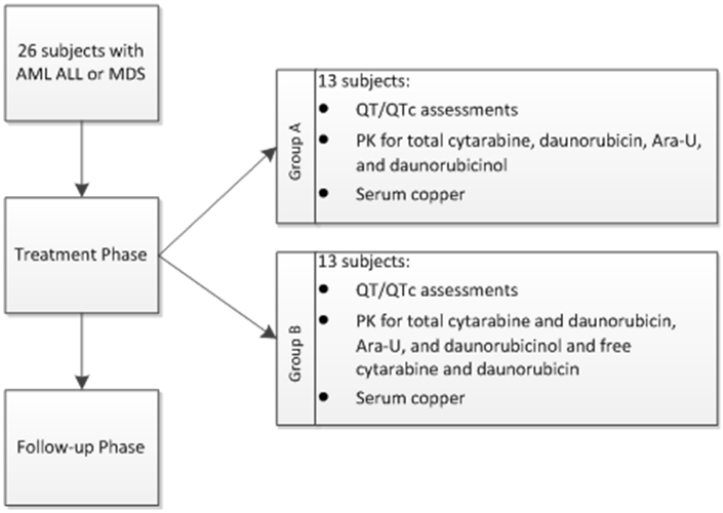


図 2.7.6.3.1-1 試験デザイン図

治療期において、最初の 13 例を Group A とし、総 AraC、総 DNR 及びそれらの代謝物濃度を評価した。続く 13 例を Group B とし、AraC 及び DNR のフリー体を測定し総濃度と内包された薬物濃度を評価した。図には示されていないが、被験者 6 例に 24 時間蓄尿を実施し、尿中濃度及び尿中排泄率を評価した。この蓄尿は寛解導入療法 1 サイクルの Day 5 の投与終了後 5 日間実施した。

［5.3.4.2-1 Figure 1 を引用］

2.7.6.3.2 被験者の内訳

完了・未完了（中止・脱落理由）別の内訳を表 2.7.6.3.2-1 に示す。

スクリーニングを実施した 45 例のうち、26 例に NS-87 を投与した。

1 例の被験者が治療期を完了し、残りの 25 例は治療期を中止した。最も多い中止理由は、疾患進行 8 例（31%）で、次いで造血幹細胞移植実施 7 例（27%）であった。有害事象の発現により治験薬を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3.2-1 完了・未完了例（中止・脱落理由）別の内訳

	被験者数,n (%) 合計 N=26
スクリーニング数	45
Group A の被験者数	13 (50)
Group B の被験者数	13 (50)
尿中排泄率検討の被験者数	6 (23)
治療期の完了例数・中止理由別例数	
治療の完了	1 (3.8)
疾患進行	8 (31)
CR 又は CRi 後の再発	1 (3.8)
幹細胞移植	7 (27)
許容不可能な毒性	0
治験実施計画書不遵守	0
治験実施計画書で規定されていない化学療法の使用	3 (12)
併発疾患	1 (3.8)
治験責任医師の判断	3 (12)
同意撤回	2 (7.7)
追跡調査欠如	0
死亡	0
その他	0

［5.3.4.2-1 Table 14.1.6 を引用］

2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性／有効性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.3-1 に示す。

被験者の 54%は男性であり、96%が白人であった。被験者の年齢範囲は 37 歳から 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。

表 2.7.6.3.3-1 人口統計学的特性（安全性／有効性解析対象集団）

	被験者数 合計 N=26
性別、n(%)	
男性	14 (54)
女性	12 (46)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	65.2 (9.31)
中央値	67.0
最小値，最大値	37, 80
年齢カテゴリー、n(%)	
60 歳未満	6 (23)
60 歳以上	20 (77)
人種、n(%)	
アメリカインディアン又はアラスカ系先住民	0
アジア人	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (3.8)
ハワイ先住民／太平洋諸島民	0
白人	25 (96)
その他	0
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	83.0 (17.46)
中央値	82.2
最小値，最大値	42, 133

［5.3.4.2-1 Table 4 を引用］

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.3.3-2 に示す。

AML は 24 例であり、13 例が新規診断、11 例が再発又は難治性であった。その他、ALL は 2 例のみ（両者とも再発又は難治性 ALL）であり、MDS はいなかった。また、被験者の 85%は以前に化学療法を受けていた。選択基準で規定している通り ECOG の PS が 2 を超える被験者はいなかった。

全ての被験者が、前治療薬及び併用薬を使用していた。主な前治療薬は、アシクロビル（26 例、100%）、パロノセトロン（22 例、84.6%）であった。また、これらは主な併用薬でもあった［アシクロビル（25 例、96.2%）、パロノセトロン（23 例、88.5%）］。

全ての被験者のうち 14 例（53.8%）が前治療薬としてアントラサイクリンを使用していた。そのうち 12 例が DNR 及びイダルビシンを使用していた（各 6 例、23.1%）。1 例（3.8%）はドキソルビシンの曝露量が 368 mg/m^2 を超えていた。

表 2.7.6.3.3-2 ベースライン時における疾患特性 （安全性／有効性解析対象集団）

	被験者数,n(%) 合計 N=26
髄外疾患	0
疾患型	
新規診断された初発 AML	7 (27)
新規診断された二次性 AML	6 (23)
再発又は難治 AML	11 (42)
再発又は難治 ALL	2 (7.7)
MDS	0
前治療 [a]	
放射性治療	7 (35)
化学療法	17 (85)
低メチル化剤	3 (15)
その他	8 (40)
ECOG の PS	
0	7 (27)
1	16 (62)
2	3 (12)
3	0
4	0

a：複数の治療タイプが発生した被験者は、治療タイプごとに 1 回カウントした。

［5.3.4.2-1 Table 5 を引用］

2.7.6.3.4 薬力学

（1） 心再分極（QTcF）

寛解導入療法 1 サイクル後の 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 2.7.6.3.4-1 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ではなかった。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。

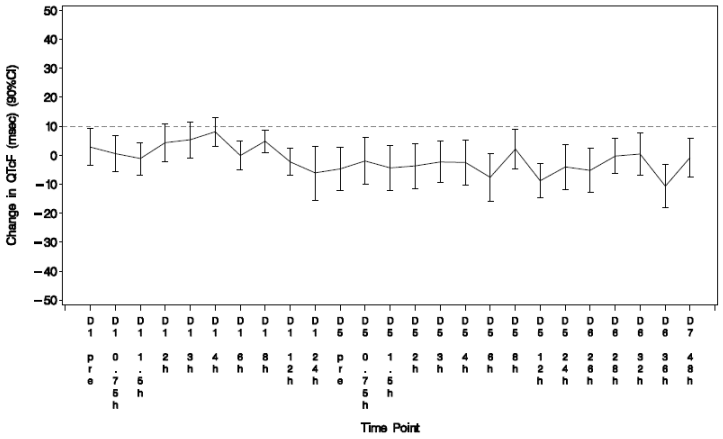


図 2.7.6.3.4-1 時点ごとの QTcF の平均変化（90%信頼区間）（ECG 解析対象集団）

D：Day

［5.3.4.2-1 Figure 14 を引用］

QT 間隔は心拍数により影響を受けるため、RR 間隔に対して QTcF をプロットすることにより QT 間隔の心拍数に対する補正方法について検討した。

理想的な QTcF と RR 間隔との回帰直線の傾きは -0.045 以上、0.045 以下であるのに対し、得られた傾きは 0.0884 であった。得られた傾きがこの範囲を超えたため、QT 間隔を心拍数に対して補正するため、QTcB について検討した。QTcB と RR 間隔との回帰直線の傾きは -0.004 であり、-0.045 以上、0.045 以下の範囲にあった。

時点ごとの QTcB の平均変化は、QTcF と同様の結果であった。Day 1 の投与開始後 4 時間に、QTcB のベースラインからの最大変化（片側 95%信頼区間の上限：12.0 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：11.5 msec）が観察された。QTcB 変化のカテゴリー分析において、NS-87 投与後に QTcB の変化が 60 msec 以上、QTcB 値が 500 msec を超える被験者はいなかった。

以上の結果より、QTc に対する NS-87 の影響は認められなかった。

（2） HR、QRS 間隔及び PR 間隔

HR、QRS 間隔及び PR 間隔に対して、QTcF と同様の解析を実施した。

NS-87 の投与開始後、HR のベースラインからの差は小さく、主にベースラインからの減少が確認された。最大の変化は、Day 6（投与開始 36 時間後）の 6.1 bpm の増加と Day 5（投与開始 8 時間後）の 10.4 bpm の減少であった。

NS-87 投与開始後の QRS 間隔にベースラインから一貫性のある変化は認められず、Day 1 及び Day 5 で 1.0 msec 未満であった。最大の変化は、Day 6（投与開始 32 時間後）の 3.6 msec の増加であった。

NS-87 の投与開始後の PR 間隔にベースラインから一貫性のある変化は認められず、最大の変化は、Day 1（投与開始 90 分後）の 7.4 msec の増加、Day 5（投与開始 24 時間後）の 8.3 msec の減少であった。

以上の結果より、HR、QRS 間隔及び PR 間隔に対する NS-87 の影響は認められなかった。

（3） 薬物濃度－QTcF 変化との関係

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 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 2.7.6.3.4-1 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 2.7.6.3.4-1 薬物濃度-反応性解析結果

	パラメータ	推定値	P 値
QTcF			
AraU	切片（msec）	5.44	0.7785
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-1.20	0.7115
総 AraC	切片（msec）	1.51	0.9484
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-0.25	0.9132
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			
AraU	切片（msec）	16.24	0.3612
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-3.11	0.2752
総 AraC	切片（msec）	41.89	0.1402
	傾き［ln（msec）/ln（ng/mL）］	-4.28	0.1046
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 を引用］

2.7.6.3.5 薬物動態

2.7.6.3.5.1 AraC 及び AraU

（1） 総 AraC

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 及び Day 5 の総 AraC の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3.5.1-1 に、Day 1 及び Day 5 の PK パラメータを表 2.7.6.3.5.1-1 及び表 2.7.6.3.5.1-2 に示す。

総 AraC の t_{max} の中央値は Day 1 及び Day 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 の平均 $t_{1/2}$ は約 40 時間であり、非リポソーム製剤（約 1～3 時間）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。蓄積率の平均値は 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。

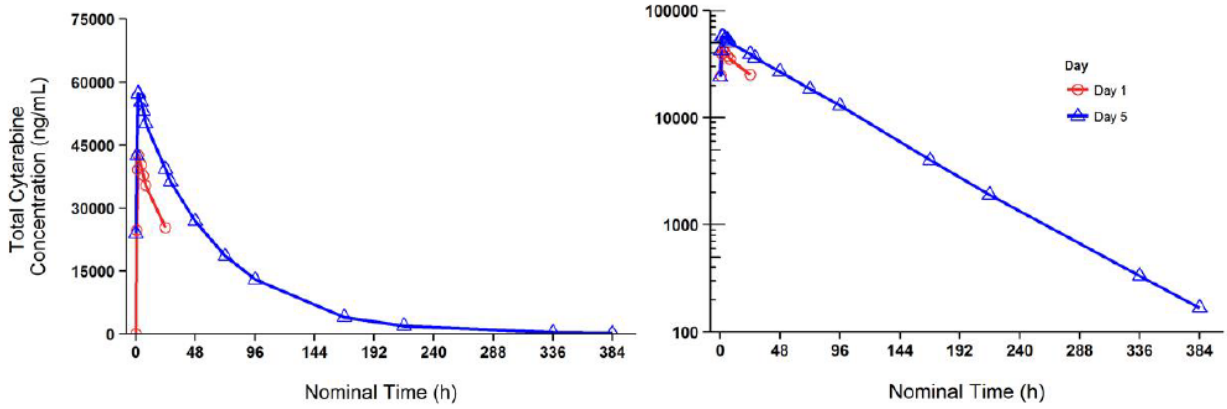


図 2.7.6.3.5.1-1 Day 1 及び Day 5 の血漿中総 AraC 濃度推移

各ポイントは平均値（n=26）

［5.3.4.2-1 Figure 3 を引用］

表 2.7.6.3.5.1-1 Day 1 の血漿中総 AraC 濃度に基づく PK パラメータ

	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	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 2.7.6.3.5.1-2 Day 5 の血漿中総 AraC 濃度に基づく PK パラメータ

	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)	蓄積比
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	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

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、リポソームに内包された AraC（リポソーム AraC）及び AraC フリー体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3.5.1-2 に、リポソーム AraC 及び AraC フリー体の PK パラメータを表 2.7.6.3.5.1-3 及び表 2.7.6.3.5.1-4 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く（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 と比べ著しく低く（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 AraC フリー体と総 AraC 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り、フリー体として体循環しているのは低濃度であることが示された。

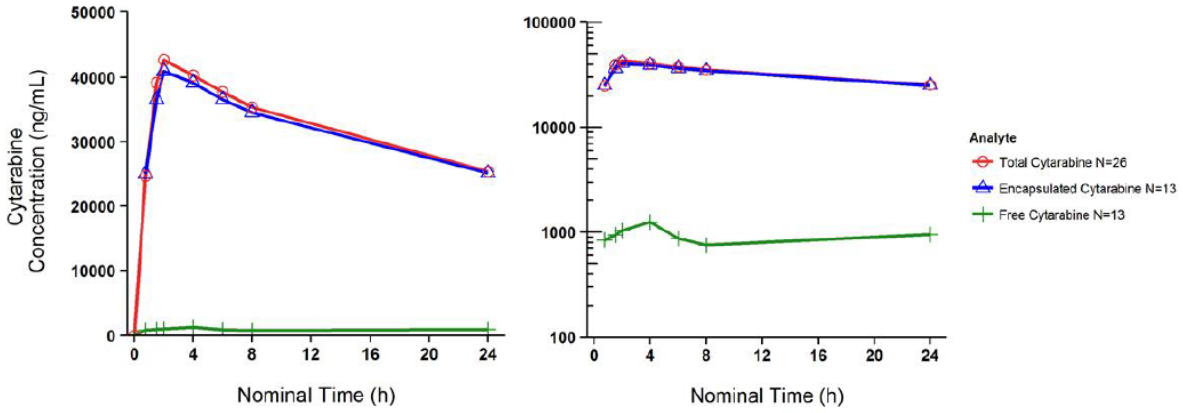


図 2.7.6.3.5.1-2 Day 1 の総 AraC、リポソーム AraC 及び AraC フリー体の血漿中濃度推移

［5.3.4.2-1 Figure 4 を引用］

表 2.7.6.3.5.1-3 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

	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	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 2.7.6.3.5.1-4 Day 1 の AraC フリー体濃度に基づく PK パラメータ

	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	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 2.7.6.3.5.1-3 に、Day 1 及び Day 5 の PK パラメータを表 2.7.6.3.5.1-5 及び表 2.7.6.3.5.1-6 に示す。

AraU の t_{max} の中央値は、Day 1 及び Day 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_{0-24hr} 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 AraU：総 AraC 比は、3.22%であった。

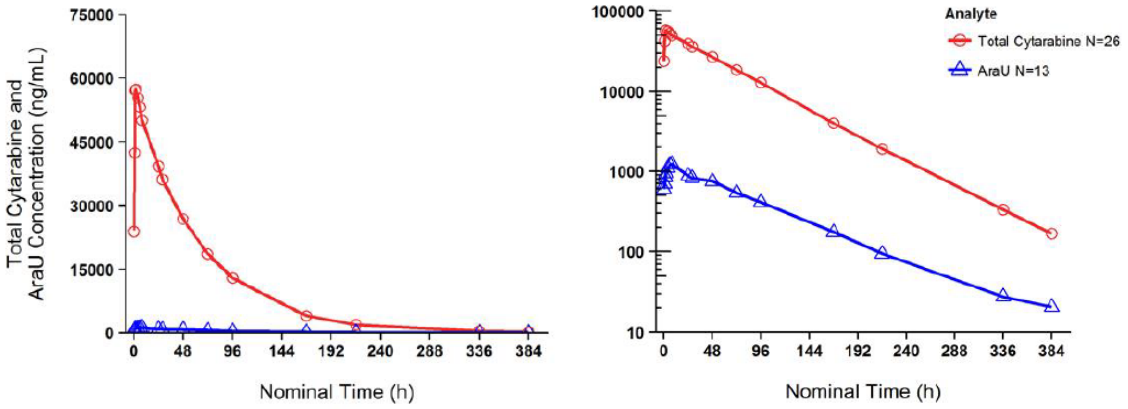


図 2.7.6.3.5.1-3 Day 5 の総 AraC 及び AraU の血漿中濃度推移

［5.3.4.2-1 Figure 5 を引用］

表 2.7.6.3.5.1-5 Day 1 の血漿中 AraU 濃度に基づく PK パラメータ

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-t(last)}$ (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	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 2.7.6.3.5.1-6 Day 5 の血漿中 AraU 濃度に基づく PK パラメータ

	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	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	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 2.7.6.3.5.1-7 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、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 2.7.6.3.5.1-7 AraC 及び AraU の尿中排泄率

	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	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］

2.7.6.3.5.2 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 Day 5 の総 DNR の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3.5.2-1 に、Day 1 及び Day 5 の PK パラメータを表 2.7.6.3.5.2-1 及び表 2.7.6.3.5.2-2 に示す。

総 DNR の t_{max} の中央値は Day 1 及び Day 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）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。蓄積率の平均値は 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。

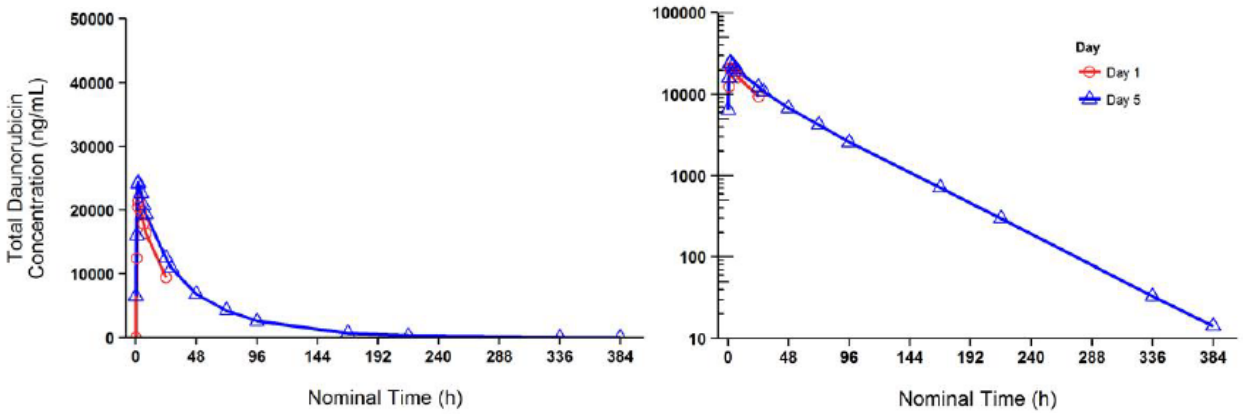


図 2.7.6.3.5.2-1 Day 1 及び Day 5 の総 DNR の血漿中濃度推移
各ポイントは平均値（n=26）

［5.3.4.2-1 Figure 8 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-1 Day 1 の総 DNR 濃度に基づく PK パラメータ

	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	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	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 2.7.6.3.5.2-2 Day 5 の総 DNR 濃度に基づく PK パラメータ

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)	CL_{ss} (L/hr)	V_z (L)	$t_{1/2}$ (hr)	蓄積比
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	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
蓄積比：Day 5 投与後の AUC_{tau}／Day 1 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$

［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、リポソームに内包された DNR（リポソーム DNR）及び DNR フリー体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3.5.2-2 に、リポソーム DNR 及び DNR フリー体の PK パラメータを表 2.7.6.3.5.2-3 及び表 2.7.6.3.5.2-4 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、投与開始後 2 時間（投与終了の約 0.5 時間後）に全て 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%、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 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%、$AUC_{0\text{-}24hr}$ で約 1.4%）。

Day 1 投与後の採血ポイントごとの DNR フリー体と総 DNR 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り、フリー体として体循環しているのは低濃度であることが示された。

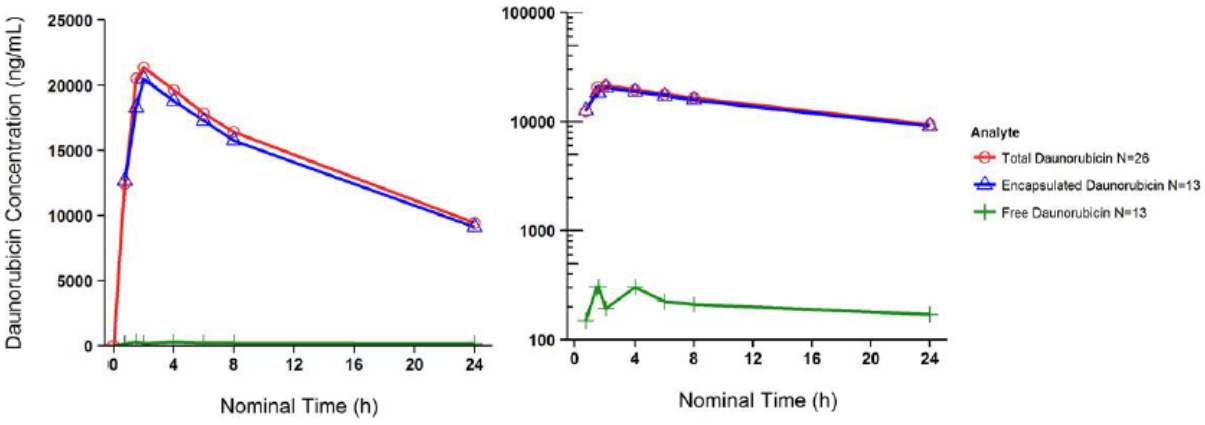


図 2.7.6.3.5.2-2 Day 1 の総 DNR、リポソーム DNR 及び DNR フリー体の血漿中濃度推移

［5.3.4.2-1 Figure 9 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-3 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

	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	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 2.7.6.3.5.2-4 Day 1 の DNR フリー体の血漿中濃度に基づく PK パラメータ

	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	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 2.7.6.3.5.2-3 に、Day 1 及び Day 5 の PK パラメータを表 2.7.6.3.5.2-5 及び表 2.7.6.3.5.2-6 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 のダウノルビシノール：総 DNR 比は、1.79%であった。

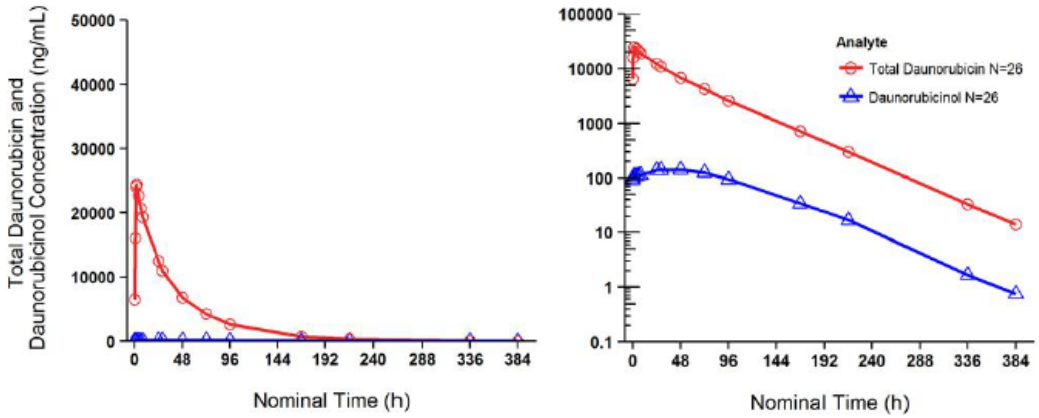


図 2.7.6.3.5.2-3 Day 5 の総 DNR 及びダウノルビシノールの血漿中濃度推移

［5.3.4.2-1 Figure 10 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-5 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

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-t(last)}$ (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	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 2.7.6.3.5.2-6 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

	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	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 2.7.6.3.5.2-7 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、DNR で 3.19（0.912）%、ダウノルビシノールで 5.80（2.49）%であり、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 2.7.6.3.5.2-7 DNR 及びダウノルビシノールの尿中排泄率

	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	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］

2.7.6.3.5.3 AraC と DNR のモル比

NS-87 の投与により AraC と DNR の血漿中濃度が想定通りのモル比 5:1 となっているか確認するために、総 AraC 及び総 DNR の濃度（モル単位）について Day 1 及び Day 5 の各採血時間で比較した。総 AraC と総 DNR の平均モル比の推移図を図 2.7.6.3.5.3-1 に示す。

総 AraC と総 DNR の平均モル比は Day 1 及び Day 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。

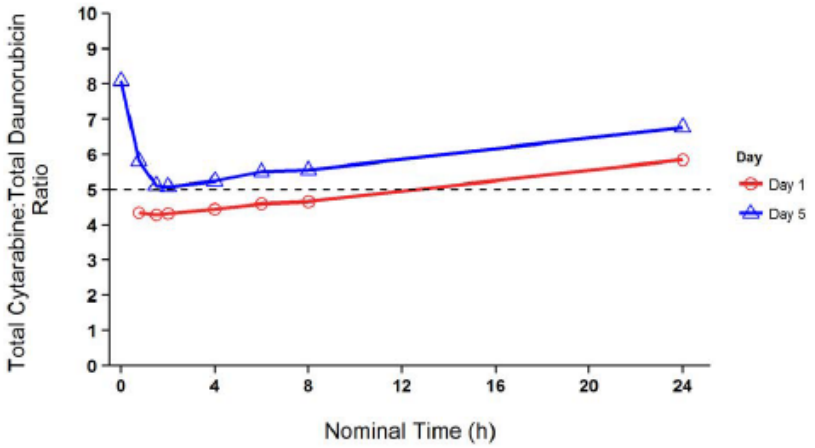


図 2.7.6.3.5.3-1 総 AraC：総 DNR の平均モル比の推移図（Day 1 及び Day 5）

［5.3.4.2-1 PK report Figure 4-15 を引用］

2.7.6.3.5.4 血清中の銅

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 及び Day 5 の血清中銅濃度推移を図 2.7.6.3.5.4-1 に、Day 1 及び Day 5 の PK パラメータを表 2.7.6.3.5.4-1 及び 2.7.6.3.5.4-2 に示す。

血清中銅濃度のベースライン基準値は、投与前の平均値の 95%信頼区間の上限値（184 µg/dL）と定義された。この値は造血器腫瘍患者対象試験で公表されている平均血清中銅濃度（180 µg/dL）[3)]にほぼ等しかった。

血清中銅濃度は、NS-87 投与終了直後にピークとなった。

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 の投与後の血清中銅濃度はベースライン値に戻るまで 249 時間（10.4 日）かかった。

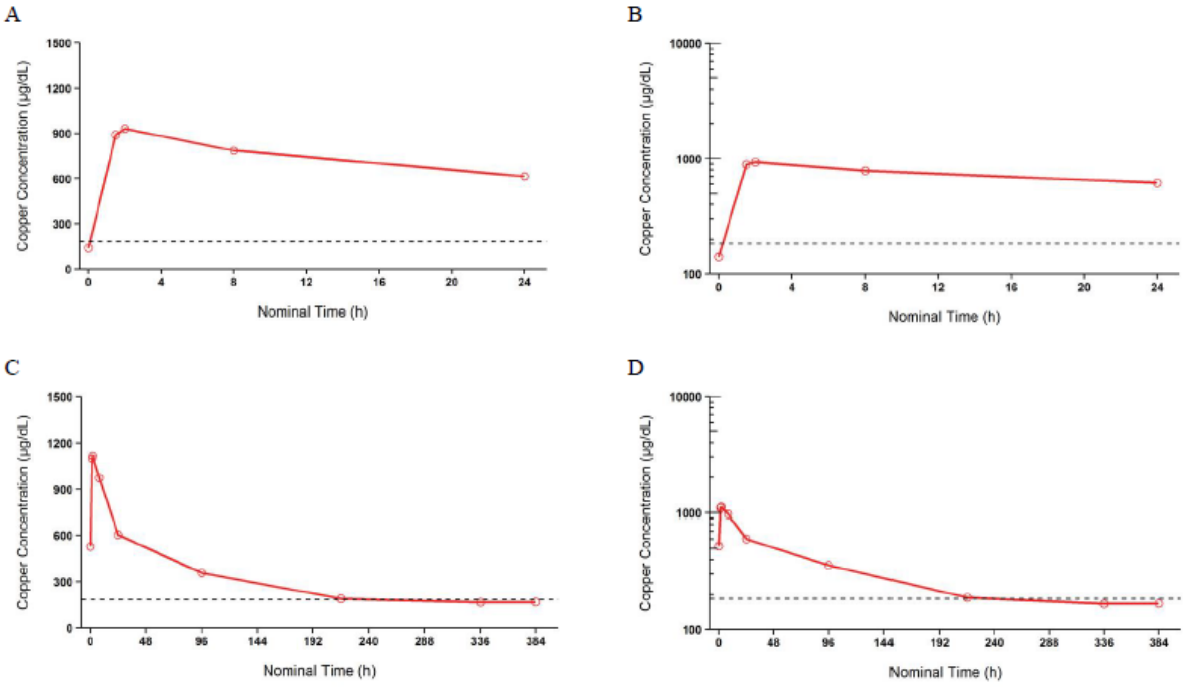


図 2.7.6.3.5.4-1 Day 1 及び Day 5 の血清中銅濃度推移

破線は血清中銅濃度のベースライン基準値（184 µg/dL）
A：Day 1、B：Day 1（片対数グラフ）、C：Day 5、D：Day 5（片対数グラフ）

［5.3.4.2-1 Figure 13 を引用］

表 2.7.6.3.5.4-1 Day 1 の血清中銅濃度に基づく PK パラメータ

	t_{max} (hr)	C_{max} (µg/dL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (µg·hr/dL)
N	24	24	24
平均	NC	963	7010
標準偏差	NC	232	4000
変動係数%	NC	24.1	57.1
幾何平均	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 2.7.6.3.5.4-2 Day 5 の血清中銅濃度に基づく PK パラメータ

	t_{max} (hr)	C_{max} (μg/dL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (μg·hr/dL)	AUC_{tau} (μg·hr/dL)	ベースライン値を超えた時間 (hr)
N	25	25	25	24	25
平均	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	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

［5.3.4.2-1 Table 19 を引用］

2.7.6.3.6 有効性

AML 及び ALL ごとに寛解率（CR+CRi）を表 2.7.6.3.6-1 に示す。

全体として、8/26 例（30.8%）が CR に、5/26 例（19.2%）が CRi に到達し、合計寛解率（CR+CRi）は 50%（13 例）であった。12/26 例（46.2%）の被験者は治療に反応しなかった。再発又は難治性 AML の 1 例が形成不全で死亡した。

新規診断された AML のうち 6/13（46.2%）が CR に、2/13 例（15.4%）が CRi に到達した。再発又は難治性 AML のうち、1/11 例（9.1%）が CR に、3/11（27.3%）が CRi に到達した。

再発又は難治 ALL の 2 例のうち 1 例は CR に到達し、CRi に到達した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3.6-1 寛解率（安全性／有効性解析対象集団）

	AML（N=24）		ALL（N=2）	合計
	新規診断 N=13	再発又は難治性 N=11	再発又は難治性 N=2	N=26
CR	6 (46.2)	1 (9.1)	1 (50.0)	8 (30.8)
CRi	2 (15.4)	3 (27.3)	0	5 (19.2)
CR+CRi	8 (61.5)	4 (36.4)	1 (50.0)	13 (50.0)
反応なし	5 (38.5)	6 (54.5)	1 (50.0)	12 (46.2)
形成不全による死亡	0	1 (9.1)	0	1 (3.8)

［5.3.4.2-1 Table 22 を引用］

2.7.6.3.7 安全性

2.7.6.3.7.1 被験薬の投与量及び投与期間

NS-87 の曝露量（投与例数、投与量及び投与期間）を表 2.7.6.3.7.1-1 に示す。

26 例全例に NS-87 100 units/m^2 の寛解導入療法 1 サイクルが実施された。3 例（12%）に寛解導入療法 2 サイクルが、3 例に NS-87 65 units/m^2 の地固め療法が 1 サイクル以上実施された。

試験期間の中央値は 92 日であり、NS-87 の累積平均投与回数（標準偏差）は 3.7（1.49）回、累積平均投与量（標準偏差）は、696.2（253.73）units であった。

表 2.7.6.3.7.1-1 曝露量（安全性／有効性解析対象集団）

	被験者数 合計 N=26
寛解導入療法、n(%)	
1 サイクル	26 (100)
2 サイクル	3 (12)
地固め療法、n(%)	
1 サイクル	3 (12)
2 サイクル	2 (7.7)
3 サイクル	1 (3.8)
被験者あたりの累積投与回数	
N	26
平均値（標準偏差）	3.7 (1.49)
中央値（最大値,最小値）	3.0 (3.0, 9.0)
NS-87 の累積投与量（units）	
N	26
平均値（標準偏差）	696.2 (253.73)
中央値（最大値,最小値）	592.5 (390.0, 1408.0)
試験日数（日）	
10 パーセンタイル	36
中央値	92
90 パーセンタイル	151

被験者の割合は安全性／有効性評価対象集団に基づいて算出
被験者あたりの累積投与回数は寛解導入療法及び地固め療法の合計

［5.3.4.2-1 Table 6 を引用］

2.7.6.3.7.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.3.7.2-1 に示す。

26 例全例に有害事象及び副作用が認められた。8/26 例（30.8%）の被験者に重篤な有害事象が認められた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。22 例（84.6%）の被験者に Grade 3 以上の有害事象が発現し、そのほとんどが Grade 3（17 例、65.4%）であった。Grade 5 の有害事象が 2 例（7.7%）発現したが、どちらも治療期に発現したものではなかった。

表 2.7.6.3.7.2-1 有害事象の要約

	被験者数, n(%) 合計 N=26
有害事象	26 (100)
副作用	26 (100)
重篤な有害事象	8 (30.8)
有害事象による中止	0
Grade 3 の有害事象	17 (65.4)
Grade 4 の有害事象	3 (11.5)
Grade 3 又は 4 の有害事象	20 (76.9)
Grade 5 の有害事象	2 (7.7)
治療期中に発現	0
治療期終了後に発現 [a]	2 (7.7)
Grade 5 の副作用	1 (3.8)
Grade 3,4 又は 5 の有害事象	22 (84.6)

a：治療終了後に発生した全ての死亡が含まれる
Grade は CTCAE ver.3.0 を用い、Grade 1（軽度の有害事象）、Grade 2（中等度の有害事象）、Grade 3（高度の有害事象）、Grade 4（生命を脅かす又は活動不能とする有害事象）、Grade 5（有害事象による死亡）とした。同一被験者で複数の Grade がある場合は、最大 Grade に集計した。

［5.3.4.2-1 Table 23 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

10%以上に認められた有害事象及び副作用を表 2.7.6.3.7.2-2 に示す。発現した全有害事象は 5.3.4.2-1 Table 14.3.1.2 に示す。

高頻度（30%以上）に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症 73%、疲労、悪心が各 54%、食欲減退、下痢が各 46%、便秘、頭痛、不眠症が各 42%、嘔吐、末梢性浮腫が各 38%、咳嗽 35%、低血圧 31%であった。

高頻度（30%以上）に発現した副作用は、発熱性好中球減少症 69%、悪心 46%、下痢、疲労が各 35%であった。

表 2.7.6.3.7.2-2 10%以上発現した有害事象及び副作用

MedDRA ver.16.0 SOC/PT	合計 N=26 n(%)	
	有害事象	副作用
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)
心臓障害	10 (38)	8 (31)
洞性頻脈	5 (19)	3 (12)
頻脈	4 (15)	4 (15)
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)
腹痛	6 (23)	1 (3.8)
歯肉出血	4 (15)	2 (7.7)
下腹部痛	3 (12)	1 (3.8)
嚥下障害	3 (12)	1 (3.8)
便失禁	3 (12)	2 (7.7)
口内炎	3 (12)	3 (12)
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)
悪寒	7 (27)	4 (15)
発熱	6 (23)	6 (23)
歩行障害	3 (12)	1 (3.8)
粘膜の炎症	3 (12)	2 (7.7)
非心臓性胸痛	3 (12)	2 (7.7)
感染症および寄生虫症	17 (65)	12 (46)
菌血症	3 (12)	2 (7.7)
副鼻腔炎	3 (12)	2 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	9 (35)	1 (3.8)
挫傷	3 (12)	1 (3.8)
代謝および栄養障害	16 (62)	8 (31)
食欲減退	12 (46)	6 (23)
水分過負荷	3 (12)	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	15(58)	4 (15)
関節痛	6 (23)	1 (3.8)
背部痛	6 (23)	0
頚部痛	5 (19)	1 (3.8)
筋力低下	3 (12)	2 (7.7)
筋骨格痛	3 (12)	0
顎痛	3 (12)	1 (3.8)

表 2.7.6.3.7.2-2 10%以上発現した有害事象及び副作用（続き）

MedDRA ver.16.0 SOC/PT	被験者数, n(%) 合計 N=26	
	有害事象	副作用
神経系障害	20 (77)	8 (31)
頭痛	11 (42)	6 (23)
浮動性めまい	5 (19)	2 (7.7)
体位性めまい	3 (12)	0
振戦	3 (12)	0
精神障害	16 (62)	4 (15)
不眠症	11 (42)	3 (12)
錯乱状態	6 (23)	3 (12)
うつ病	4 (15)	2 (7.7)
激越	3 (12)	0
腎および尿路障害	10 (38)	2 (7.7)
着色尿	4 (15)	2 (7.7)
頻尿	4 (15)	2 (7.7)
尿失禁	4 (15)	2 (7.7)
血尿	3 (12)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (92)	8 (31)
咳嗽	9 (35)	3 (12)
低酸素症	7 (27)	3 (12)
口腔咽頭痛	7 (27)	3 (12)
鼻出血	6 (23)	2 (7.7)
呼吸困難	5 (19)	2 (7.7)
無気肺	4 (15)	3 (12)
胸水	4 (15)	2 (7.7)
肺水腫	4 (15)	2 (7.7)
発声障害	3 (12)	2 (7.7)
鼻閉	3 (12)	0
ラ音	3 (12)	2 (7.7)
喘鳴	3 (12)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	22 (85)	15 (58)
斑状丘疹状皮疹	5 (19)	3 (12)
紅斑	4 (15)	1 (3.8)
点状出血	4 (15)	2 (7.7)
そう痒症	4 (15)	1 (3.8)
発疹	4 (15)	3 (12)
多汗症	3 (12)	1 (3.8)
紅斑性皮疹	3 (12)	2 (7.7)
丘疹性皮疹	3 (12)	3 (12)
そう痒性皮疹	3 (12)	2 (7.7)
血管障害	11 (42)	1 (3.8)
低血圧	8 (31)	1 (3.8)
高血圧	4 (15)	0

［5.3.4.2-1 Table 14.3.1.2、14.3.1.5 を改変］

5%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.3.7.2-3 に示す。

22 例の被験者（85%）に Grade 3 以上の有害事象が認められた。20%以上に発現した 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%であった。

表 2.7.6.3.7.2-3 5%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象

MedDRA ver.16.0 SOC/PT	被験者数, n(%) 合計 N=26
Grade 3 以上の有害事象	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)
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)
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)
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)
精神障害	3 (12)
錯乱状態	3 (12)

［5.3.4.2-1 Table 26 を引用］

2.7.6.3.7.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象に関する被験者ごとの叙述は 5.3.4.2-1 Appendix 16.4 に示す。

（1） 死亡

死亡例の概要を表 2.7.6.3.7.3-1 に示す。

試験期間中に 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、全て追跡期間（治療期を中止した後）に死亡した。また、死亡した 5 例中 2 例で死亡に至った有害事象（Grade 5 の有害事象）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 2.7.6.3.7.3-2）。

表 2.7.6.3.7.3-1 治療期終了後の死亡

被験者 ID	性別	年齢	人種 [a]	死因	試験経過日	因果関係
[redacted]	男	6[redacted]	B	疾患進行	112	関連なし
	男	3[redacted]	W	疾患進行	251	関連なし
	男	6[redacted]	W	疾患進行	37	関連なし
	男	7[redacted]	W	疾患進行	32	関連なし
	女	6[redacted]	W	疾患進行	78	関連なし

a：B；黒人又はアフリカ系アメリカ人、W；白人

［5.3.4.2-1 Table 28 を改変］

表 2.7.6.3.7.3-2 Grade 5 の有害事象

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/J 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］

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象発現率を表 2.7.6.3.7.3-3 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.3.7.3-4 に示す。

8 例の被験者（31%）に重篤な有害事象が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（7/26 例、27%）であった。

表 2.7.6.3.7.3-3 重篤な有害事象発現率

MedDRA ver.16.0 SOC/PT	被験者数, n(%) 合計 N=26
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］

表 2.7.6.3.7.3-4 重篤な有害事象一覧（死亡を除く）

被験者ID	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	終了日 [b]	重篤/非重篤	Grade	因果関係	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	7[redacted]	イレウス	34	45	重篤	3	probable	変更なし	回復
			肺炎	25	55	重篤	4	probable	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	女	7[redacted]	急性呼吸不全	20	24	重篤	4	possible	変更なし	回復
			発熱性好中球減少症	10	18	重篤	3	probable	変更なし	回復
			低酸素症	12	18	重篤	4	possible	変更なし	回復
[redacted]	男	3[redacted]	再発急性骨髄性白血病	238	242	重篤	4	none	変更なし	回復
			細菌性髄膜炎	169	214	重篤	3	none	変更なし	回復
			発熱性好中球減少症	126	136	重篤	3	definite	変更なし	回復
[redacted]	女	5[redacted]	発熱性好中球減少症	9	11	重篤	3	none	変更なし	回復
[redacted]	男	7[redacted]	駆出率減少	36	36	重篤	3	possible	変更なし	回復
			発熱性好中球減少症	11	11	重篤	3	none	変更なし	回復
			肺感染	49	57	重篤	3	possible	変更なし	回復
[redacted]	女	6[redacted]	発熱性好中球減少症	31	38	重篤	3	probable	変更なし	回復
[redacted]	男	7[redacted]	発熱性好中球減少症	12	14	重篤	3	probable	変更なし	回復
			肺真菌症	15	29	重篤	4	probable	変更なし	回復
			耐性病原体	15	29	重篤	4	probable	変更なし	回復
			敗血症	26	31	重篤	4	probable	変更なし	回復
[redacted]	女	5[redacted]	カテーテル留置部位感染	10	15	重篤	3	possible	変更なし	回復
			発熱性好中球減少症	48	52	重篤	3	definite	変更なし	回復

a：MedDRA/J 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 16.2.7.2 を引用］

（3） 中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（4） 重要な有害事象

1） 感染性事象

感染性事象は 21/26 例（81%）に認められ、その多くは Grade 3 であった（18/26 例、69%）。発熱性好中球減少症（19/26 例、73.1%）、菌血症（3/26 例、11.5%）及び副鼻腔炎（3/26 例、11.5%）が高頻度で認められた。

Grade 4 の肺炎及び Grade 5 の敗血症が各 1 例（3.8%）に認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。

2） 出血性事象

出血性事象は 23/26 例（88%）に認められ、そのほとんどが Grade 3 未満であった。鼻出血（6/26 例、23.1%）、歯肉出血（4/26 例、15.4%）及び点状出血（4/26 例、15.4%）が高頻度で認められた。

3） 心関連事象

心関連事象は 12/26 例（46%）に認められ、いずれも Grade 3 以下であった。Grade 3 の心関連事象は 2 例（7.7%）に認められ、狭心症・心房細動、重篤な駆出率減少の各 1 例であった。このうち、心房細動及び駆出率減少は NS-87 との因果関係は否定されなかった。

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、試験終了後 60 日で調査された 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 例の被験者が LVEF 50%以上 60%未満のカテゴリから、40%以上 50%未満へ推移した。LVEF<50%かつ減少率>10%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。

2.7.6.3.7.4 臨床検査値

（1） 血液学的検査

全ての被験者で、ヘモグロビン値が Grade 3、好中球／顆粒球が Grade 4 に変動した。また、ほとんどの被験者が、血小板及び白血球について Grade 4 に変動した。これらの変動以外に血液学的検査に異常な変動は認められなかった。

（2） 血液生化学検査

低アルブミン（23/26 例、88%）、低ナトリウム（21/26 例、81%）及び低カルシウム（20/26 例、77%）が認められた。Grade 3 の変動（低アルブミン、低ナトリウム、低カリウム、高 ALT）が 7 例、Grade 4 の変動（高 AST 及び高 ALT）が 1 例認められた。

2.7.6.3.7.5 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

（1） バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、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。

（2） 身体的所見

身体検査について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.3.8 結論

本試験において、NS-87 の心再分極への影響を検討した結果、投与期間中の持続する QTc 間隔延長は認められなかった。投与直後に認められた QTc 間隔の一時的な上昇は、がん患者における心血管系の再分極に対して、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。薬物濃度-反応性解析において、NS-87 及びその代謝物の曝露量増加に伴い、QTcF 間隔延長は認められなかった。

AraC 及び DNR のフリー体の血漿中濃度割合は、総 AraC 及び総 DNR と比べて極めて小さく、体循環している NS-87 の成分の大部分がリポソーム内に保持されていると考えられた。総 AraC 及び総 DNR の分布容積は血液量とほぼ等しく、NS-87 はそのほとんどがリポソームに内包されて血液を循環していることが示された。非リポソーム製剤と比較して、総 AraC 及び総 DNR の低い

クリアランスと長い $t_{1/2}$ は、AraC 及び DNR がリポソームから徐々に放出されることが関与していると考えられた。尿中排泄結果は、非リポソーム製剤の公表文献と同様であった。AraC 及び DNR の尿中代謝物データは、AraC 及び DNR の利用能（NS-87 のリポソームからの薬物放出）の程度が比較的高いことが示唆された。

有効性、安全性に関して他の試験と同様の結果であり、NS-87 を AML 又は ALL 患者へ寛解導入療法及び地固め療法として投与した場合、許容できる安全性及び忍容性プロファイルを示した。

2.7.6.4 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）

2.7.6.4.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.4.1-1 に示す。

表 2.7.6.4.1-1 試験方法

試験の標題：Phase III, multicenter, randomized, trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus cytarabine and daunorubicin in patients 60 -75 years of age with untreated high risk (secondary) AML
試験番号：CLTR0310-301
試験実施施設（実施国）：39 施設（米国 35 施設、カナダ 4 施設）
試験期間： 2012 年 12 月 13 日（最初の被験者の登録日） 2015 年 12 月 31 日（最終被験者の主要評価項目完了日） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者の追跡期間終了日）
開発のフェーズ：第 III 相
公表論文： 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.[4)] Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8:e481-91.[5)]
目的： 主目的： 60～75 歳の高リスク（二次性）急性骨髄性白血病（AML）患者を対象に、初回治療として 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。 副次目的： ・NS-87 の安全性を確認する。 ・形態学的無白血病状態（MLFS）率、寛解導入療法後の寛解［完全寛解（CR）、CR+血球数の回復が不完全な完全寛解（CRi）］率、無再発生存期間（RFS：寛解持続期間）、無イベント生存期間（EFS）及び治療後の最良寛解（CR、CR+CRi）率を評価する。 ・地固め療法としての NS-87 の安全性及び実用性を評価する。 ・血清中銅濃度上昇を評価する。 ・NS-87 の母集団薬物動態解析を行う。 ・治療群間における薬剤経済学評価を行う。
試験デザイン： ランダム化、オープンラベル、標準治療対照並行群間比較試験、年齢及び AML サブタイプで層別化
被験者数（計画時及び解析時） 計画時目標例数 ：300 例 ランダム化例数 ：309 例（NS-87 群 153 例、7+3 療法群 156 例） 投与例数 ：304 例（NS-87 群 153 例、7+3 療法群 151 例） 有効性解析対象例数（ITT） ：309 例（NS-87 群 153 例、7+3 療法群 156 例） 有効性解析対象例数（PP） ：280 例（NS-87 群 145 例、7+3 療法群 135 例）

安全性解析対象例数 ：304 例（NS-87 群 153 例、7+3 療法群 151 例）
MLFS 解析対象例数 ：245 例（NS-87 群 126 例、7+3 療法群 119 例）
追跡期終了後
ITT-Mutation 解析対象例数 ：184 例（NS-87 群 93 例、7+3 療法群 91 例）
ITT-HSCT 解析対象例数 ：91 例（NS-87 群 52 例、7+3 療法群 39 例）
被験者数の設定根拠：
主要評価項目の評価可能例数として 270 例以上を目標として計画した。評価不能又は同意撤回例を 10%以下と想定し、登録例数を 300 例と設定した。
推定生存曲線から 7+3 療法群の全生存期間（OS）中央値は 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。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、造血幹細胞移植（HSCT）開始時点で打ち切りとする感度分析を実施した場合、検出力は 90%となる。

診断及び主要な組み入れ基準：
【選択基準】
以下の基準を満たす患者を適格とした。
(1) 同意文書の内容を理解でき、自分の意思で署名ができる。
(2) AML 診断時の年齢が 60～75 歳
(3) 世界保健機関（WHO）の AML 病理学的診断基準（末梢血又は骨髄の芽球割合が 20%以上）に該当
(4) 以下のいずれかの AML と診断されている。
・治療関連 AML（t-AML）：AML に関係しない疾患の治療として、過去に細胞傷害性治療又は放射線治療歴がある。
・骨髄異形成症候群移行型 AML（$_{MDS}$AML）：骨髄所見で骨髄異形成症候群（MDS）の既往歴がある。
・慢性骨髄単球性白血病移行型 AML（$_{CMML}$AML）：骨髄所見で慢性骨髄単球性白血病（CMML）の既往歴がある。
・*de novo*AML：MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する未治療 AML［WHO に基づき MDS に関連する蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）又は細胞遺伝学的に異常を有する未治療 AML］
(5) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 0～2
(6) 来院スケジュール及びその他の治験実施計画を遵守できる。
(7) 臨床検査値が以下の条件を満たす。
・血清クレアチニン値＜2.0 mg/mL
・血清総ビリルビン値＜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）
・血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値＜3×基準値上限（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）
(8) 心エコー又は Multiple-gated acquisition scan（MUGA スキャン）で左室駆出率（LVEF）≧50%
(9) AML 以外の悪性腫瘍の既往については、悪性腫瘍が寛解している（細胞傷害性治療終了後 6 ヵ月以上、画像検査及び腫瘍マーカー検査にて病勢安定の臨床所見が得られている）患者とした。ホルモン療法など、化学療法以外の治療を長期継続中の患者は登録可能とした。

【除外基準】
以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。
(1) CMML を除く骨髄増殖性腫瘍（MPN：AML の診断以前に本態性血小板血症、真性多血症又は原発性骨髄線維症を有する）又は MDS・MPN 併発の既往を有する患者

(2) 急性前骨髄球性白血病［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
(3) 活動性の中枢神経系白血病を示す臨床所見がある患者
(4) AML 以外に活動性（コントロール不良、転移性）の重複癌を有している患者
(5) AML の寛解導入療法の治療歴がある患者
例えば、AML の診断後に低メチル化薬の用量や投与スケジュールを変更した MDS 患者、AraC（＞1 g/m^2/day）の単独療法、AraC・アントラサイクリン併用療法又は HSCT の治療歴がある患者は除外した。ただし、血液検査値の正常化を目的としたヒドロキシウレアの投与に限っては可とした。
(6) MDS 治療薬（既存薬又は治験薬）を NS-87 初回投与前 2 週間以内に投与した患者
疾患が急速に進行した場合は、ヒドロキシウレアの投与は NS-87 投与開始 24 時間前まで可能とした。MDS の治療に伴う副作用は NS-87 投与開始までに Grade 1 以下まで軽快しておく必要がある。
(7) 過去 4 週間以内に手術又は放射線治療を受けた患者
(8) 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
(9) 同意取得が不可能な重篤な全身症状、臨床検査値異常又は精神疾患を有する患者
(10) 原因は問わない心筋障害（心筋症、虚血性心疾患、重大な弁膜機能不全、高血圧性心疾患、うっ血性心不全など）により NYHA 分類クラス III 又は IV の心障害を有する患者
(11) 活動性又はコントロール不良な感染症を有する患者
感染症治療（抗生剤、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の投与）中の患者は、72 時間以上発熱がなく、血行動態が安定していれば組み入れ可能とした。
(12) 適格性判定の時点で侵襲性真菌症の所見（血液培養又は組織培養）がある患者（真菌症感染歴のある患者は、その後の培養検査が陰性であれば適格とした）。HIV 患者や B 型肝炎又は C 型肝炎の活動性所見（トランスアミナーゼ上昇を伴う）がある患者
(13) AraC、DNR 又はリポソーム製剤に対する過敏症を有する患者
(14) ウィルソン病患者又はその他の銅代謝障害のある患者

治験薬：
NS-87：1 バイアル中に NS-87 を 100 units（AraC 100 mg、DNR 44 mg）含有する注射用凍結乾燥製剤
AraC 及び DNR：各施設で使用している AraC（注射用凍結乾燥製剤）及び DNR（注射用凍結乾燥製剤）

用法・用量：
寛解導入療法及び地固め療法のサイクル数は、骨髄検査に基づく寛解（CR 又は CRi）評価により変動した（図 2.7.6.4.1-1 参照）。
NS-87：
寛解導入療法 1 サイクル：Day 1、3、5 に 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 100 units/m^2 を 90 分間点滴静注
地固め療法（最大 2 サイクルまで）：Day 1、3 に 65 units/m^2 を 90 分間点滴静注

7+3 療法：
寛解導入療法 1 サイクル：AraC は Day 1～7 に 100 mg/m^2 を持続点滴静注
DNR は Day 1、2、3 に 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与
寛解導入療法 2 サイクル：AraC は Day 1～5 に 100 mg/m^2 を持続点滴静注
DNR は Day 1、2 に 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与
地固め療法（最大 2 サイクルまで）：AraC は Day 1～5 に 100 mg/m^2 を持続点滴静注
DNR は Day 1、2 に 60 mg/m^2 を 15 分間静脈内投与

治療期間：
治療期は、寛解導入療法 2 サイクル、地固め療法 2 サイクルの場合で約 168～224 日間

追跡期間は、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

前治療及び併用療法：
併用禁止：
治療期に他の抗癌治療（抗白血病治療含む）や他の治験治療を行うことは不可とした。ただし、病勢が持続する又は再発した場合は当該被験者に対して他の抗白血病治療の実施を可能とし、当該被験者については生存期間を追跡調査した。
併用可能：
・悪心及び嘔吐に対する予防投与は、医療機関の方針及び手順に従い実施可能とした。
・NS-87 に対する過敏症反応又は投与部位反応が認められた場合は、以降の投与時に前処置として予防薬を投与することとした。過敏症反応は重症度に応じて治療した。
・支持療法や緩和療法（疼痛管理など）は臨床上の必要性に応じて実施可能とした。
・著しい好中球減少時には好中球絶対数>500/μL に回復するまでは感染症に対する抗生物質の予防投与を強く推奨した。
・医療機関の指針及び American Society of Clinical Oncology（米国臨床腫瘍学会）の基準に従い増殖因子の投与は可能とした。
・医療機関の指針に従い輸血療法（赤血球、血小板）は実施可能とした。

評価項目：
有効性：
主要評価項目：全生存期間（OS）
副次評価項目：寛解導入療法後の寛解（CR、CR+CRi）率、治療後の最良寛解（CR、CR+CRi）率、EFS、寛解持続期間、MLFS 率、HSCT 実施の被験者数
＜治療期における治療効果の判定基準＞
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
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
その他の有効性評価項目：好中球数及び血小板数の回復期間、薬剤経済学評価
薬物動態：
NS-87 投与群の寛解導入療法 1 サイクルの投与開始から 45 分、3、8、48、168 時間後又は点滴終了時、2、6、96、168 時間後に採血し、AraC、DNR の総濃度を求めた。
安全性：
有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象、骨髄抑制関連事象（例；感染及び出血事象）、心関連事象及び臨床検査（血液毒性、血液生化学毒性）、血清銅濃度、バイタルサイン、心電図、LVEF

追跡期では、5 年間の追跡期間中の OS を評価した。さらに、遺伝子変異と有効性（OS、EFS、寛解持続期間、最良寛解率、MLFS 率及び HSCT 実施率）との相関を探索的に解析した。安全性は追跡期間中の死亡のみ収集した。

統計手法：
(1) 解析対象集団
Intent-to-treat（ITT）集団（主解析対象集団）：ランダム化され治療群を割り当てられた全被験者であり、有効性の主要評価項目の評価対象集団（選択・除外基準違反は問わない）。
Per protocol（PP）集団：全ての選択/除外基準に適合し、NS-87 又は 7+3 療法を 1 回以上投与され、独立評価委員において AML と診断された全被験者。HSCT への移行に関する解析は本対象集団で実施した。
安全性解析対象集団：NS-87 又は 7+3 療法を 1 回以上投与した全被験者（選択・除外基準違反は問わない）。
MLFS 集団：PP 集団であり、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全被験者

(2) 有効性

1) 主要評価項目：OS

全てのランダム化された被験者を評価対象とした。主要評価項目の解析は、死亡例が 236 例に達した段階で実施した。死亡例数は対立仮説に基づき設定した。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。追跡期間は最長で 5 年とした。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。

2) 副次及びその他の評価項目

EFS：

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。

寛解及び最良寛解：

寛解は治療期中に CR 又は CRi に到達した被験者と定義した。

寛解導入療法後の寛解率は、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。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。治療後の最良寛解率は、治療期を通して最も良好な寛解評価（CR 又は CR+CRi）の割合とした。

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。

寛解持続期間：

CR 又は CRi に到達した被験者を評価対象とした。寛解持続期間は、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。

MLFS 率：

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全被験者を評価対象とし、層別 Mantel-Haenszel 検定を用いて NS-87 と 7+3 療法を比較した。

＜MLFS の定義＞：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

HSCT 実施率：

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。

医療資源利用：

計画した寛解導入療法、地固め療法に伴う費用及び予定外の支持療法にかかった費用を算定するため、医療資源の利用状況に関するデータを収集した。

3) レトロスペクティブ探索的解析（追跡期の治験実施計画書 ver.2.4、SAP ver.2.0 にて追加）

有効性評価項目と遺伝子変異との相関：

ITT-Mutation 解析対象集団（ランダム化された被験者のうち、AML 遺伝子パネル検査を実施した被験者）を用いて、特定の遺伝子変異の有無別に OS、EFS、寛解持続期間、最良寛解率、MLFS 率、HSCT 実施率を要約した。

HSCT に対する被験者の忍容性に及ぼす影響：
ITT-HSCT 解析対象集団（ランダム化された被験者のうち、HSCT を実施した被験者）を用いて、主要評価項目解析のデータカットオフ時点で HSCT を受けた被験者における NS-87 の効果を 7+3 療法群とレトロスペクティブ解析により比較した。

(3) 安全性
有害事象は、MedDRA version 16.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類した。また、重症度（NCI の CTCAE を用いた Grade）、及び治験薬との因果関係別に要約した。
重篤な有害事象は、投与開始 Day 1 から治療期終了 30 日後まで収集した。
全死亡例数に加え、投与開始後 30 日又は 60 日以内の死亡例数を集計した。
アントラサイクリンは心機能に悪影響を及ぼすことが知られているため、治療期及び追跡期を通じて心機能を観察した。
臨床検査値は、有害事象や血球回復などの臨床イベントに該当しない限り、プロトコルで規定した検査値のみを記録した。
血清銅濃度は、ベースライン値に回復するまで定期的に評価し、1 年を超える銅濃度の上昇が見られた被験者の割合を報告した。

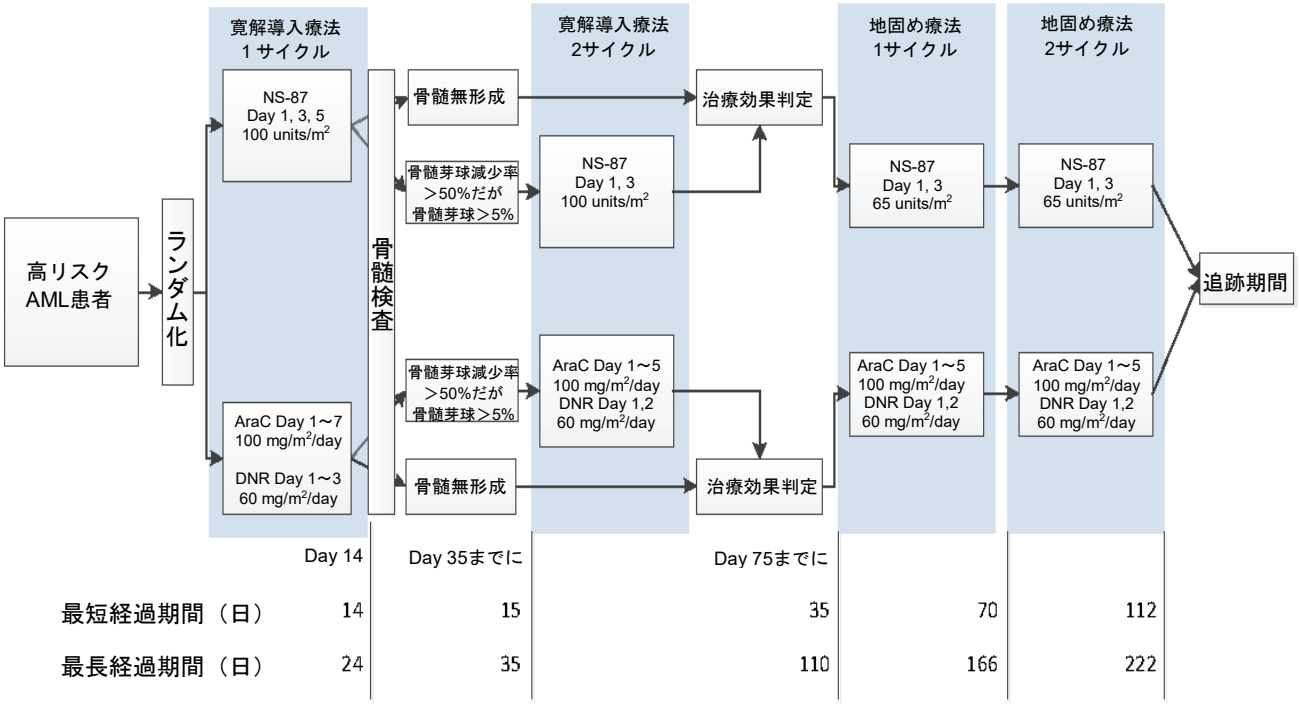


図 2.7.6.4.1-1 試験デザイン図

＜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 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 Day 35 までに開始した。
寛解導入療法 2 サイクル後に寛解（CR 又は 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 PS が 0～2、好中球絶対数＞500/μL かつ血小板数＞50000/μL、LVEF≧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 までに開始した。

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］

2.7.6.4.2 被験者の内訳

解析対象例数並びに治療期終了時及び追跡期終了時の被験者の内訳を表 2.7.6.4.2-1 に示す。

ランダム化した全例 309 例（NS-87 群 153 例、7+3 療法群 156 例）を ITT 集団とした。そのうち、治験薬を投与しなかった 5 例を除外した 304 例（NS-87 群 153 例、7+3 療法群 151 例）を安全性解析対象集団とした。さらに選択/除外基準に適合しなかった被験者を除外した NS-87 群 145 例、7+3 療法群 135 例を PP 集団とし、さらに Day 14 に評価可能な骨髄検査の結果が得られなかった被験者を除外した NS-87 群 126 例、7+3 療法群 119 例を MLFS 解析対象集団とした。

ITT 集団において、治療を完了した割合は 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。また、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。試験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 7+3 療法群の方が高かった。治療完了前に死亡した被験者の割合は両群で同程度であった。5 年の追跡期間を完了した割合は、NS-87 群 16%（25/153 例）の方が、7+3 療法群 7.1%（11/156 例）よりも高く、追跡期終了までに死亡が確認された割合は、NS-87 群 75%（114/153 例）の方が、7+3 療法群 87%（135/156 例）より低かった。

表 2.7.6.4.2-1 解析対象例数及び被験者の内訳（ITT）

	NS-87 (N=153) n (%)	7+3 療法 (N=156) n (%)	合計 (N=309) n (%)
ITT 集団	153	156	309
安全性解析対象集団	153 (100)	151 (97)	304 (98)
PP 集団	145 (95)	135 (87)	280 (91)
MLFS 解析対象集団	126 (82)	119 (76)	245 (79)
治療期の完了・中止理由			
治療完了	22 (14)	10 (6.4)	32 (10)
治療無効	49 (32)	70 (45)	119 (39)
CR 又は CRi 到達後に再発	4 (2.6)	5 (3.2)	9 (2.9)
移植	37 (24)	21 (13)	58 (19)
許容不可能な毒性	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (1.9)
治験実施計画書不遵守	0	0	0
治験実施計画書にない化学療法剤の投与	2 (1.3)	7 (4.5)	9 (2.9)
併発疾患	5 (3.3)	4 (2.6)	9 (2.9)
治験責任医師の判断	6 (3.9)	6 (3.8)	12 (3.9)
同意撤回	3 (2.0)	9 (5.8)	12 (3.9)
追跡不能	0	0	0
死亡	12 (7.8)	17 (11)	29 (9.4)
その他	9 (5.9)	5 (3.2)	14 (4.5)
追跡期の完了・中止理由			
追跡期間 5 年を完了	25 (16)	11 (7.1)	36 (12)
同意撤回	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)
追跡不能	4 (2.6)	0	4 (1.3)
死亡	114 (75)	135 (87)	249 (81)
その他	0	0	0

［5.3.5.1-1 CSR Addendum Table 2 を引用］

2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.3-1 に示す。

ITT 集団において、患者背景は群間でよく一致していた。年齢の中央値は 68 歳、男性が約 60%、ほとんどの被験者が白人であり、体重の中央値は約 82 kg であった。体表面積の中央値は 2.0 m^2、PS スコアはほとんどの被験者で 0 又は 1 であり、これらは群間で同様の傾向であった。

試験開始時の原疾患の種類は、MDS の既往のある AML（$_{MDS}$AML）で低メチル化薬の投与歴を有する患者、MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML（*de novo* AML）患者、治療関連 AML（t-AML）患者が多かった。

表 2.7.6.4.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）

	NS-87 (N=153)	7+3 療法 (N=156)	合計 (N=309)
年齢			
平均値（標準偏差）（歳）	67.8 (4.19)	67.7 (4.10)	67.7 (4.14)
中央値（歳）	68.0	68.0	68.0
最小値、最大値（歳）	60, 75	60, 75	60, 75
60～69 歳 n (%)	96 (63)	102 (65)	198 (64)
70～75 歳 n (%)	57 (37)	54 (35)	111 (36)
性別			
男性 n (%)	94 (61)	96 (62)	190 (61)
女性 n (%)	59 (39)	60 (38)	119 (39)
人種			
インディアン又はアラスカ先住民 n (%)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
アジア人 n (%)	6 (3.9)	2 (1.3)	8 (2.6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人 n (%)	7 (4.6)	6 (3.8)	13 (4.2)
白人 n (%)	128 (84)	139 (89)	267 (86)
その他 n (%)	11 (7.2)	8 (5.1)	19 (6.1)
複数人種 n (%)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
体重 中央値（kg）	82.0	82.7	82.1
身長 中央値（cm）	170.2	170.2	170.2
体表面積 中央値（m^2）	2.0	2.0	2.0
ECOG PS			
0 n (%)	37 (24)	45 (29)	82 (27)
1 n (%)	101 (66)	89 (57)	190 (61)
2 n (%)	15 (9.8)	22 (14)	37 (12)
3 n (%)	0	0	0
4 n (%)	0	0	0
髄外性白血病あり	5 (3.3)	5 (3.2)	10 (3.2)
AML の種類			
$_{CMML}$AML	11 (7.2)	12 (7.7)	23 (7.4)
de novo AML	41 (27)	37 (24)	78 (25)
$_{MDS}$AML、低メチル化薬投与歴あり	50 (33)	55 (35)	105 (34)
$_{MDS}$AML、低メチル化薬投与歴なし	21 (14)	19 (12)	40 (13)
t-AML	30 (20)	33 (21)	63 (20)
遺伝子変異			
FLT3	22 (14.4)	21 (13.5)	43 (13.9)
NPM1	13 (8.5)	12 (7.7)	25 (8.1)
CEBPA	12 (7.8)	5 (3.2)	17 (5.5)

［5.3.5.1-1 Table 14.1.2.1、Table 6 を引用］

2.7.6.4.4 有効性及び薬物動態

2.7.6.4.4.1 主要評価項目（全生存期間：OS）

主要評価項目の解析は解析計画通り、死亡例が 236 例に達した段階で実施した。ITT 集団における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4.1-1 に、全生存期間中央値（MST）を表 2.7.6.4.4.1-1 に、HSCT 時点を打ち切りとした感度分析における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4.1-2 に示す。

MST 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 療法群と比較して OS の有意な延長が認められた（片側 P=0.003、層別 Log rank 検定）。

OS の感度分析において、MST 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（図 2.7.6.4.4.1-2）。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）。

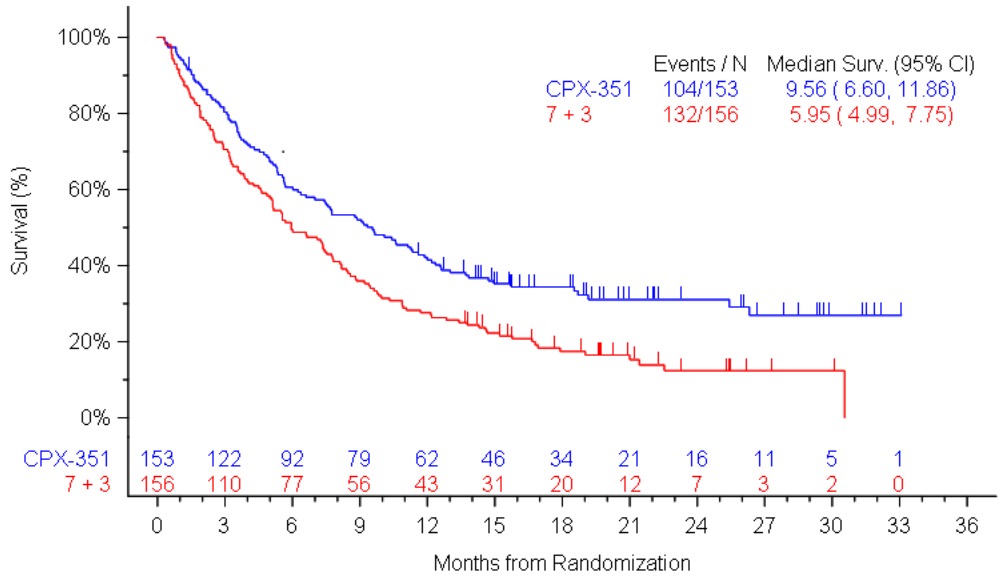


図 2.7.6.4.4.1-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

CPX-351：NS-87 群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 Figure 3 を引用］

表 2.7.6.4.4.1-1 全生存期間中央値（ITT）

	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	

a：層別 Log rank 検定

［5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1 を引用］

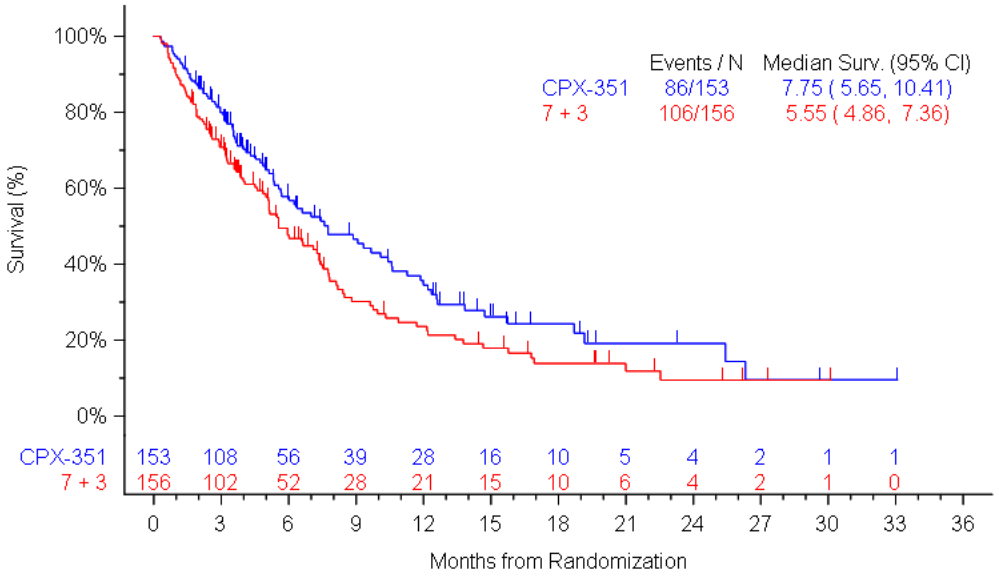


図 2.7.6.4.4.1-2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線、感度分析（ITT）

CPX-351：NS-87 群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 Figure 4 を引用］

ランダム割付時のサブグループ別に解析した MST を表 2.7.6.4.4.1-2 に示す。

低メチル化薬の投与歴を有する MDSAML を除く、全てのサブグループにおいて、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。

表 2.7.6.4.4.1-2 ランダム化割付時のサブグループ別の全生存期間中央値（ITT）

	NS-87		7+3 療法		ハザード比 (95%信頼区間)
	n	生存期間 中央値（ヵ月）	n	生存期間 中央値（ヵ月）	
年齢					
60～69 歳	96	9.63	102	6.87	0.68 (0.49, 0.95)
70～75 歳	57	8.87	54	5.62	0.55 (0.36, 0.84)
AML サブタイプ					
CMMLAML	11	9.33	12	2.28	0.37 (0.14, 0.95)
*de novo*AML	41	10.09	37	7.36	0.71 (0.42, 1.20)
MDSAML、低メチル化薬投与歴あり	50	5.65	55	7.43	0.98 (0.64, 1.51)
MDSAML、低メチル化薬投与歴なし	21	15.74	19	5.13	0.46 (0.21, 0.97)
t-AML	30	12.17	33	5.95	0.48 (0.26, 0.86)

［5.3.5.1-1 Table 7 を引用］

追跡期間 5 年終了までの OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4.1-3 に、MST を表 2.7.6.4.4.1-3 に示す。なお、追跡期間（中央値）は NS-87 群 60.91 ヵ月、7+3 療法群 59.89 ヵ月であった。

追跡期間 5 年間終了までの MST は、NS-87 群 9.33 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 0.70（0.55～0.91）で NS-87 群の方が 7+3 療法群よりも OS の延長が認められた。

7+3 療法群では試験開始後 12 ヵ月間の死亡例が多く、生存曲線は約 30 ヵ月でプラトーに達した。5 年生存率は、NS-87 群 18%の方が、7+3 療法群 8%よりも高かった。

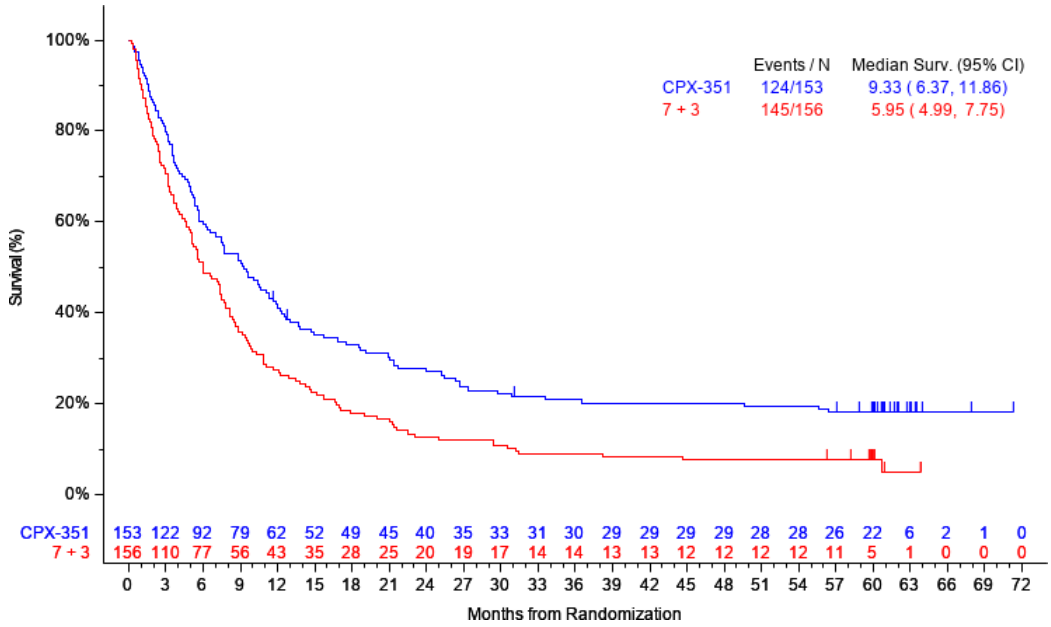


図 2.7.6.4.4.1-3 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (追跡期間 5 年終了まで) （ITT）
CPX-351：NS-87 群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 CSR Addendum Figure 1 を引用］

表 2.7.6.4.4.1-3 全生存期間中央値 (追跡期間 5 年終了まで) （ITT）

	NS-87（N=153）	7+3 療法（N=156）
生存例数 n(%)	29 (19.0)	11 (7.1)
生存期間中央値（95%信頼区間）（ヵ月）	9.33 (6.37, 11.86)	5.95 (4.99, 7.75)
ハザード比（95%信頼区間）	0.70 (0.55, 0.91)	

［5.3.5.1-1 CSR Addendum Table 4 を引用］

2.7.6.4.4.2 副次及びその他の評価項目

（1） 寛解率

治験責任医師による治療効果判定と独立評価委員（血液病理医）による治療効果判定は、ほぼ一致していた（表 2.7.6.4.4.2-1）。治験責任医師の判定を独立評価委員が修正したのは、CR から CRi への下方修正 2 例、CRi から無効への下方修正 4 例、CRi から CR への上方修正 3 例であった。

表 2.7.6.4.4.2-1 独立評価委員（血液病理医）による治療効果判定の検証

	治験責任医師の治療効果判定	
独立評価委員による検証結果	CR (N=96) n (%)	CRi (N=33) n (%)
CR	94 (97.9)	3 (9.1)
CRi	2 (2.1)	26 (78.8)
無効	0	4 (12.1)

［5.3.5.1-1 Table 8 を引用］

ITT 集団における寛解導入療法後の寛解率及びサブグループ別寛解率を表 2.7.6.4.4.2-2 に示す。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）。また、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）。

60 代、70 代ともに、NS-87 群で 7+3 療法群と比較して CR 率は高かった。AML サブタイプ別では、低メチル化薬の投与歴のない MDSAML 及び *de novo* AML 集団において、NS-87 群で 7+3 療法群と比較して CR 率は高かった。

表 2.7.6.4.4.2-2 寛解導入療法後の寛解率（ITT）

		NS-87 n (%)	7+3 療法 n (%)	オッズ比 (95%信頼区間) 片側 P 値 [a]
N		153	156	
CR+CRi		73 (47.7)	52 (33.3)	1.77 (1.11, 2.81) P=0.008
CR		57 (37.3)	40 (25.6)	1.69 (1.03, 2.78) P=0.020
CRi		16 (10.5)	12 (7.7)	
無効		80 (52.3)	104 (66.7)	
サブグループ別寛解率				
年齢				
60～69 歳	N	96	102	
	CR	38 (39.6)	27 (26.5)	1.82 (1.00, 3.32)
	CRi	10 (10.4)	10 (9.8)	
70～75 歳	N	57	54	
	CR	19 (33.3)	13 (24.1)	1.58 (0.69, 3.62)
	CRi	6 (10.5)	2 (3.7)	
AML サブタイプ				
CMML AML	N	11	12	
	CR	2 (18.2)	3 (25.0)	0.67 (0.09, 4.99)
	CRi	2 (18.2)	0	
de novo AML	N	41	37	
	CR	19 (46.3)	10 (27.0)	2.33 (0.90, 6.03)
	CRi	4 (9.8)	2 (5.4)	
MDSAML、低メチル化薬投与歴あり	N	50	55	
	CR	13 (26.0)	10 (18.2)	1.58 (0.62, 4.02)
	CRi	5 (10.0)	8 (14.5)	
MDSAML、低メチル化薬投与歴なし	N	21	19	
	CR	12 (57.1)	7 (36.8)	2.29 (0.64, 8.15)
	CRi	2 (9.5)	0	
t-AML	N	30	33	
	CR	11 (36.7)	10 (30.3)	1.33 (0.47, 3.81)
	CRi	3 (10.0)	2 (6.1)	

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

［5.3.5.1-1 Table 9 を引用］

（2） 最良寛解率

寛解導入療法を CRi 判定で完了した被験者が、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は、治療効果を CR に上方修正することとしていたが、治療効果判定が CRi から CR に上方修正された被験者はいなかった。したがって、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。

（3） 無イベント生存期間（EFS）

ランダム割付日から病勢持続の確認、CR 到達後の再発、死亡のうち最も早い日付までの期間を EFS とし、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4.2-1 に示す。ITT 集団では、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）。

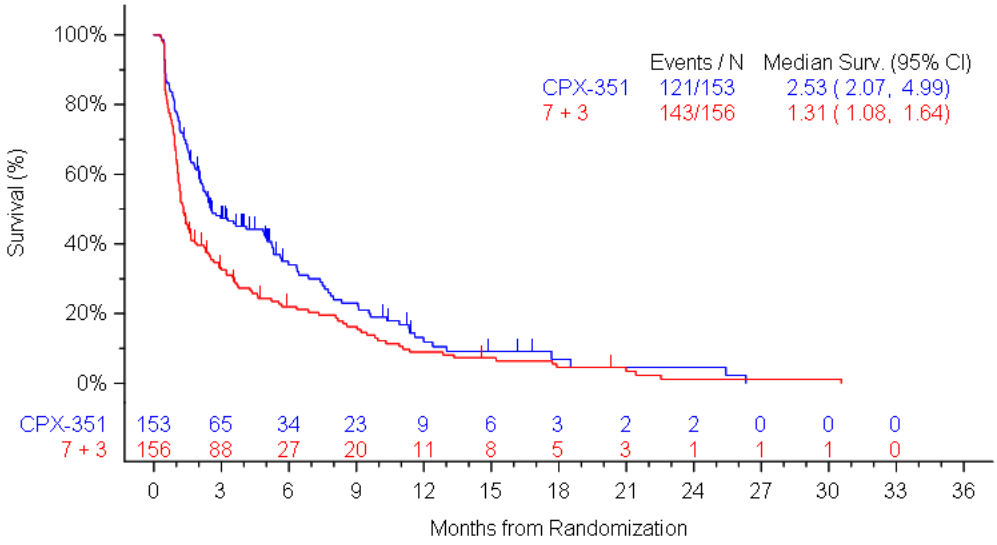


図 2.7.6.4.4.2-1 無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

CPX-351：NS-87 群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 Figure 5 を引用］

（4） 寛解持続期間

ITT 集団における 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）。

（5） 形態学的無白血病病態（MLFS）率

MLFS 集団における MLFS 率及びサブグループ別 MLFS 率を表 2.7.6.4.4.2-3 に示す。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）。

また、サブグループ解析では、低メチル化薬の投与歴のない $_{MDS}$AML 以外のすべてのサブグループにおいて、NS-87 群の方が 7+3 療法群と比較して MLFS 率が高かった。

表 2.7.6.4.4.2-3 MLFS 率（MLFS 解析対象集団）

	NS-87		7+3 療法		オッズ比（95%信頼区間）
	N	n (%)	N	n (%)	
MLFS	126	87 (69.0)	119	66 (55.5)	1.78 (1.05, 3.03) P=0.017 [a]
サブグループ別 MLFS					
年齢					
60～69 歳	82	54 (65.9)	77	43 (55.8)	1.52 (0.80, 2.89)
70～75 歳	44	33 (75.0)	42	23 (54.8)	2.48 (0.99, 6.18)
AML サブタイプ					
CMML AML	9	5 (55.6)	8	3 (37.5)	2.08 (0.30, 14.55)
de novo AML	35	23 (65.7)	31	14 (45.2)	2.33 (0.86, 6.29)
MDS AML、低メチル化薬投与歴あり	41	28 (68.3)	45	26 (57.8)	1.57 (0.65, 3.81)
MDS AML、低メチル化薬投与歴なし	19	14 (73.7)	14	11 (78.6)	0.76 (0.15, 3.92)
t-AML	22	17 (77.3)	21	12 (57.1)	2.55 (0.68, 9.54)

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

［5.3.5.1-1 Table 10 を引用］

（6） HSCT

ITT 集団で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（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 の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4.2-2 に示す。HSCT 実施時点を起点とした時の MST 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）。

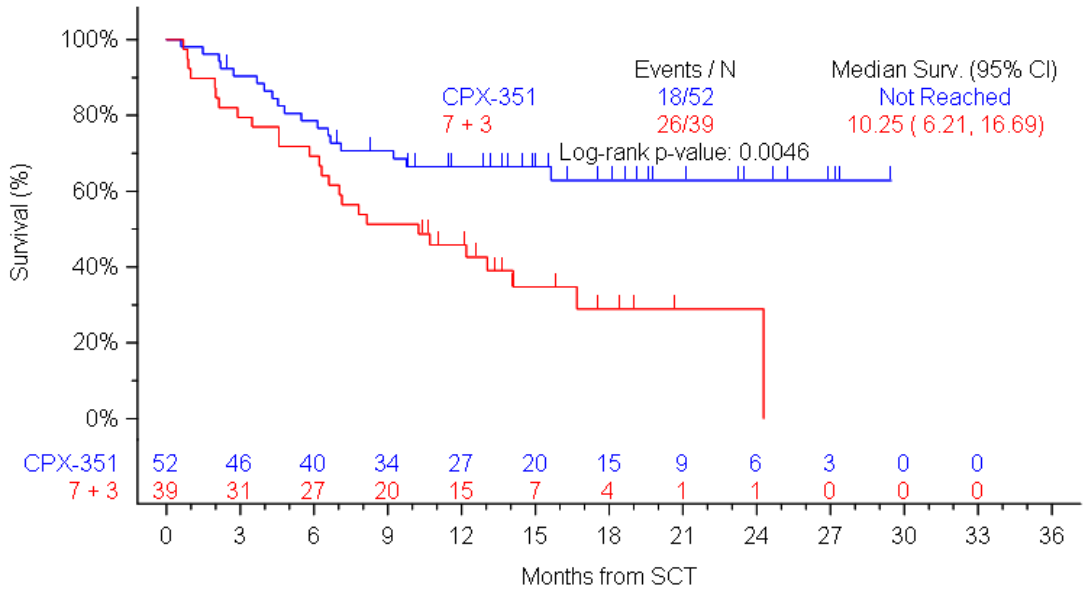


図 2.7.6.4.4.2-2 HSCT 実施時点を起点とした OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

CPX-351：NS-87 群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 Figure 6 を引用］

また、ITT-HSCT 解析対象集団（NS-87 群 53 例、7+3 療法群 39 例）について、HSCT 実施時点を起点とした時の追跡期間（ランダム化から 5 年）終了までの OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4.2-3 に、MST を表 2.7.6.4.4.2-4 に示す。

追跡期間終了までにおいても、HSCT 実施時点を起点とした時の MST は、NS-87 群では未達、7+3 療法群は 10.25 ヵ月で、ハザード比（95%信頼区間）は 0.51（0.28～0.90）であった。

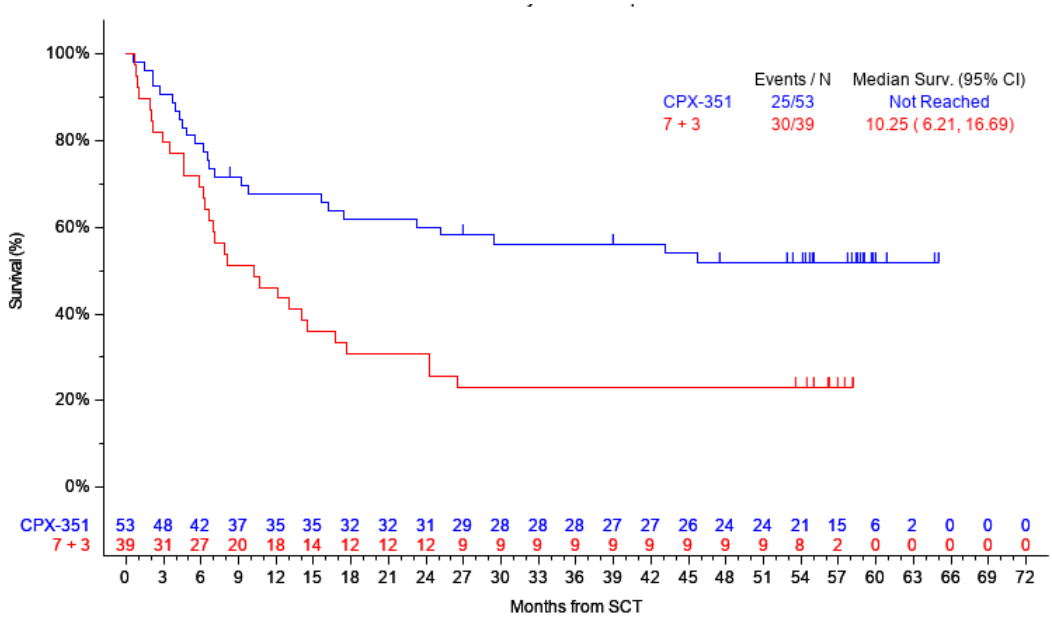


図 2.7.6.4.4.2-3 追跡期間終了までの HSCT 実施時点を起点とした OS の Kaplan-Meier 曲線（追跡期間 5 年、ITT-HSCT 解析対象集団）

CPX-351：NS-87 群、7+3：7+3 療法群

［5.3.5.1-1 CSR Addendum Figure 2 を引用］

表 2.7.6.4.4.2-4 追跡期間終了までの HSCT 実施時点を起点とした OS（追跡期間 5 年、ITT-HSCT 解析対象集団）

	NS-87（N=153）	7+3 療法（N=156）
生存 n(%)	28 (18.3)	9 (5.8)
生存期間中央値（95%信頼区間）（ヵ月）	NR	10.25 (6.21, 16.69)
ハザード比（95%信頼区間）	0.51 (0.28, 0.90)	

NR：未達

［5.3.5.1-1 CSR Addendum Table 5 を引用］

（7） 好中球数及び血小板数の回復期間

両群ともに寛解導入療法 1 サイクル投与開始後 5～7 日以内に好中球数及び血小板数の減少が生じた。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 2.7.6.4.4.2-5 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 2.7.6.4.4.2-5 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）

	NS-87		7+3 療法	
	n/N	中央値（Q1、Q3）（日）	n/N	中央値（Q1、Q3）（日）
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（≧10×10⁴/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 [a]				
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（≧10×10⁴/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（≧5×10⁴/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 [a]				
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（≧5×10⁴/μL）までの期間	14/15	35 (28, 48)	17/18	24 (21, 29)
ITT 集団のすべての被験者 [b]				
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（≧10×10⁴/μL）までの期間	65/153	49 (37, 132)	44/156	44 (30, 163)

N：各グループの該当例数、n：記載の値まで回復した例数
a：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。
b：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。

［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］

（8） 治療の経済性

医療全般の利用状況（入院、入院期間、集中治療室への入室、救急外来の受診、再入院など）、臨床検査の実施状況及び所定の医薬品及び血液製剤の使用状況を調査し、群間差を検討した。すべての被験者を対象に予備的解析を行ったところ、医療全般の利用状況には統計学的有意差はなかったが、臨床検査の実施並びに感染症治療薬及び血液製剤の使用は NS-87 群のほうが若干多かった。ただし、これらの解析は NS-87 群と 7+3 療法群との治療期間（それぞれ 62 日間、41 日間）の差を考慮していない。

2.7.6.4.4.3 薬物動態

薬物動態の結果は、母集団薬物動態解析の報告書（5.3.3.5-1）に示す。

2.7.6.4.5 安全性

2.7.6.4.5.1 治験薬の投与量及び投与期間

治験薬の投与量及び投与期間を表 2.7.6.4.5.1-1 に示す。安全性解析対象集団の全例が寛解導入療法 1 サイクル投与を受け、両群ともそのうち 1/3 程度が 2 サイクル投与まで受けた。地固め療法 1 サイクル、2 サイクル投与を受けた被験者の割合は、いずれも NS-87 群の方が 7+3 療法群よりも高く、治療期間の中央値は NS-87 群で 62.00 日間、7+3 療法群で 41.00 日間であった。

表 2.7.6.4.5.1-1 治験薬の投与例数、投与量及び投与期間（安全性解析対象集団）

	NS-87 （N=153）	7+3 療法 （N=151）
寛解導入療法 1 サイクル n(%)	153 (100)	151 (100)
寛解導入療法 2 サイクル n(%)	48 (31)	51 (34)
地固め療法 1 サイクル n(%)	49 (32)	32 (21)
地固め療法 2 サイクル n(%)	23 (15)	12 (7.9)
累積投与量		
NS-87、中央値（units）[a]	814	
AraC、中央値（mg）		1743.0
DNR、中央値（mg）		447.0
投与期間、中央値（日）[b]	19.00	10.00
治療期間、中央値（日）[c]	62.00	41.00

a：1 units=AraC 1 mg + DNR 0.44 mg
b：投与期間＝治験薬の最終投与日－治験薬の初回投与日
c：治療期間＝治療期の終了日－治験薬の初回投与日+1

［5.3.5.1-1 Table 13 を引用］

2.7.6.4.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象は投与開始から治療期終了まで、重篤な有害事象は治療期終了後 30 日まで収集した。治療期の終了後 30 日から追跡期終了（死亡まで又はランダム化から 5 年）までは死亡に関する情報のみ収集した。

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.4.5.2-1 に示す。

両群ともに有害事象の発現率は 100%で、副作用発現率は 95%であった。高頻度に発現した有害事象は、群間で類似しており、いずれかの群で 30%以上発現したのは、発熱性好中球減少症、下痢、悪心、末梢性浮腫、便秘、鼻出血、疲労、頭痛、食欲減退、咳嗽であった。NS-87 群では 7+3 療法群よりも治療期間が長かったにも関わらず、Grade 3 以上の有害事象発現率は NS-87 群 92%、7+3 療法群 91%と同程度であった。治療期の Grade 5（死亡）の有害事象発現率は、NS-87 群 20%、7+3 療法群 19%、重篤な有害事象発現率は NS-87 群 59%、7+3 療法群 43%であった。中止に至った有害事象は、NS-87 群 2.0%、7+3 療法群 1.3%であった。

表 2.7.6.4.5.2-1 有害事象の要約

	NS-87（N=153）	7+3 療法（N=151）
	n (%)	n (%)
有害事象	153 (100)	151 (100)
副作用	146 (95)	143 (95)
Grade 別の有害事象		
Grade 1	1 (0.7)	2 (1.3)
Grade 2	11 (7.2)	12 (7.9)
Grade 3	85 (56)	92 (61)
Grade 4	25 (16)	16 (11)
Grade 5（死亡に至った有害事象）	31 (20)	29 (19)
Grade 3 又は 4 の有害事象	110 (72)	108 (72)
Grade 3 以上の有害事象	141 (92)	137 (91)
重篤な有害事象	90 (59)	65 (43)
投与中止に至った有害事象	3 (2.0)	2 (1.3)

治験薬に関連のある有害事象（副作用）は、missing、possible、probable、definite と判定された有害事象とした。Grade は CTCAE ver.3.0 を用い、Grade 1（軽度の有害事象）、Grade 2（中等度の有害事象）、Grade 3（高度の有害事象）、Grade 4（生命を脅かす又は活動不能とする有害事象）、Grade 5（有害事象による死亡）とした。同一被験者で複数の Grade がある場合は、最大 Grade に集計した。

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.6 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

両群ともすべての被験者で有害事象が認められた。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.4.5.2-2 に示す。

いずれかの群で 30%以上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%）、悪心（49%、55%）、下痢（46%、68%）、便秘（42%、40%）、末梢性浮腫（41%、50%）、鼻出血（36%、18%）、疲労（35%、35%）、頭痛（35%、25%）、食欲減退（33%、41%）、咳嗽（33%、22%）であった。

いずれかの群で 20%以上発現した副作用は、発熱性好中球減少症（NS-87 群 60%、7+3 療法群 60%）、悪心（42%、47%）、下痢（33%、52%）、疲労（29%、25%）、鼻出血（24%、8.6%）、食欲減退（23%、35%）、嘔吐（21%、17%）、発疹（21%、15%）、末梢性浮腫（18%、23%）であった。

表 2.7.6.4.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（いずれかの群で 5%以上）

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)
心臓障害	63 (41)	61 (40)	30 (20)	37 (25)
頻脈	23 (15)	17 (11)	10 (6.5)	10 (6.6)
心房細動	10 (6.5)	16 (11)	4 (2.6)	7 (4.6)
眼障害	41 (27)	27 (18)	18 (12)	11 (7.3)
霧視	10 (6.5)	2 (1.3)	2 (1.3)	0
結膜出血	8 (5.2)	6 (4.0)	6 (3.9)	2 (1.3)
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)

表 2.7.6.4.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（いずれかの群で 5%以上）（続き）

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 (%)
嘔吐	39 (25)	33 (22)	32 (21)	26 (17)
腹痛	33 (22)	30 (20)	17 (11)	21 (14)
腹部膨満	18 (12)	17 (11)	4 (2.6)	10 (6.6)
痔核	18 (12)	12 (7.9)	4 (2.6)	1 (0.7)
口腔内出血	16 (10)	8 (5.3)	9 (5.9)	3 (2.0)
口内炎	14 (9.2)	16 (11)	12 (7.8)	13 (8.6)
消化不良	14 (9.2)	9 (6.0)	10 (6.5)	6 (4.0)
歯肉出血	12 (7.8)	7 (4.6)	8 (5.2)	3 (2.0)
口内乾燥	11 (7.2)	12 (7.9)	2 (1.3)	7 (4.6)
嚥下障害	10 (6.5)	10 (6.6)	6 (3.9)	6 (4.0)
上腹部痛	9 (5.9)	4 (2.6)	3 (2.0)	1 (0.7)
口腔内潰瘍形成	9 (5.9)	2 (1.3)	6 (3.9)	2 (1.3)
口腔内痛	5 (3.3)	10 (6.6)	1 (0.7)	4 (2.6)
胃食道逆流性疾患	4 (2.6)	9 (6.0)	2 (1.3)	7 (4.6)
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)
悪寒	41 (27)	41 (27)	23 (15)	14 (9.3)
発熱	33 (22)	25 (17)	19 (12)	15 (9.9)
粘膜の炎症	28 (18)	31 (21)	22 (14)	27 (18)
無力症	14 (9.2)	15 (9.9)	8 (5.2)	11 (7.3)
浮腫	13 (8.5)	14 (9.3)	6 (3.9)	3 (2.0)
胸痛	12 (7.8)	14 (9.3)	5 (3.3)	3 (2.0)
カテーテル留置部位疼痛	11 (7.2)	4 (2.6)	1 (0.7)	0
カテーテル留置部位紅斑	9 (5.9)	7 (4.6)	2 (1.3)	3 (2.0)
胸部不快感	9 (5.9)	6 (4.0)	0	4 (2.6)
感染症および寄生虫症	112 (73)	103 (68)	72 (47)	60 (40)
肺炎	37 (24)	30 (20)	20 (13)	18 (12)
敗血症	15 (9.8)	13 (8.6)	9 (5.9)	9 (6.0)
菌血症	15 (9.8)	4 (2.6)	7 (4.6)	3 (2.0)
蜂巣炎	10 (6.5)	10 (6.6)	5 (3.3)	4 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	64 (42)	51 (34)	13 (8.5)	8 (5.3)
輸血反応	15 (9.8)	14 (9.3)	0	0
転倒	13 (8.5)	8 (5.3)	2 (1.3)	0
処置による疼痛	12 (7.8)	10 (6.6)	2 (1.3)	1 (0.7)
挫傷	9 (5.9)	11 (7.3)	4 (2.6)	4 (2.6)
臨床検査	39 (25)	43 (28)	21 (14)	20 (13)
駆出率減少	9 (5.9)	10 (6.6)	7 (4.6)	9 (6.0)
体重減少	5 (3.3)	11 (7.3)	2 (1.3)	8 (5.3)
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)
水分過負荷	13 (8.5)	19 (13)	3 (2.0)	6 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	75 (49)	68 (45)	26 (17)	23 (15)
関節痛	24 (16)	9 (6.0)	4 (2.6)	0
背部痛	23 (15)	21 (14)	7 (4.6)	5 (3.3)
四肢痛	20 (13)	14 (9.3)	7 (4.6)	2 (1.3)
頚部痛	12 (7.8)	8 (5.3)	3 (2.0)	2 (1.3)
筋骨格痛	10 (6.5)	6 (4.0)	0	1 (0.7)
筋肉痛	8 (5.2)	4 (2.6)	3 (2.0)	3 (2.0)
筋力低下	4 (2.6)	11 (7.3)	3 (2.0)	6 (4.0)
神経系障害	102 (67)	84 (56)	57 (37)	49 (32)
頭痛	53 (35)	37 (25)	24 (16)	16 (11)

表 2.7.6.4.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（いずれかの群で 5%以上）（続き）

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 (%)
浮動性めまい	32 (21)	31 (21)	14 (9.2)	15 (9.9)
味覚異常	12 (7.8)	11 (7.3)	9 (5.9)	10 (6.6)
傾眠	3 (2.0)	9 (6.0)	1 (0.7)	4 (2.6)
精神障害	80 (52)	81 (54)	27 (18)	30 (20)
不眠症	36 (24)	38 (25)	11 (7.2)	10 (6.6)
不安	23 (15)	22 (15)	9 (5.9)	8 (5.3)
錯乱状態	22 (14)	26 (17)	7 (4.6)	12 (7.9)
うつ病	10 (6.5)	10 (6.6)	3 (2.0)	3 (2.0)
激越	8 (5.2)	4 (2.6)	1 (0.7)	0
譫妄	7 (4.6)	13 (8.6)	1 (0.7)	3 (2.0)
幻覚	5 (3.3)	8 (5.3)	1 (0.7)	3 (2.0)
腎および尿路障害	48 (31)	49 (32)	19 (12)	18 (12)
急性腎不全	12 (7.8)	15 (9.9)	2 (1.3)	6 (4.0)
血尿	10 (6.5)	10 (6.6)	3 (2.0)	2 (1.3)
尿失禁	9 (5.9)	6 (4.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
排尿困難	8 (5.2)	10 (6.6)	5 (3.3)	2 (1.3)
頻尿	8 (5.2)	8 (5.3)	3 (2.0)	2 (1.3)
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)
呼吸困難	37 (24)	32 (21)	16 (10)	18 (12)
低酸素症	30 (20)	31 (21)	17 (11)	18 (12)
口腔咽頭痛	28 (18)	16 (11)	11 (7.2)	9 (6.0)
胸水	26 (17)	29 (19)	10 (6.5)	11 (7.3)
肺水腫	13 (8.5)	16 (11)	6 (3.9)	7 (4.6)
ラ音	12 (7.8)	10 (6.6)	1 (0.7)	5 (3.3)
喀血	12 (7.8)	7 (4.6)	5 (3.3)	4 (2.6)
呼吸不全	11 (7.2)	10 (6.6)	4 (2.6)	5 (3.3)
喘鳴	11 (7.2)	7 (4.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
鼻閉	9 (5.9)	4 (2.6)	3 (2.0)	1 (0.7)
しゃっくり	7 (4.6)	9 (6.0)	1 (0.7)	3 (2.0)
頻呼吸	7 (4.6)	8 (5.3)	0	4 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	124 (81)	97 (64)	94 (61)	61 (40)
発疹	44 (29)	33 (22)	32 (21)	23 (15)
そう痒症	23 (15)	13 (8.6)	16 (10)	7 (4.6)
点状出血	21 (14)	18 (12)	11 (7.2)	10 (6.6)
斑状丘疹状皮疹	14 (9.2)	13 (8.6)	9 (5.9)	9 (6.0)
紅斑	14 (9.2)	10 (6.6)	3 (2.0)	2 (1.3)
寝汗	14 (9.2)	8 (5.3)	6 (3.9)	5 (3.3)
血性水疱	14 (9.2)	5 (3.3)	8 (5.2)	2 (1.3)
多汗症	10 (6.5)	13 (8.6)	3 (2.0)	4 (2.6)
そう痒性皮疹	10 (6.5)	6 (4.0)	8 (5.2)	5 (3.3)
斑状出血	9 (5.9)	12 (7.9)	3 (2.0)	3 (2.0)
皮膚乾燥	8 (5.2)	7 (4.6)	3 (2.0)	3 (2.0)
紅斑性皮疹	6 (3.9)	8 (5.3)	5 (3.3)	3 (2.0)
脱毛症	4 (2.6)	17 (11)	3 (2.0)	15 (9.9)
皮膚病変	4 (2.6)	9 (6.0)	0	5 (3.3)
血管障害	79 (52)	70 (46)	35 (23)	31 (21)
低血圧	31 (20)	30 (20)	16 (10)	14 (9.3)
高血圧	29 (19)	23 (15)	9 (5.9)	8 (5.3)
深部静脈血栓症	9 (5.9)	9 (6.0)	3 (2.0)	2 (1.3)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5 を改変］

いずれかの群で 5%以上に発現した Grade 3～5 の有害事象を表 2.7.6.4.5.2-3 に示す。

高頻度（10%以上）に認められたのは、発熱性好中球減少症、肺炎、低酸素症、高血圧であった。NS-87 群と 7+3 療法群とでこれらの事象の発現率は同程度であった。

表 2.7.6.4.5.2-3 Grade 3-5 の有害事象発現率（いずれかの群で 5%以上）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-87 （N=153） n (%)	7+3 療法 （N=151） n (%)
Grade 3-5 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］

2.7.6.4.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象一覧は 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7.3 に、死亡を含めた重篤な有害事象一覧は 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7.2 に、死亡を含めた重篤な有害事象発現症例ごとの叙述は 5.3.5.1-1 Appendix 16.4 に示す。

（1） 死亡

すべての死亡について、死亡理由及び治験薬との因果関係を表 2.7.6.4.5.3-1 に示す。

追跡期間（5 年）終了までに、NS-87 群の 81.0%（124/153 例）、7+3 療法群 92.7%（140/151 例）が死亡した。両群とも主な死亡理由は白血病の進行であった。

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長さ）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。

表 2.7.6.4.5.3-1 死亡理由及び治験薬との因果関係

	投与開始後30日以内		投与開始後60日以内		追跡期（5年）終了まで	
	NS-87 (N=153) n (%)	7+3療法 (N=151) n (%)	NS-87 (N=153) n (%)	7+3療法 (N=151) n (%)	NS-87 (N=153) n (%)	7+3療法 (N=151) n (%)
死亡例数	9 (5.9)	16 (10.6)	22 (14.4)	32 (21.2)	124 (81.0)	140 (92.7)
死亡理由[a]						
白血病の進行	2 (22.2)	4 (25.0)	5 (22.7)	17 (53.1)	70 (56.5)	74 (52.9)
疾患進行なしの臓器不全に関連した癌	0	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	5 (3.6)
有害事象	7 (77.8)	11 (68.8)	13 (59.1)	12 (37.5)	17 (13.7)	19 (13.6)
不明	0	0	1 (4.5)	0	17 (13.7)	18 (12.9)
その他	0	0	3 (13.6)	2 (6.3)	20 (16.1)	24 (17.1)
治験薬との因果関係[a]						
not related	6 (66.7)	9 (56.3)	18 (81.8)	25 (78.1)	118 (95.2)	133 (95.0)
possibly	2 (22.2)	3 (18.8)	2 (9.1)	3 (9.4)	4 (3.2)	3 (2.1)
probably	1 (11.1)	3 (18.8)	2 (9.1)	3 (9.4)	2 (1.6)	3 (2.1)
definitely	0	1 (6.3)	0	1 (3.1)	0	1 (0.7)

a：死亡例数に対する割合

［5.3.5.1-1 Table 14.3.3.4, CSR Addendum Table 13, Table 14.3.3.3.1 を改変］

治療期（治療期完了後 30 日まで）に発現した死亡に至った有害事象発現率を表 2.7.6.4.5.3-2 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 群で 20%（31/153 例）、7+3 療法群 19%（29/151 例）に認められた。疾患進行（両群とも 6 例）以外の事象は、NS-87 群で敗血症 7 例、多臓器不全及び中枢神経系出血が各 2 例、心停止、死亡、肺炎、細菌性肺炎、シュードモナス性菌血症、輸血関連急性肺障害、乳酸アシドーシス、急性骨髄性白血病、再発急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、脳出血、頭蓋内出血、呼吸不全及び誤嚥性肺炎が各 1 例、7+3 療法群で多臓器不全 4 例、呼吸不全 3 例、敗血症及び白血病が各 2 例、心停止、心房細動、うっ血性心不全、心肺停止、大腸菌性菌血症、敗血症性ショック、脳ヘルニア、急性骨髄性白血病、脳出血、頭蓋内出血、急性呼吸不全及び肺出血が各 1 例であった。このうち、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 2.7.6.4.5.3-2 治療期に発現した死亡に至った有害事象発現率

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	1 (0.7)
うっ血性心不全	0	1 (0.7)
心肺停止	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
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
細菌性肺炎	1 (0.7)	0
シュードモナス性菌血症	1 (0.7)	0
大腸菌性菌血症	0	1 (0.7)
敗血症性ショック	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
脳ヘルニア	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0
乳酸アシドーシス	1 (0.7)	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
骨髄異形成症候群	1 (0.7)	0
白血病	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
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
急性呼吸不全	0	1 (0.7)
肺出血	0	1 (0.7)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.4 を引用］

表 2.7.6.4.5.3-3 治療期に発現した因果関係が否定されない死亡に至った有害事象一覧

投与群	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
NS-87 群 (N=153)	[redacted]	男	6	脳出血	25	25	probable	5	重篤	変更なし
		男	7	細菌性肺炎	60	60	possible	5	重篤	変更なし
		女	6	敗血症	55	55	probable	5	重篤	変更なし
		女	6	敗血症	125	125	possible	5	非重篤	変更なし
		女	6	中枢神経系出血	9	9	possible	5	重篤	変更なし
		男	6	敗血症	38	38	possible	5	重篤	変更なし
		男	7	多臓器不全	13	13	possible	5	重篤	変更なし
		男	7	肺炎	107	107	possible	5	重篤	変更なし
		男	6	敗血症	25	25	possible	5	重篤	変更なし
7+3 療法群 (N=151)		男	6	うっ血性心不全	18	18	probable	5	重篤	変更なし
		男	7	急性呼吸不全	25	25	possible	5	重篤	変更なし
		男	7	肺出血	19	19	probable	5	重篤	休薬
		女	7	心停止	10	10	possible	5	重篤	変更なし
		男	6	呼吸不全	20	20	probable	5	重篤	変更なし
		男	6	心肺停止	112	112	possible	5	重篤	変更なし
		女	6	呼吸不全	21	21	possible	5	重篤	変更なし
		女	6	敗血症	87	87	possible	5	重篤	変更なし
		男	6	多臓器不全	29	29	possible	5	重篤	変更なし
		男	7	心房細動	109	109	possible	5	重篤	変更なし
		男	7	敗血症	9	9	probable	5	重篤	変更なし
	[redacted]	男	6	脳出血	23	23	probable	5	重篤	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）

［5.3.5.1-1 Listing16.2.7.3 を引用］

（2） 重篤な有害事象

いずれかの群で 2%以上発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.4.5.3-4 に、NS-87 群で認められた因果関係が否定されない重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.4.5.3-5 に示す。

重篤な有害事象発現率は、NS-87 群で 59%（90/153 例）、7+3 療法群で 43%（65/151 例）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 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 2.7.6.4.5.3-4 重篤な有害事象発現率（いずれかの群で 2%以上）

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	4 (2.6)
心筋梗塞	3 (2.0)	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
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
中枢神経系出血	3 (2.0)	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］

表 2.7.6.4.5.3-5 NS-87 と因果関係が否定されない重篤な有害事象一覧（死亡を除く）

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
			うっ血性心不全	24	32	possible	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
			僧帽弁閉鎖不全症	24	35	possible	3	重篤	変更なし	回復
			失神	151	157	possible	3	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]	女	6[redacted]	胃出血	88	91	probable	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]	女	6[redacted]	駆出率減少	36	42	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[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]	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]	女	7[redacted]	呼吸不全	13	59	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	駆出率減少	37	147	probable	3	重篤	変更なし	回復
			低血圧	83	84	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	甲状腺機能低下症	156	278	possible	2	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
			神経根障害	118	534	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	心不全	20	57	probable	4	重篤	中止	回復
[redacted]	男	7[redacted]	肺炎	82	90	possible	3	重篤	変更なし	回復

表 2.7.6.4.5.3-5 NS-87 と因果関係が否定されない重篤な有害事象一覧（死亡を除く）（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	呼吸不全	21	30	possible	3	重篤	変更なし	回復
			胸痛	32	32	possible	3	重篤	変更なし	回復
			譫妄	29	50	possible	3	重篤	変更なし	回復
			肝酵素上昇	13	16	probable	3	重篤	変更なし	回復
			甲状腺機能正常症候群	47	60	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	真菌検査陽性	42	43	possible	3	重篤	変更なし	回復
			ステノトロフォモナス検査陽性	44	60	possible	4	重篤	変更なし	回復
			呼吸不全	50	60	possible	4	重篤	変更なし	回復
			細菌性肺炎	46	59	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	肺炎	35	44	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
			エンテロコッカス検査陽性	35	44	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
			頻脈	36	41	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	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	呼吸不全	41	55	possible	4	重篤	変更なし	回復
			真菌性副鼻腔炎	36	55	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	好中球減少性感染	125	156	possible	3	重篤	変更なし	回復
			レンサ球菌検査陽性	125	127	possible	3	重篤	変更なし	回復
			急性呼吸不全	132	151	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	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	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	発熱性好中球減少症	49	53	definite	3	重篤	変更なし	回復
			心筋梗塞	52	56	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	急性呼吸不全	5	53	probable	4	重篤	変更なし	回復
			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
			脳梗塞	34	53	probable	4	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	男	6	急性呼吸不全	33	33	possible	4	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
			駆出率減少	35	78	possible	3	重篤	変更なし	回復
			心筋梗塞	33	33	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	男	7	駆出率減少	42	121	probable	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	男	6	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]	女	6	駆出率減少	20	163	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	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	6	心筋症	19	54	probable	2	重篤	中止	回復
	男	7	敗血症	15	17	possible	4	重篤	変更なし	回復
	女	6	敗血症	124	124	possible	4	重篤	変更なし	回復

表 2.7.6.4.5.3-5 NS-87 と因果関係が否定されない重篤な有害事象一覧（死亡を除く）（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[redacted]	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[redacted]	発熱性好中球減少症	14	22	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	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[redacted]	発熱性好中球減少症	86	92	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7[redacted]	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]	男	7[redacted]	汎血球減少症	87	107	definite	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6[redacted]	発熱性好中球減少症	60	64	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	深部静脈血栓症	71	80	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	男	6[redacted]	敗血症	35	37	possible	4	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	男	7[redacted]	駆出率減少	61	88	possible	2	重篤	変更なし	回復
			心不全	28	48	possible	2	重篤	変更なし	回復
			発熱性好中球減少症	157	164	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	駆出率減少	15	48	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	敗血症	23	24	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6[redacted]	心房細動	5	82	possible	3	重篤	休薬	回復
			心膜炎	5	7	possible	2	重篤	休薬	回復
[redacted]	女	7[redacted]	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 Listing16.2.7.2 を引用］

（3） 中止に至った有害事象

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）で認められ、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。

（4） 注目すべき有害事象

骨髄抑制に関連して発現する有害事象として、発現したすべての有害事象名（MedDRA/PT）から治験依頼者が指定した感染症関連、出血関連、心臓関連の有害事象を集計した。

感染症関連の有害事象は両群ともほとんどすべての被験者で認められた（NS-87 群 92.8%、7+3 療法群 92.7%）。Grade 3～5 の感染症関連の有害事象発現率は NS-87 群 84%、7+3 療法群 86%であった。いずれかの群で 5%以上発現した事象は、発熱性好中球減少症、悪寒、肺炎、発熱、敗血症、蜂巣炎及び菌血症であった。NS-87 群で 7+3 療法群より発現率が高かった主な事象は菌血症であった（それぞれ 9.8%、2.6%）。

出血関連の有害事象は NS-87 群の方が 7+3 療法群より発現率が高かった（それぞれ 74.5%、59.6%）。出血関連の有害事象は大部分が Grade 1 又は 2 であり、Grade 3～5 の発現率は NS-87 群 12%、7+3 療法群 8.6%であった。いずれかの群で 5%以上発現した事象は、鼻出血、点状出血、口腔内出血、斑状出血、挫傷、血尿、血性水疱、歯肉出血、喀血及び結膜出血であった。NS-87 群で

7+3 療法群より発現率が高かった主な事象は、鼻出血（それぞれ 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。

心臓関連の有害事象の発現率は、NS-87 群と 7+3 療法群とで同程度であった（それぞれ 49.0%、47.7%）。心臓関連の有害事象は大部分が Grade 1 又は 2 であり、Grade 3～5 の発現率は NS-87 群 16%、7+3 療法群 18%であった。いずれかの群で 5%以上発現した心臓関連の有害事象は、頻脈、心房細動、胸痛、駆出率減少及び胸部不快感であった。いずれの事象の発現率も群間で大きな違いは認められなかった。

2.7.6.4.5.4 臨床検査値

治療期間中の血液学的及び生化学的検査の変動（最大 Grade 別発現率）を表 2.7.6.4.5.4-1 及び表 2.7.6.4.5.4-2 に示す。血液学的検査項目及び生化学的検査項目のいずれにおいても最大 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 2.7.6.4.5.4-1 血液学的検査値の変動（最大 Grade 別発現率）

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 (%)
血液学的異常変動	0	0	0	0	0	0	153 (100)	151 (100)
ヘモグロビン	0	0	40 (26)	38 (25)	113 (74)	112 (74)	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	1 (0.7)	1 (0.7)	152 (99)	150 (99)
血小板	0	0	0	0	3 (2.0)	0	150 (98)	150 (99)
白血球	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	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］

表 2.7.6.4.5.4-2 生化学的検査値の変動（最大 Grade 別発現率）

NCI CTCAE 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 (%)
生化学的異常変動	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
ALT	58 (38)	59 (39)	21 (14)	17 (11)	7 (4.6)	9 (6.0)	1 (0.7)	0
AST	57 (37)	56 (37)	20 (13)	13 (8.6)	4 (2.6)	5 (3.3)	1 (0.7)	0
高ビリルビン血症	33 (22)	37 (25)	18 (12)	28 (19)	8 (5.2)	7 (4.6)	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
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
高カルシウム血症	6 (3.9)	1 (0.7)	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
高カリウム血症	15 (9.8)	8 (5.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
低ナトリウム血症	73 (48)	78 (52)	-	-	23 (15)	19 (13)	1 (0.7)	0
高ナトリウム血症	13 (8.5)	12 (7.9)	1 (0.7)	4 (2.6)	0	2 (1.3)	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］

血清銅濃度の推移を表 2.7.6.4.5.4-3 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 療法群では同様の変動は認められなかった。

表 2.7.6.4.5.4-3 血清銅濃度の推移

		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	
	平均値（標準偏差）	17.02 (3.906)		16.25 (3.540)	
	中央値	15.70		15.70	
	最小値-最大値	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
	平均値（標準偏差）	125.05 (49.648)	108.26 (50.060)	14.71 (3.461)	-1.44 (2.852)
	中央値	124.03	108.49	14.76	-1.57
	最小値-最大値	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
	平均値（標準偏差）	24.79 (10.101)	8.25 (10.424)	17.47 (3.602)	1.48 (4.018)
	中央値	22.77	6.28	17.27	1.88
	最小値-最大値	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
	平均値（標準偏差）	17.54 (4.093)	0.94 (4.548)	16.87 (4.408)	0.59 (3.829)
	中央値	17.27	1.57	15.70	0.63
	最小値-最大値	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
	平均値（標準偏差）	15.94 (3.103)	-0.34 (4.311)	15.59 (3.151)	0.48 (3.661)
	中央値	15.70	0.00	15.70	0.79
	最小値-最大値	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］

2.7.6.4.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインは両群とも安定しており、群間で大きな違いは認められなかった。心電図に関しても同様に、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。投与開始後に左室駆出率 50%未満を記録した被験者の割合は NS-87 群 11.4%、7+3 療法群 17.5%であった。駆出率減少の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、NS-87 群 5.9%と 7+3 療法群 6.0%であった。

2.7.6.4.6 結論

様々な高リスク AML サブタイプの被験者に NS-87 を投与した結果、NS-87 は現在の標準治療である 7+3 療法に対して有効性面で優越性を示し、安全性プロファイルの点では同様であった。NS-87 は高リスク AML の複数の患者集団、複数の年代にまたがる大きなアンメットニーズを満たす治療法といえる。

2.7.6.5 海外第 II 相：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（CLTR0308-204 試験）

資料番号：5.3.5.1-2（評価資料）

2.7.6.5.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.5.1-1 に示す。

表 2.7.6.5.1-1 試験方法

試験の標題：Phase 2b, multicenter, randomized, open-label trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus cytarabine and daunorubicin in patients with untreated AML 60-75 years of age
試験番号：CLTR0308-204
試験実施施設（実施国）：18 施設（米国 17 施設、カナダ 1 施設）
試験期間： 2008 年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与に至った最初の被験者の登録日） 2011 年[redacted]月[redacted]日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 II 相
公表論文：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.[6)]
目的： 主目的： 60～75 歳で強力化学療法適応の標準又は高リスクの急性骨髄性白血病（AML）患者*を対象に、初回治療として NS-87 の完全寛解（CR）率及び安全性を、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。 *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 患者）と高リスク（二次性 AML 患者、又は 70～75 歳の AML 患者、又は細胞遺伝学的異常が 3 つ以上の AML 患者）に分類した。 副次目的： ・ 全生存期間（OS）、無イベント生存期間（EFS）及び寛解持続期間について、対照群（7+3 療法）と比較した改善効果を評価する。 ・ 1 サイクル又は 2 サイクルの寛解導入療法後の無形成率を評価する。 ・ 地固め療法における NS-87 の安全性及び実用性を評価する。 ・ *de novo* AML と二次性 AML 間において、治療反応性に関する相対的有効性を評価する。
試験デザイン：ランダム化、オープンラベル、並行群間比較試験、標準リスク及び高リスクで層別化
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 120 例 ランダム化例数 127 例 投与例数 126 例（NS-87 群：85 例、7+3 療法群：41 例） 有効性解析対象例数 125 例（NS-87 群：84 例、7+3 療法群：41 例） 無形成評価集団 119 例（NS-87 群：81 例、7+3 療法群：38 例） 治療反応性評価集団 119 例（NS-87 群：82 例、7+3 療法群：37 例） 安全性解析対象例数 126 例（NS-87 群：85 例、7+3 療法群：41 例） 被験者数の設定根拠： 本試験は、120 例の被験者を組み入れることを目標とし、ランダム化比率として 2:1（NS-87 群：80 例、7+3 療法群：40 例）を選択した。7+3 療法群の CR 率を 45%と推定すると、α（片側有意水準）10%と設定し、中間解析において、検出力 85.5%で、NS-87 群の CR 率が 23%以上（NS-87 群：68%、7+3 療法群：45%）上回ることを示すために必要な症例数は 120 例となる。

診断及び主要な組み入れ基準：

【選択基準】

以下の基準を満たす患者を適格とした。

(1) 同意能力があり自発的な同意取得が可能な患者
(2) AML 診断時の年齢が 60～75 歳の患者
(3) 以下のいずれかに該当する病理学的に AML と診断されている患者
- *de novo* AML
- 二次性 AML：先行する血液疾患［骨髄異形成症候群（MDS）又は骨髄増殖性疾患（MPD）］の既往歴がある患者、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患者

(4) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 0～2 の患者
(5) 治験実施計画を遵守できる患者
(6) 以下の臨床検査基準値に該当する患者
- 血清クレアチニン＜2.0 mg/dL
- 血清総ビリルビン＜2.0 mg/dL
- 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）＜3×施設基準上限値（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する。

(7) 心エコー又は Multiple-gated acquisition scan（MUGA スキャン）において左室駆出率（LVEF）＞50%の患者

【除外基準】

以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。

(1) 活動性の重複癌を有する患者
スクリーニング時に画像検査や腫瘍マーカー検査等にて所見がなく、寛解状態にある患者は適格である。また、ホルモン療法等の長期の非化学療法で、維持療法を実施している患者も適格である。
(2) AML に対する治療歴がある患者（ヒドロキシウレアを除く）
(3) 急性前骨髄球性白血病［APL；t (15;17)］又は予後良好な細胞遺伝学的リスク［t (8;21)、inv (16)］を有することが判明した患者
(4) 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
(5) 重篤な臨床症状、臨床検査値異常又は同意取得が困難な精神性疾患のある患者
(6) NS-87 の初回投与前 4 週間以内又は治療期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（急激な病態進行に対するヒドロキシウレアは、治療開始の 24 時間前まで投与可能）
(7) 活動性の中枢神経系白血病を有する患者
(8) 心不全に至る New York Heart Association Criteria（NYHA）分類クラス III 又は IV の心障害（心筋梗塞、虚血性心疾患、重大な弁膜不全、高血圧性心疾患、うっ血性心不全等）の既往又は罹患患者
(9) 活動性又はコントロール不良な感染症のある患者
感染症に対する治療（抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬）を実施している患者は登録可能であるが、72 時間以上発熱がなく、血行動態が安定している必要がある。
(10) 侵襲性真菌症の患者（血液又は組織培養による診断）；ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性（新規検査は不要）、活動性 C 型肝炎（トランスアミナーゼ上昇）の患者
(11) AraC、DNR 及びリポソーム製剤に過敏症のある患者
(12) ウィルソン病患者又はその他の銅に関する疾患のある患者

治験薬：

NS-87：5 units/mL（1 units 中に AraC を 1.0 mg、DNR を 0.44 mg 含むリポソーム製剤）
無菌、発熱物質を含まない紫色の不透明な懸濁液の凍結製剤

7+3 療法：各施設で使用している AraC 及び DNR

用法・用量：

NS-87：

寛解導入療法 1 サイクル：Day 1、3、5 に 100 units/m^2 を約 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 100 units/m^2 を約 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 100 units/m^2 を約 90 分以上かけて点滴静注

7+3 療法：

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、2、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

*7+3 療法の寛解導入療法 1 及び 2 サイクルで DNR の投与量は変更不可とした。

寛解導入療法 2 サイクル実施基準

寛解導入療法 1 サイクル 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、骨髄細胞数又は芽球数の減少、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

地固め療法実施基準

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、地固め療法を実施した。また、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。

7+3 療法群に割り付けられた被験者は、以下のいずれかに該当する場合、NS-87 群へのクロスオーバーが認められた。

- 寛解導入療法 2 サイクル終了後も AML が持続しており、以下の判定基準を満たす場合
- 寛解導入療法 1 サイクル終了後も AML が持続しており、以下の判定基準を満たす場合かつ、寛解導入療法 2 サイクル目を実施しても効果が期待できないと診断された場合

＜NS-87 群へのクロスオーバー判定基準＞

- 血清クレアチニン値＜2.0 mg/dL
- 血清総ビリルビン値＜2.0 mg/dL
- 血清 ALT 又は AST＜3×ULN

治療期間：

治療期は、寛解導入療法 1 サイクルのみで最短 42 日間、寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法 2 サイクルで最長 224 日間

追跡期は、最後の寛解導入療法又は地固め療法後に開始し、ランダム化から最大 2 年後まで

前治療及び併用療法：

併用禁止：

・治療期に他の抗癌治療及び他の治験薬の使用を禁止とした。ただし、病勢が持続した場合又は再発した場合、被験者は治療期を中止し、その後、他の抗白血病治療を行ってもよいこととした。

併用可能：

・適応があれば、支持療法及び緩和療法（疼痛管理、予防的抗生物質、抗ウイルス薬及び抗真菌薬）を試験期間中は継続して実施可能とした。

・顆粒球コロニー形成刺激因子及び他の造血成長因子は、American Society of Clinical Oncology（ASCO；米国臨床腫瘍学会）の基準[7]に従って使用可能とした。
・悪心及び嘔吐に対する予防投与は、治験実施医療機関の手順に従って使用可能とした。
・NS-87 の初回投与時に過敏症反応が認められた場合は、以降の NS-87 投与前に予防投与として予防薬を投与することとした。過敏症反応は、重症度に応じて対応した。
・7+3 療法群における予防投与は、治験実施医療機関の方針及び手順に従って使用可能とした。

評価項目：
(1) 有効性
1) 主要評価項目
CR 率
2) 副次評価項目
寛解持続期間、EFS、1 年生存率、無形成率、造血幹細胞移植（HSCT）実施率

＜治療期における治療効果の判定基準＞（CRi：血球数の回復が不完全な完全寛解）
CR：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外性白血病なし、末梢血芽球なし、好中球数≧1000/μL、血小板数＞10×10^4/μL
CRi：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外性白血病なし、末梢血芽球なし、好中球数＜1000/μL、血小板数＜10×10^4/μL

(2) 安全性
有害事象、副作用、死亡及びその他の重篤な有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査、血清中銅濃度）、標準 12 誘導心電図、LVEF、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温）、身体検査

統計手法：
(1) 解析対象集団
有効性解析対象集団：ランダム化され、NS-87 又は 7+3 療法を 1 回以上投与され、有効性評価を実施した被験者
無形成評価集団：ランダム化され、NS-87 又は 7+3 療法を 1 回以上投与され、Day 14 又は Day 21 の骨髄検査を実施した被験者
治療反応性評価集団：ランダム化され、NS-87 又は 7+3 療法を 1 回以上投与され、ベースライン以降に寛解評価を実施した被験者
安全性解析対象集団：ランダム化され、NS-87 又は 7+3 療法を 1 回以上投与された被験者
(2) 有効性
1) 主要評価項目
CR 率：CR となった被験者数を各群の総被験者数で除して、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：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。寛解までの期間は、ランダム化されてから CR 又は CRi の基準を満たした日までとした。
EFS：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とした。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：ランダム化されてから、死亡までの期間を生存の定義とし、Kaplan-Meier 法を用いて、1 年生存率を各治療群で比較した。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：無形成は、骨髄穿刺にて骨髄細胞密度 20%未満及び骨髄芽球 5%未満と定義し、無形成率を評価した。

HSCT 実施率：少なくとも寛解導入療法 1 サイクルを受け、HSCT を実施した被験者数及び割合を評価した。
有効性評価については、ランダム化されてから 1 年間のデータを解析した。
また、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。
(3) 安全性
有害事象は、MedDRA version 13.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類した。また、重症度は NCI の CTCAE version 3.0 を用いて、評価した。
重篤な有害事象は、治験薬投与開始から治療期終了 30 日後まで収集した。
合併症を伴わない発熱性好中球減少症及び Grade 1～3 の出血（血小板輸血の有無に限らず）については、重篤な有害事象として扱わず、有害事象として評価した。
7+3 療法群に割り付け後、NS-87 にクロスオーバーされた被験者は、クロスオーバーまでの安全性データのみ、7+3 療法群の安全性データとして解析した。
(4) 中間解析
中間解析は、全例がランダム化され、治療を開始した後、主要評価項目（CR 率）について、80 例以上の治療反応性が評価された時点で実施した。

2.7.6.5.2 被験者の内訳

解析対象例数及び被験者の内訳を表 2.7.6.5.2-1 に示す。

被験者 127 例（NS-87 群：86 例、7＋3 療法群：41 例）がランダム化され、そのうち治験薬が投与されなかった 1 例を除外した NS-87 群 85 例、7+3 療法群 41 例を安全性解析対象集団とした。さらに、NS-87 投与後、有効性評価前に治験中止となった 1 例を除外した 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。また、寛解導入療法後に骨髄検査を実施した NS-87 群 81 例、7+3 療法群 38 例を無形成評価集団とし、寛解評価を実施した NS-87 群 82 例、7+3 療法群 37 例を治療反応性評価集団とした。

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。また、治療期間中に無形成となった被験者は NS-87 群 72 例、7+3 療法群 27 例であり、いずれの群も寛解導入療法 1 サイクル後に無形成となった割合が、寛解導入療法 2 サイクル後に比べて高かった。

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。また、有害事象発現により治療期を中止した割合は、NS-87 群 2.3%（2/86 例）、7+3 療法群 2.4%（1/41 例）であり、治療期に死亡が確認された割合は、NS-87 群 4.7%（4/86 例）、7+3 療法群 9.8%（4/41 例）であった。

主な治験全体における中止理由は、両群とも死亡であった（52.3%、48.8%）。

表 2.7.6.5.2-1 解析対象例数及び被験者の内訳

	NS-87 (N=86) n (%)	7+3 療法 (N=41) n (%)	合計 (N=127) n (%)
ランダム化された被験者数	86	41	127
安全性解析対象集団	85 (98.8)	41 (100.0)	126 (99.2)
有効性解析対象集団	84 (97.7)	41 (100.0)	125 (98.4)
無形成評価集団	81 (94.2)	38 (92.7)	119 (93.7)
治療反応性評価集団	82 (95.3)	37 (90.2)	119 (93.7)
NS-87 群にクロスオーバーした被験者数	NA	10 (24.4)	10 (7.9)
治療期間中に無形成となった被験者数 [a]	72 (88.9)	27 (71.1)	99 (83.2)
寛解導入療法 1 サイクル後に無形成 [a]	64 (79.0)	21 (55.3)	85 (71.4)
寛解導入療法 2 サイクル後に無形成 [a]	8 (9.9)	6 (15.8)	14 (11.8)
治療期を完了した被験者数	36 (41.9)	18 (43.9)	54 (42.5)
1 年追跡期間に移行した被験者数	76 (88.4)	33 (80.5)	109 (85.8)
1 年追跡期間を完了した被験者数	76 (88.4)	33 (80.5)	109 (85.8)
2 年追跡期間に移行した被験者数	25 (29.1)	11 (26.8)	36 (28.3)
治療期における中止理由			
有害事象	2 (2.3)	1 (2.4)	3 (2.4)
同意撤回	2 (2.3)	2 (4.9)	4 (3.1)
治験実施計画書不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験責任医師又は治験依頼者の判断	14 (16.3)	8 (19.5)	22 (17.3)
疾患進行又は治療無効	23 (26.7)	5 (12.2)	28 (22.0)
死亡	4 (4.7)	4 (9.8)	8 (6.3)
その他 – 移植	2 (2.3)	3 (7.3)	5 (3.9)
その他	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.6)
治験全体における中止理由			
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (1.6)
治験実施計画書不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	1 (1.2)	1 (2.4)	2 (1.6)
治験責任医師又は治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疾患進行又は治療無効	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	45 (52.3)	20 (48.8)	65 (51.2)
その他 – 移植	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)

a：無形成評価集団に対する割合
NA：Not Applicable

［5.3.5.1-2 Table 14.1.1、Table 14.1.2.3 を改変］

2.7.6.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.3-1 に示す。

安全性解析対象集団において、患者背景は群間で類似していた。被験者の多くは男性（61.9% ; 78/126 例）及び白人（93.7% ; 118/126 例）であり、平均年齢（標準偏差）は、67.9（4.69）歳であった。

表 2.7.6.5.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	NS-87 (N=85)	7+3 療法 (N=41)	合計 (N=126)
性別 n (%)			
男性	53 (62.4)	25 (61.0)	78 (61.9)
女性	32 (37.6)	16 (39.0)	48 (38.1)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	67.8 (4.63)	68.2 (4.88)	67.9 (4.69)
中央値	68	68	68
最小値、最大値	60, 77	61, 77	60, 77
年齢 n (%)			
60～69 歳	51 (60.0)	26 (63.4)	77 (61.1)
70 歳以上	34 (40.0)	15 (36.6)	49 (38.9)
人種 n (%)			
白人	79 (92.9)	39 (95.1)	118 (93.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (5.9)	2 (4.9)	7 (5.6)
アジア人	1 (1.2)	0	1 (0.8)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	81.34 (19.788)	82.54 (20.908)	81.73 (20.084)
中央値	80.0	80.2	80.1
最小値、最大値	40.4, 136.1	51.0, 145.6	40.4, 145.6

［5.3.5.1-2 Table 9 を引用］

試験開始時の疾患状況を表 2.7.6.5.3-2 に示す。

試験開始時の疾患状況は、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。

表 2.7.6.5.3-2 試験開始時の疾患状況（安全性解析対象集団）

	NS-87 (N=85)	7+3 療法 (N=41)	合計 (N=126)
AML タイプ [a]			
de novo AML	56 (65.9)	26 (63.4)	82 (65.1)
二次性 AML	29 (34.1)	15 (36.6)	44 (34.9)
リスク分類 n (%)			
標準リスク	33 (38.8)	16 (39.0)	49 (38.9)
高リスク	52 (61.2)	25 (61.0)	77 (61.1)
細胞遺伝学的リスク群 [b] n (%)			
予後良好（Favorable）	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)
予後中間（Intermediate）	54 (69.2)	26 (66.7)	80 (68.4)
予後不良（Adverse）	23 (29.5)	13 (33.3)	36 (30.8)
ECOG PS n (%)			
0	22 (25.9)	12 (29.3)	34 (27.0)
1	48 (56.5)	24 (58.5)	72 (57.1)
2	15 (17.6)	5 (12.2)	20 (15.9)

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 患者
高リスク：二次性 AML 患者又は 70～75 歳の AML 患者又は細胞遺伝学的異常が 3 つ以上の AML 患者
a：ランダム化時点の病態
b：National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインに従って定義

［5.3.5.1-2 Table 10 を引用］

2.7.6.5.4 有効性

2.7.6.5.4.1 主要評価項目（CR 率）

有効性解析対象集団における CR 率を表 2.7.6.5.4.1-1、サブグループ別の CR 率を表 2.7.6.5.4.1-2 に示す。

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）。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。

また、AML タイプ、リスク分類、細胞遺伝学的リスク及び年齢別のいずれのサブグループでも、CR 率は群間で同程度であった。

表 2.7.6.5.4.1-1 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］

表 2.7.6.5.4.1-2 サブグループ別の CR 率（有効性解析対象集団）

	NS-87			7+3 療法			P 値 [a]
	N	n (%)	95%信頼区間	N	n (%)	95%信頼区間	
AML タイプ							
de novo AML	55	32 (58.2)	44.1, 71.3	26	16 (61.5)	40.6, 79.8	0.7000
二次性 AML	29	9 (31.0)	15.3, 50.8	15	4 (26.7)	7.8, 55.1	0.5251
リスク分類							
標準リスク	32	19 (59.4)	40.6, 76.3	16	9 (56.3)	29.9, 80.2	0.5387
高リスク	52	22 (42.3)	28.7, 56.8	25	11 (44.0)	24.4, 65.1	0.6515
細胞遺伝学的リスク							
予後良好（Favorable）	1	1 (100.0)	2.5, 100	0	0 (0.0)	-	NA
予後中間（Intermediate）	54	25 (46.3)	32.6, 60.4	26	14 (53.8)	33.4, 73.4	0.8082
予後不良（Adverse）	22	11 (50.0)	28.2, 71.8	13	5 (38.5)	13.9, 68.4	0.3793
年齢							
60～69 歳	50	25 (50.0)	35.5, 64.5	26	13 (50.0)	29.9, 70.1	0.5954
70 歳以上	34	16 (47.1)	29.8, 64.9	15	7 (46.7)	21.3, 73.4	0.6128

a：片側 Fisher の直接確率検定

NA：Not Applicable

［5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2 を引用］

2.7.6.5.4.2 副次評価項目

（1） 寛解持続期間

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とし、寛解までの期間は、ランダム化されてから CR 又は CRi の基準を最初に満たした日までとした。寛解持続期間及び寛解までの期間を表 2.7.6.5.4.2-1 に示す。

寛解持続期間の中央値（最小値、最大値）は、NS-87 群で 275 日（40 日、730 日）、7+3 療法群で 235 日（36 日、703 日）であり、寛解持続期間は両群で同程度であった。また、寛解までの期間の中央値（最小値、最大値）は、NS-87 群で 49 日（32 日、163 日）、7+3 療法群で 40 日（21 日、89 日）であり、7+3 療法群に比べ、NS-87 群で遅い傾向が認められた。

表 2.7.6.5.4.2-1 寛解持続期間及び寛解までの期間（有効性解析対象集団）

	NS-87 (N=84)	7+3 療法 (N=41)
寛解持続期間（日）		
n	56	21
中央値	275	235
最小値、最大値	40, 730	36, 703
寛解までの期間（日）		
n	56	21
中央値	49	40
最小値、最大値	32, 163	21, 89

［5.3.5.1-2 Table 16 を引用］

（2） 無イベント生存期間（EFS）

ランダム化された日から病勢持続の確認、CR 到達後の再発、死亡のうち最も早い日付までの期間を EFS とし、ランダム化された日から 1 年間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5.4.2-1 に、サブグループ別の 1 年時点の EFS 推定値を表 2.7.6.5.4.2-2 に示す。ただし、HSCT を実施した被験者は前処置療法の開始日までとした。

有効性解析対象集団における 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 群で長い傾向が認められた（P=0.0971、Log rank 検定）。

また、サブグループ別の 1 年時点の EFS 推定値について、標準リスク集団及び 60～69 歳集団における NS-87 群と 7+3 療法群の EFS の中央値の差は臨床的に意義のある差と考えられた［標準リスク集団（NS-87 群：264 日、7+3 療法群：66 日）、60～69 歳集団（NS-87 群：163 日、7+3 療法群：58 日）］。さらに、NS-87 群の *de novo* AML 集団及び二次性 AML 集団のいずれにおいてもハザード比（*de novo* AML：0.69、二次性 AML：0.67）に基づく、1 年時点の EFS の延長傾向が認められた。

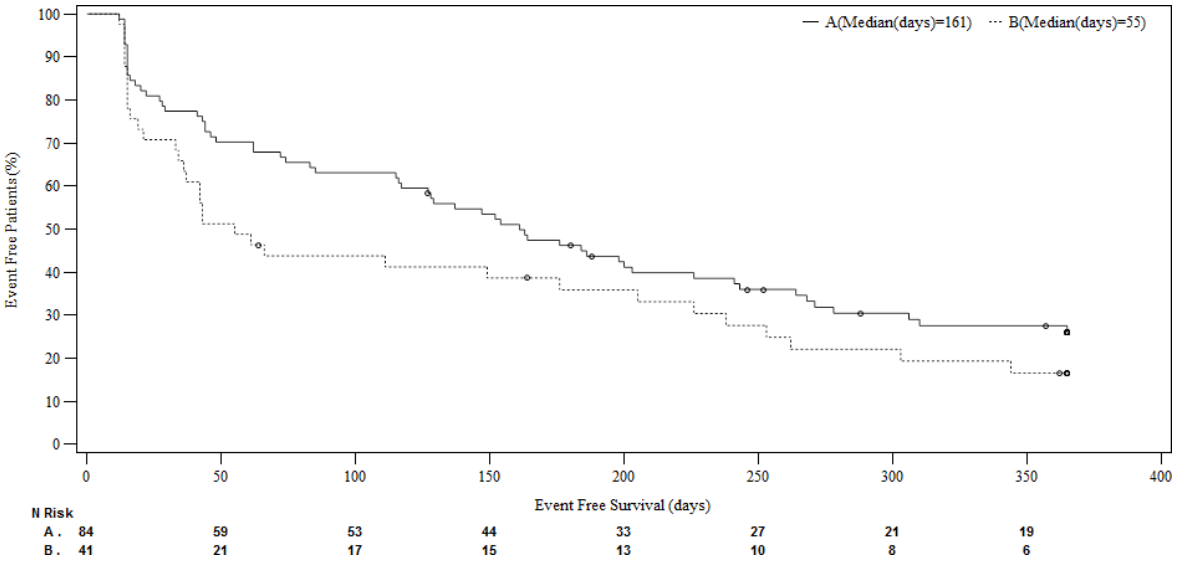


図 2.7.6.5.4.2-1　1 年時点の EFS の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）

A=NS-87 群、B=7+3 療法群

［5.3.5.1-2 Figure 2 を引用］

表 2.7.6.5.4.2-2　サブグループ別の 1 年時点の EFS 推定値（有効性解析対象集団）

	NS-87			7+3 療法			P 値 [b]	ハザード比
	N	イベント数 n (%)[a]	中央値（日）	N	イベント数 n (%)[a]	中央値（日）		
AML タイプ								
de novo AML	55	35 (63.6)	226.0	26	19 (73.1)	149.0	0.1794	0.69
二次性 AML	29	25 (86.2)	72.0	15	14 (93.3)	42.0	0.2318	0.67
リスク分類								
標準リスク	32	17 (53.1)	264.0	16	13 (81.3)	66.0	0.0297	0.46
高リスク	52	43 (82.7)	127.5	25	20 (80.0)	43.0	0.6827	0.90
年齢								
60～69 歳	50	33 (66.0)	163.0	26	22 (84.6)	58.0	0.0568	0.60
70 歳以上	34	27 (79.4)	157.5	15	11 (73.3)	42.0	0.7750	0.90

イベント：ベースライン後の病勢持続、CR 到達後の再発又は死亡のいずれかが確認された被験者

a：各サブグループの例数に基づく割合

b：Log rank 検定

［5.3.5.1-2 Table 21 を引用］

（3） 1 年生存率

ランダム化された日から死亡までの期間を生存期間とし、1 年生存率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5.4.2-2 に、二次性 AML 群及び高リスク群ぞれぞれの 1 年生存率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5.4.2-3 及び図 2.7.6.5.4.2-4 に示す。

有効性解析対象集団において、追跡調査期間が短く、いずれの群も 1 年後に半数以上が生存しており、1 年生存期間の中央値には到達しなかった。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 年後の生存率は 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 年生存期間の中央値は、NS-87 群 326 日、7+3 療法群 185 日であり（図 2.7.6.5.4.2-3）、高リスク患者で、NS-87 群 327 日、7+3 療法群 232 日であった（図 2.7.6.5.4.2-4）。

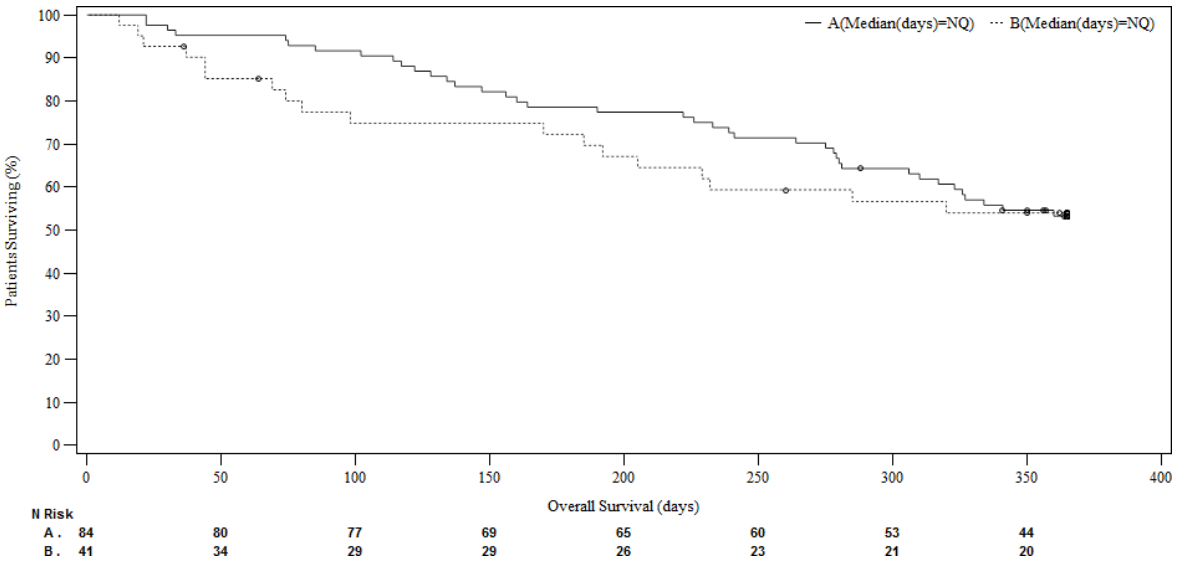


図 2.7.6.5.4.2-2 1 年生存率の Kaplan -Meier 曲線（有効性解析対象集団）

A=NS-87 群、B=7+3 療法群

NQ：Not Quantifiable

［5.3.5.1-2 Figure 3 を引用］

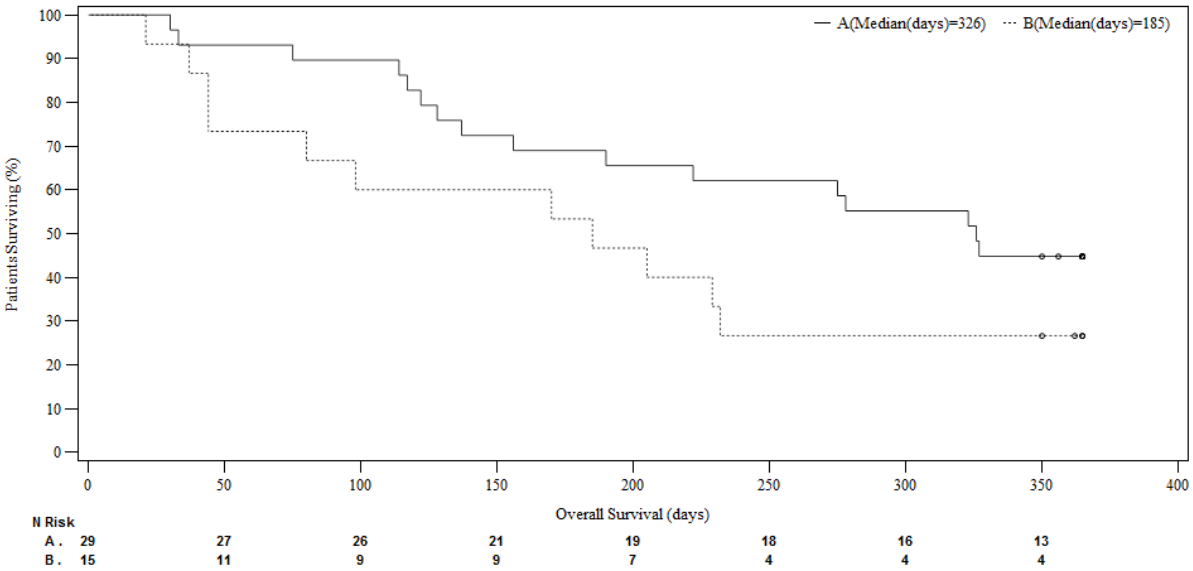


図 2.7.6.5.4.2-3 1 年生存率の Kaplan-Meier 曲線（二次性 AML 群）（有効性解析対象集団）

A=NS-87 群、B=7+3 療法群

［5.3.5.1-2 Figure 4 を引用］

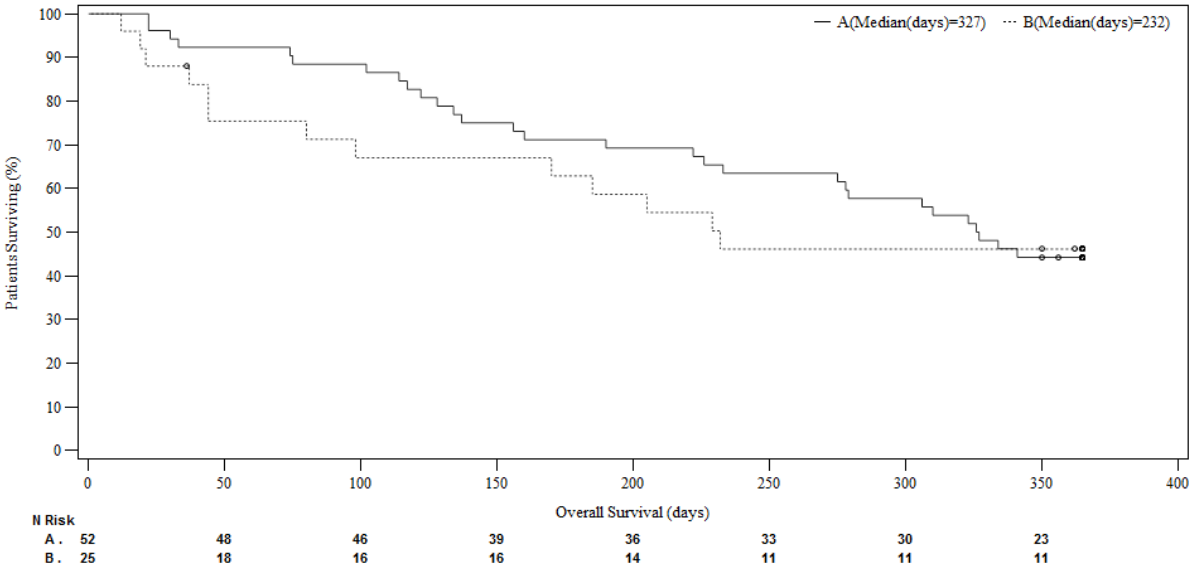


図 2.7.6.5.4.2-4　1 年生存率の Kaplan-Meier 曲線（高リスク群）（有効性解析対象集団）

A=NS-87 群、B=7+3 療法群

［5.3.5.1-2 Figure 5 を引用］

（4）　無形成率

有効性解析対象集団における無形成率の要約を表 2.7.6.5.4.2-3 に示す。

治療期間中に無形成となった被験者は、NS-87 群 71.4%（60/84 例）、7+3 療法群 41.5%（17/41 例）であった。また、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は、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%）。

表 2.7.6.5.4.2-3　無形成率の要約（有効性解析対象集団）

	NS-87 (N=84)	7+3 療法 (N=41)
治療期間に無形成となった被験者　n (%)	60 (71.4)	17 (41.5)
寛解導入療法 1 サイクル Day 14 までに無形成となった被験者　n (%)	55 (65.5)	15 (36.6)

［5.3.5.1-2 Table 17 を引用］

（5） HSCT 実施率

有効性解析対象集団における HSCT 実施率を表 2.7.6.5.4.2-4 に示す。

HSCT を実施した被験者の割合は、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%）。

表 2.7.6.5.4.2-4 寛解導入療法による HSCT 実施率（有効性解析対象集団）

	NS-87 (N=84)	7+3 療法 (N=41)
HSCT を実施した被験者数 n (%)	13 (15.5)	10 (24.4)
CR 到達例 n (%)[a]	41 (48.8)	20 (48.8)
HSCT 実施 [b]	10 (24.4)	4 (20.0)
HSCT 未実施 [b]	31 (75.6)	16 (80.0)
CRi 到達例 n (%)[a]	15 (17.9)	2 (4.9)
HSCT 実施 [c]	2 (13.3)	1 (50.0)
HSCT 未実施 [c]	13 (86.7)	1 (50.0)
CR 又は CRi 未到達例 n (%)[a, e]	28 (33.3)	20 (48.8)
HSCT 実施 [d]	1 (3.6)	5 (25.0)
HSCT 未実施 [d]	27 (96.4)	15 (75.0)

a：各群の被験者数に対する割合、b：CR 到達例に対する割合、c：CRi 到達例に対する割合
d：CRi 未到達例に対する割合
e：寛解導入療法により CR 又は CRi とならなかった被験者及び、寛解評価が行われなかった被験者を含む

［5.3.5.1-2 Table 18 を引用］

2.7.6.5.4.3 事後解析

（1） 寛解率（CR+CRi 率）

有効性解析対象集団における CRi 率及び CR+CRi 率を表 2.7.6.5.4.3-1 に示す。

全体で 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）。

表 2.7.6.5.4.3-1 CRi 率及び CR+CRi 率（有効性解析対象集団）

	NS-87			7+3 療法			P 値 [a]
	N	n (%)	95%信頼区間	N	n (%)	95%信頼区間	
CRi	84	15 (17.9)	10.4, 27.7	41	1 (2.4)	0.6, 16.5	0.0108 (0.0077[b])
CR+CRi	84	56 (66.7)	55.5, 76.6	41	21 (51.2)	35.1, 67.1	0.0712 (0.0477[b])
サブグループ別							
AML タイプ							
de novo AML							
CRi	55	9 (16.4)	7.8, 28.8	26	1 (3.8)	0.9, 25.1	0.2430
CR+CRi	55	41 (74.5)	61.0, 85.3	26	17 (65.4)	44.3, 82.8	0.2750
二次性 AML							
CRi	29	6 (20.7)	8.0, 39.7	15	0 (0.0)	0.0, 21.8	0.0673
CR+CRi	29	15 (51.7)	32.5, 70.6	15	4 (26.7)	7.8, 55.1	0.1013
リスク分類							
標準リスク							
CRi	32	5 (15.6)	5.3, 32.8	16	1 (6.3)	0.2, 30.2	0.3364
CR+CRi	32	24 (75.0)	56.6, 88.5	16	10 (62.5)	35.4, 84.8	0.2841
高リスク							
CRi	52	10 (19.2)	9.6, 32.5	25	0 (0.0)	0.1, 20.4	0.0682
CR+CRi	52	32 (61.5)	47.0, 74.7	25	11 (44.0)	24.4, 65.1	0.1140
細胞遺伝学的リスク							
予後良好（Favorable）							
CRi	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	0	0 (0.0)	-	NA
CR+CRi	1	1 (100.0)	2.5, 100	0	0 (0.0)	-	NA
予後中間（Intermediate）							
CRi	54	8 (14.8)	6.6, 27.1	26	1 (3.8)	0.9, 25.1	0.3039
CR+CRi	54	33 (61.1)	46.9, 74.1	26	15 (57.7)	36.9, 76.6	0.4783
予後不良（Adverse）							
CRi	22	6 (27.3)	10.7, 50.2	13	0 (0.0)	0.0, 24.7	0.0460
CR+CRi	22	17 (77.3)	54.6, 92.2	13	5 (38.5)	13.9, 68.4	0.0268
年齢							
60～69 歳							
CRi	50	9 (18.0)	8.6, 31.4	26	1 (3.8)	0.1, 19.6	0.0790
CR+CRi	50	34 (68.0)	53.3, 80.5	26	14 (53.8)	33.4, 73.4	0.1677
70 歳以上							
CRi	34	6 (17.6)	6.8, 34.5	15	0 (0.0)	0.2, 31.9	0.2975
CR+CRi	34	22 (64.7)	46.5, 80.3	15	7 (46.7)	21.3, 73.4	0.1922

a：特に断りのない限り、片側 Fisher の直接確率検定を用いた。

b：片側 Pearson の χ^2 検定

NA = Not Applicable

［5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2 を改変］

2.7.6.5.5 安全性

2.7.6.5.5.1 被験薬の投与量

治験薬の投与例数及び各治験薬の累積投与量を表 2.7.6.5.5.1-1 に示す。

安全性解析対象集団の全例が寛解導入療法を 1 サイクル以上実施した。寛解導入療法 2 サイクルを実施した被験者の割合は、NS-87 群 20.0%（17/85 例）、7+3 療法群 29.3%（12/41 例）であった。また、地固め療法を 1 サイクル以上実施した被験者の割合は、NS-87 群 43.5%（37/85 例）、7+3 療法群 36.6%（15/41 例）であった。

表 2.7.6.5.5.1-1 治験薬の投与例数及び投与量（安全性解析対象集団）

	NS-87 （N=85）	7+3 療法 （N=41）
寛解導入療法実施被験者数 n (%)		
寛解導入療法 1 サイクル	68 (80.0)	29 (70.7)
寛解導入療法 1 サイクル＋2 サイクル	17 (20.0)	12 (29.3)
地固め療法実施被験者数 n (%)		
地固め療法 1 サイクル	23 (27.1)	6 (14.6)
地固め療法 1 サイクル＋2 サイクル	14 (16.5)	9 (22.0)
NS-87 累積投与量（units/m^2）		
n	85	-
平均値（標準偏差）	450.79 (156.682)	-
中央値	491.6	-
最小値、最大値	250.0, 866.3	-
AraC 累積投与量（mg）		
n	-	41
平均値（標準偏差）	-	4775.02 (7548.289)
中央値	-	2105.0
最小値、最大値	-	1050.0, 40576
DNR 累積投与量（mg）		
n	-	41
平均値（標準偏差）	-	433.25 (139.762)
中央値	-	384.0
最小値、最大値	-	240.0, 700.0

7+3 療法後にクロスオーバーで投与された NS-87 の投与量は含まない

［5.3.5.1-2 Table 11 を引用］

2.7.6.5.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

7+3 療法後、クロスオーバーにより NS-87 を投与された 10 例は、ランダム化後からクロスオーバーまでの安全性情報を用いて解析した。

安全性解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.6.5.5.2-1 に示す。

両群ともに有害事象の発現率は 100%、副作用の発現率は 97.6%であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は、NS-87 群 97.6%、7+3 療法群 90.2%と同程度であった。また、Grade 5（死亡）の有害事象の発現率は、NS-87 群 11.8%、7+3 療法群 17.1%、重篤な有害事象の発現率は NS-87 群 55.3%、7+3 療法群 39.0%であった。中止に至った有害事象は両群ともに 2.4%であった。

表 2.7.6.5.5.2-1 有害事象の要約

	NS-87 （N=85）	7+3 療法 （N=41）
	n (%)	n (%)
有害事象	85 (100.0)	41 (100.0)
副作用	83 (97.6)	40 (97.6)
Grade 別の有害事象		
Grade 3	83 (97.6)	36 (87.8)
Grade 4	23 (27.1)	11 (26.8)
Grade 5（死亡に至った有害事象）	10 (11.8)	7 (17.1)
Grade 3 又は 4 の有害事象	83 (97.6)	37 (90.2)
Grade 3 以上の有害事象	83 (97.6)	37 (90.2)
重篤な有害事象	47 (55.3)	16 (39.0)
投与中止に至った有害事象	2 (2.4)	1 (2.4)

7+3 療法群のクロスオーバーとなった日以降に発現した有害事象は除外した。
因果関係の判定基準：因果関係が「possible」、「probable」、「definite」に判定された場合、因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。
Grade は CTCAE ver.3.0 を用い、Grade 1（軽度の有害事象）、Grade 2（中等度の有害事象）、Grade 3（高度の有害事象）、Grade 4（生命を脅かす又は活動不能とする有害事象）、Grade 5（有害事象による死亡）とした。同一被験者で複数の Grade がある場合は、最大 Grade に集計した。

［5.3.5.1-2 Table 22、Table 26 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.5.5.2-2 に示す。

いずれかの群で 30%以上発現した有害事象は、発疹（NS-87 群 68.2%、7+3 療法群 53.7%）、下痢（65.9%、65.9%）、悪心（65.9%、53.7%）、発熱性好中球減少症（63.5%、51.2%）、限局性浮腫（54.1%、53.7%）、便秘（50.6%、56.1%）、疼痛（49.4%、39.0%）、菌血症（42.4%、22.0%）、疲労（41.2%、29.3%）、食欲減退（40.0%、39.0%）、咳嗽（38.8%、12.2%）、悪寒（38.8%、31.7%）、発熱（37.6%、34.1%）、鼻出血（36.5%、19.5%）、口内炎（35.3%、22.0%）、頭痛（34.1%、19.5%）、点状出血（32.9%、12.2%）、低カリウム血症（24.7%、34.1%）であった。

いずれかの群で 20%以上発現した副作用は、発疹（56.5%、34.1%）、下痢（50.6%、51.2%）、悪心（42.4%、43.9%）、発熱性好中球減少症（40.0%、29.3%）、食欲減退（34.1%、31.7%）、口内炎（32.9%、19.5%）、疲労（29.4%、17.1%）、便秘（25.9%、26.8%）、限局性浮腫（23.5%、22.0%）、菌血症（22.4%、12.2%）、嘔吐（17.6%、22.0%）であった。

表 2.7.6.5.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（いずれかの群で 5%以上）

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)
貧血	4 (4.7)	3 (7.3)	2 (2.4)	2 (4.9)
発熱性好中球減少症	54 (63.5)	21 (51.2)	34 (40.0)	12 (29.3)
好中球減少症	7 (8.2)	6 (14.6)	7 (8.2)	6 (14.6)
血小板減少症	8 (9.4)	5 (12.2)	8 (9.4)	4 (9.8)
心臓障害	38 (44.7)	17 (41.5)	21 (24.7)	7 (17.1)
狭心症	2 (2.4)	6 (14.6)	0 (0.0)	2 (4.9)
心房細動	13 (15.3)	4 (9.8)	9 (10.6)	2 (4.9)
徐脈	8 (9.4)	1 (2.4)	3 (3.5)	0 (0.0)
頻脈	12 (14.1)	9 (22.0)	4 (4.7)	2 (4.9)
眼障害	18 (21.2)	9 (22.0)	5 (5.9)	3 (7.3)
結膜炎	5 (5.9)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
胃腸障害	84 (98.8)	41 (100.0)	70 (82.4)	36 (87.8)
腹部膨満	11 (12.9)	6 (14.6)	3 (3.5)	4 (9.8)
腹痛	22 (25.9)	6 (14.6)	11 (12.9)	3 (7.3)
上腹部痛	10 (11.8)	2 (4.9)	5 (5.9)	1 (2.4)
腹水	3 (3.5)	3 (7.3)	1 (1.2)	1 (2.4)
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)
口内乾燥	9 (10.6)	3 (7.3)	4 (4.7)	2 (4.9)
消化不良	11 (12.9)	5 (12.2)	5 (5.9)	3 (7.3)
嚥下障害	6 (7.1)	2 (4.9)	3 (3.5)	1 (2.4)
痔核	7 (8.2)	5 (12.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
メレナ	2 (2.4)	4 (9.8)	2 (2.4)	0 (0.0)
口腔内出血	17 (20.0)	6 (14.6)	8 (9.4)	2 (4.9)
口腔内潰瘍形成	6 (7.1)	1 (2.4)	4 (4.7)	1 (2.4)
悪心	56 (65.9)	22 (53.7)	36 (42.4)	18 (43.9)
口腔障害	6 (7.1)	2 (4.9)	4 (4.7)	1 (2.4)
口腔内痛	6 (7.1)	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)
口内炎	30 (35.3)	9 (22.0)	28 (32.9)	8 (19.5)
歯痛	5 (5.9)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	23 (27.1)	12 (29.3)	15 (17.6)	9 (22.0)
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)
無力症	13 (15.3)	7 (17.1)	10 (11.8)	3 (7.3)
カテーテル留置部位紅斑	17 (20.0)	5 (12.2)	4 (4.7)	1 (2.4)
カテーテル留置部位疼痛	10 (11.8)	5 (12.2)	3 (3.5)	0 (0.0)
胸痛	7 (8.2)	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)
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)
歩行障害	5 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
限局性浮腫	46 (54.1)	22 (53.7)	20 (23.5)	9 (22.0)
浮腫	5 (5.9)	4 (9.8)	0 (0.0)	1 (2.4)
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)
肝胆道系障害	13 (15.3)	5 (12.2)	4 (4.7)	2 (4.9)
高ビリルビン血症	10 (11.8)	3 (7.3)	3 (3.5)	1 (2.4)
免疫系障害	6 (7.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	5 (5.9)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（いずれかの群で 5%以上）（続き）

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 (%)
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)
カテーテル留置部位感染	6 (7.1)	5 (12.2)	1 (1.2)	1 (2.4)
蜂巣炎	7 (8.2)	3 (7.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
クロストリジウム感染	9 (10.6)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
肺炎	19 (22.4)	12 (29.3)	10 (11.8)	4 (9.8)
真菌性肺炎	5 (5.9)	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)
敗血症	9 (10.6)	3 (7.3)	4 (4.7)	1 (2.4)
尿路感染	2 (2.4)	3 (7.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	5 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	22 (25.9)	9 (22.0)	5 (5.9)	1 (2.4)
輸血反応	10 (11.8)	2 (4.9)	2 (2.4)	0 (0.0)
臨床検査	45 (52.9)	17 (41.5)	18 (21.2)	4 (9.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	5 (5.9)	4 (9.8)	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸音異常	5 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	8 (9.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	7 (8.2)	5 (12.2)	3 (3.5)	2 (4.9)
体重増加	8 (9.4)	2 (4.9)	2 (2.4)	0 (0.0)
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)
脱水	5 (5.9)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
水分過負荷	6 (7.1)	2 (4.9)	5 (5.9)	1 (2.4)
高血糖	2 (2.4)	4 (9.8)	1 (1.2)	1 (2.4)
低カリウム血症	21 (24.7)	14 (34.1)	6 (7.1)	3 (7.3)
低マグネシウム血症	12 (14.1)	2 (4.9)	4 (4.7)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	7 (8.2)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	8 (9.4)	2 (4.9)	5 (5.9)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	26 (30.6)	10 (24.4)	10 (11.8)	2 (4.9)
関節痛	6 (7.1)	2 (4.9)	3 (3.5)	1 (2.4)
筋力低下	4 (4.7)	5 (12.2)	1 (1.2)	1 (2.4)
筋痛	7 (8.2)	1 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)
神経系障害	62 (72.9)	22 (53.7)	27 (31.8)	10 (24.4)
浮動性めまい	19 (22.4)	12 (29.3)	5 (5.9)	3 (7.3)
味覚異常	6 (7.1)	3 (7.3)	5 (5.9)	3 (7.3)
頭痛	29 (34.1)	8 (19.5)	9 (10.6)	3 (7.3)
嗜眠	6 (7.1)	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)
傾眠	6 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	6 (7.1)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	6 (7.1)	1 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)
精神障害	55 (64.7)	16 (39.0)	17 (20.0)	2 (4.9)
不安	16 (18.8)	7 (17.1)	2 (2.4)	1 (2.4)
錯乱状態	12 (14.1)	1 (2.4)	4 (4.7)	0 (0.0)
うつ病	10 (11.8)	2 (4.9)	2 (2.4)	0 (0.0)
幻覚	11 (12.9)	1 (2.4)	3 (3.5)	0 (0.0)
不眠症	24 (28.2)	5 (12.2)	4 (4.7)	0 (0.0)
精神状態変化	6 (7.1)	3 (7.3)	2 (2.4)	1 (2.4)

表 2.7.6.5.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（いずれかの群で 5%以上）（続き）

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 (%)
腎および尿路障害	29 (34.1)	13 (31.7)	11 (12.9)	2 (4.9)
血尿	5 (5.9)	2 (4.9)	3 (3.5)	0 (0.0)
頻尿	2 (2.4)	3 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	3 (3.5)	4 (9.8)	1 (1.2)	2 (4.9)
急性腎不全	8 (9.4)	2 (4.9)	5 (5.9)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	70 (82.4)	29 (70.7)	34 (40.0)	12 (29.3)
無気肺	6 (7.1)	5 (12.2)	1 (1.2)	1 (2.4)
咳嗽	33 (38.8)	5 (12.2)	9 (10.6)	2 (4.9)
発声障害	5 (5.9)	1 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸困難	20 (23.5)	7 (17.1)	5 (5.9)	2 (4.9)
労作性呼吸困難	5 (5.9)	1 (2.4)	1 (1.2)	1 (2.4)
鼻出血	31 (36.5)	8 (19.5)	10 (11.8)	4 (9.8)
喀血	6 (7.1)	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)
しゃっくり	2 (2.4)	3 (7.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
低酸素症	13 (15.3)	4 (9.8)	5 (5.9)	1 (2.4)
鼻閉	7 (8.2)	1 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	14 (16.5)	6 (14.6)	6 (7.1)	3 (7.3)
胸水	15 (17.6)	5 (12.2)	9 (10.6)	3 (7.3)
肺高血圧症	1 (1.2)	3 (7.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
肺水腫	6 (7.1)	3 (7.3)	4 (4.7)	1 (2.4)
ラ音	10 (11.8)	5 (12.2)	1 (1.2)	2 (4.9)
頻呼吸	1 (1.2)	4 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	5 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	79 (92.9)	29 (70.7)	62 (72.9)	23 (56.1)
脱毛症	5 (5.9)	9 (22.0)	5 (5.9)	7 (17.1)
皮膚乾燥	6 (7.1)	2 (4.9)	2 (2.4)	2 (4.9)
斑状出血	9 (10.6)	1 (2.4)	2 (2.4)	1 (2.4)
紅斑	14 (16.5)	9 (22.0)	6 (7.1)	3 (7.3)
多汗症	14 (16.5)	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)
挫傷発生の増加傾向	5 (5.9)	2 (4.9)	1 (1.2)	0 (0.0)
寝汗	8 (9.4)	3 (7.3)	2 (2.4)	0 (0.0)
点状出血	28 (32.9)	5 (12.2)	10 (11.8)	2 (4.9)
そう痒症	22 (25.9)	6 (14.6)	15 (17.6)	4 (9.8)
発疹	58 (68.2)	22 (53.7)	48 (56.5)	14 (34.1)
皮膚病変	6 (7.1)	1 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)
蕁麻疹	5 (5.9)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	38 (44.7)	19 (46.3)	15 (17.6)	3 (7.3)
高血圧	16 (18.8)	6 (14.6)	3 (3.5)	1 (2.4)
低血圧	15 (17.6)	11 (26.8)	6 (7.1)	2 (4.9)

［5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.9 を改変］

いずれかの群で 5%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.5.5.2-3 に示す。

いずれかの群で 10%以上に発現した 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 2.7.6.5.5.2-3 Grade 3～5 の有害事象発現率（いずれかの群で 5%以上）

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	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)
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)
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)
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)
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)
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)

［5.3.5.1-2 Table 25 を引用］

2.7.6.5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡を含めた重篤な有害事象発現症例ごとの叙述は 5.3.5.1-2 Appendix 16.4 に示す。

（1） 死亡

期間別の死亡例数を表 2.7.6.5.5.3-1 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進行がんであった。

また、投与開始から 90 日目までの死亡割合は NS-87 群の方が少なかった［NS-87 群 : 8.2%（7/85 例）、7+3 療法群 : 22.0%（9/41 例）］。

表 2.7.6.5.5.3-1 期間別の死亡例数

	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)
死亡例数（%）[a]	42 (49.4)	20 (48.8)
1～7日	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
541～630日	1 (1.2)	1 (2.4)

a：630 日目以降に、さらに NS-87 群 2 例の死亡が確認された。

［5.3.5.1-2 Table 14.3.1.10 を引用］

治療期に発現した死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.5.5.3-2 に、因果関係が否定されない死亡に至った有害事象の一覧を表 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。その内訳は、NS-87 群で疾患進行 3 例、敗血症 2 例、肺炎、脳ヘルニア、急性骨髄性白血病、頭蓋内出血、呼吸不全が各 1 例であり、7+3 療法群で敗血症 2 例、心停止、心筋梗塞、肺炎、敗血症性ショック、白血病再発、肺水腫が各 1 例であった。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 2.7.6.5.5.3-2 治療期に発現した死亡に至った有害事象発現率

MedDRA ver.13.0 SOC PT	NS-87 （N=85） n (%)	7+3 療法 （N=41） 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］

表 2.7.6.5.5.3-3 治療期に発現した因果関係が否定されない死亡に至った有害事象一覧

投与群	被験者 ID	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	死亡日 [b]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与
NS-87 群 (N=85)	[redacted]	男	7[redacted]	敗血症	14	21	possible	5	重篤	変更なし
	[redacted]	女	6[redacted]	脳ヘルニア	82	84	definite	5	重篤	変更なし
	[redacted]	女	6[redacted]	敗血症	22	33	possible	5	重篤	変更なし
	[redacted]	男	7[redacted]	呼吸不全	44	74	possible	5	重篤	変更なし
7+3 療法群 (N=41)	[redacted]	女	7[redacted]	肺水腫	15	17	definite	5	重篤	変更なし
				心停止	17	17	definite	5	重篤	変更なし
	[redacted]	女	6[redacted]	敗血症	21	36	probable	5	重篤	変更なし

a：MedDRA ver.13.0 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）

［5.3.5.1-2 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1 を改変］

（2） 重篤な有害事象

いずれかの群で 2%以上発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.5.3-4 に、NS-87 群で認められた因果関係が否定されない重篤な有害事象の一覧を表 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 3%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%）、肺炎（4.7%、4.9%）、腹痛、疾患進行、急性腎不全（各 3.5%、0.0%）、心筋梗塞（1.2%、4.9%）であった。

表 2.7.6.5.5.3-4 重篤な有害事象発現率（いずれかの群で 2%以上）

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)
血小板減少症	1 (1.2)	1 (2.4)
心臓障害	3 (3.5)	5 (12.2)
心筋梗塞	1 (1.2)	2 (4.9)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (2.4)
狭心症	0 (0.0)	1 (2.4)
心停止	0 (0.0)	1 (2.4)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (2.4)
胃腸障害	7 (8.2)	1 (2.4)
腹痛	3 (3.5)	0 (0.0)
消化管壊死	0 (0.0)	1 (2.4)
全身障害および投与局所様態	12 (14.1)	0 (0.0)
疾患進行	3 (3.5)	0 (0.0)
発熱	7 (8.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	25 (29.4)	8 (19.5)
菌血症	6 (7.1)	1 (2.4)
肺炎	4 (4.7)	2 (4.9)
敗血症	7 (8.2)	2 (4.9)
真菌性肺炎	2 (2.4)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (2.4)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (2.4)
尿路感染	0 (0.0)	1 (2.4)
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 (2.4)	1 (2.4)
白血病再発	0 (0.0)	1 (2.4)
精神障害	1 (1.2)	1 (2.4)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (2.4)
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)
腎不全	0 (0.0)	1 (2.4)
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)
肺水腫	0 (0.0)	1 (2.4)
呼吸停止	0 (0.0)	1 (2.4)
血管障害	0 (0.0)	1 (2.4)
低血圧	0 (0.0)	1 (2.4)

［5.3.5.1-2 Table 14.3.1.6 を引用］

表 2.7.6.5.5.3-5 NS-87 と因果関係が否定されない重篤な有害事象一覧（死亡を除く）

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]	男	7	呼吸窮迫	3	11	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	発熱	134	137	possible	1	重篤	変更なし	回復
			発熱性好中球減少症	146	151	definite	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	7	急性腎不全	36	87	possible	3	重篤	変更なし	回復
			急性腎不全	87	-	possible	4	重篤	中止	未回復
[redacted]	男	6	カテーテル留置部位蜂巣炎	11	14	possible	2	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	精神状態変化	41	48	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	真菌性肺炎	35	110	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	口腔内出血	72	79	possible	3	重篤	変更なし	回復
			血小板減少症	72	88	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	心筋梗塞	11	14	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	発熱	51	56	possible	3	重篤	変更なし	回復
			真菌性肺炎	51	62	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	発熱性好中球減少症	76	84	definite	4	重篤	変更なし	回復
			敗血症	76	84	definite	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	呼吸不全	16	55	probable	3	重篤	中止	後遺症ありで回復
[redacted]	男	6	発熱性好中球減少症	117	136	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	発熱性好中球減少症	55	63	probable	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	7	うっ血性心不全	12	18	probable	3	重篤	変更なし	回復
			拘束性心筋症	12	21	probable	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	発熱性好中球減少症	77	82	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
			発熱	109	112	possible	1	重篤	変更なし	回復
			菌血症	120	130	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	気道出血	23	31	possible	3	重篤	変更なし	回復
			気道出血	49	74	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	注入に伴う反応	1	1	possible	2	重篤	休薬	回復
[redacted]	男	6	心房細動	5	11	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	悪心	35	39	possible	2	重篤	変更なし	回復
			嘔吐	35	39	possible	2	重篤	変更なし	回復
			鼻出血	76	77	possible	3	重篤	変更なし	回復
			菌血症	83	87	possible	3	重篤	変更なし	回復
			悪心	83	103	possible	3	重篤	変更なし	回復
			嘔吐	83	123	possible	1	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	菌血症	87	93	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	全身性真菌症	26	-	possible	3	重篤	変更なし	未回復
[redacted]	男	7	発熱性好中球減少症	53	62	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	7	回腸穿孔	26	-	possible	4	重篤	変更なし	軽快
[redacted]	男	6	菌血症	104	116	definite	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	腎性尿崩症	97	103	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
			急性腎不全	97	103	possible	3	重篤	変更なし	回復

a：MedDRA ver.13.0 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）

［5.3.5.1-2 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1 を改変］

（3） 中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象発現率は、NS-87 群 2.4%（2/85 例）、7+3 療法群 2.4%（1/41 例）であり、群間で同程度であった。投与中止に至った有害事象の内訳は、NS-87 群で呼吸不全及び急性腎不全が各 1 例、7+3 療法群で精神病性障害が 1 例であった。

（4） 注目すべき有害事象

血液学的有害事象の発現率は、NS-87 群 71.8%（61/85 例）、7+3 療法群 65.9%（27/41 例）であり、Grade 3～5 の血液学的有害事象の発現率は、NS-87 群 69.4%（59/85 例）、7+3 療法群 63.4%（26/41 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した Grade 3～5 の血液学的有害事象は、発熱性好中球減少症、血小板減少症、好中球減少症であり、いずれの群においても、最も高頻度で報告された血液学的有害事象は発熱性好中球減少症であった（NS-87 群 63.5%、7+3 療法群 51.2%）（5.3.5.1-2 Table 30 参照）。

感染症に関する有害事象の発現率は、NS-87 群 96.5%（82/85 例）、7+3 療法群 92.7%（38/41 例）であり、Grade 3～5 の感染症に関する有害事象の発現率は、NS-87 群 83.5%（71/85 例）、7+3 療法群 75.6%（31/41 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した Grade 3～5 の感染症に関する有害事象は、発熱性好中球減少症、菌血症、肺炎、敗血症、クロストリジウム感染、真菌性肺炎、細菌性尿路感染、カテーテル留置部位感染、発熱及び尿路感染であった。NS-87 群と 7+3 療法群とで発現率の差が大きい事象は菌血症であった（NS-87 群 35.3%、7+3 療法群 19.5%）（5.3.5.1-2 Table 31 参照）。

真菌に関する有害事象の発現率は、NS-87 群 25.9%（22/85 例）、7+3 療法群 4.9%（2/41 例）であり、NS-87 群の方が高かった。いずれかの群で 5%以上発現した事象は、真菌性肺炎のみであった（NS-87 群 5.9%、7+3 療法群 0%）（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.11.6 参照）。

また、敗血症に関する有害事象の発現率は、NS-87 群 10.6%（9/85 例）、7+3 療法群 12.2%（5/41 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した事象は、敗血症のみであった（NS-87 群 10.6%、7+3 療法群 7.3%）（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.11.8 参照）。

出血に関する有害事象の発現率は、NS-87 群 71.8%（61/85 例）、7+3 療法群 48.8%（20/41 例）であり、NS-87 群の方が高かった。いずれかの群で 5%以上発現した事象は、鼻出血、点状出血、口腔内出血、斑状出血、喀血、血尿及びメレナであった。いずれの群でも、最も高頻度で報告された事象は、鼻出血であった（NS-87 群 36.5%、7+3 療法群 19.5%）（5.3.5.1-2 Table 32 参照）。

心疾患に関する有害事象の発現率として、治験前にアントラサイクリン系薬剤を使用した 3 例（2 例、1 例）では、NS-87 群 50.0%（1/2 例）、7+3 療法群 100.0%（1/1 例）であった。発現した事象は、NS-87 群で動悸、7+3 療法群で頻脈及び心筋梗塞であった。

一方、アントラサイクリン系薬剤を使用していない 123 例（83 例、40 例）では、NS-87 群 49.4%（41/83 例）、7+3 療法群 42.5%（17/40 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した事象は、

心房細動、頻脈、徐脈、心雑音、うっ血性心不全、拡張機能障害、心嚢液貯留及び心拍数不整であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.11.3.1 参照）。

また、アントラサイクリン系薬剤に特徴的な有害事象の発現率は、NS-87 群 15.3%（13/85 例）、7+3 療法群 19.5%（8/41 例）であり、いずれかの群で 5%以上発現した事象は、肺水腫 NS-87 群 7.1%、7+3 療法群 7.3%であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.11.2 参照）。以上より、心疾患に関する有害事象の発現率は、いずれの場合においても群間で同程度であった。

2.7.6.5.5.4 臨床検査値

血液学的及び生化学的検査項目のいずれについても、試験期間（追跡期間 1 年）中に認められた最大 Grade の発現率は群間で同程度であった。

表 2.7.6.5.5.4-1 血液学的検査値の変動（最大 Grade 別発現率）

検査項目	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ヘモグロビン濃度	5 (5.9)	1 (2.4)	3 (3.5)	1 (2.4)	28 (32.9)	17 (41.5)	45 (52.9)	19 (46.3)	4 (4.7)	3 (7.3)
白血球数	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (2.4)	81 (95.3)	40 (97.6)
血小板数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	85 (100)	40 (97.6)
好中球数	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.2)	1 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	82 (96.5)	39 (95.1)
リンパ球数	1 (1.2)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (11.8)	3 (7.3)	45 (52.9)	21 (51.2)	29 (34.1)	16 (39.0)

試験期間中（追跡期間 1 年）の検査値を CTCAE ver.3.0 の Grade 別に分類し、投与後の最大 Grade 別に集計した。
検査値が正常値の患者は、Grade 0 とした。
同日に複数の評価がある場合、最大 Grade で集計した。
7+3 療法群のクロスオーバーとなった日以降のデータは除外した。

［5.3.5.1-2 Table 14.3.3.1.1 を引用］

表 2.7.6.5.5.4-2 生化学的検査値の変動（最大 Grade 別発現率）

検査項目	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)	NS-87 (N=85)	7+3療法 (N=41)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血清クレアチニン	47 (55.3)	27 (65.9)	25 (29.4)	8 (19.5)	10 (11.8)	6 (14.6)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン	42 (49.4)	19 (46.3)	21 (24.7)	13 (31.7)	17 (20.0)	6 (14.6)	5 (5.9)	3 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALP	24 (28.2)	22 (53.7)	44 (51.8)	15 (36.6)	13 (15.3)	3 (7.3)	4 (4.7)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST	31 (36.5)	20 (48.8)	45 (52.9)	18 (43.9)	7 (8.2)	3 (7.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT	32 (37.6)	21 (51.2)	39 (45.9)	15 (36.6)	9 (10.6)	4 (9.8)	5 (5.9)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルブミン	2 (2.4)	1 (2.4)	12 (14.1)	5 (12.2)	59 (69.4)	28 (68.3)	12 (14.1)	7 (17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

試験期間中（追跡期間 1 年）の検査値を CTCAE ver.3.0 の Grade 別に分類し、投与後の最大 Grade 別に集計した。
検査値が正常値の患者は、Grade 0 とした。
同日に複数の評価がある場合、最大 Grade で集計した。
7+3 療法群のクロスオーバーとなった日以降のデータは除外した。

［5.3.5.1-2 Table 14.3.3.2.2 を引用］

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14日目に血清銅濃度の上昇が認められ、ULNを超えていた被験者はNS-87群で67.2%（43/64例）、7+3療法群で5.0%（1/20例）、ULNの2倍を超えていた被験者はNS-87群4.7%（3/64例）のみであり、いずれの群でもULNの3倍を超えていた被験者は認められなかった。寛解導入療法1サイクル42日目にULNを超えていた被験者はNS-87群35.0%（7/20例）、地固め療法2サイクル42日目ではNS-87群40.0%（2/5例）であり、回復傾向が確認された。

2.7.6.5.5.5 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

（1） バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温）は両群ともに安定しており、臨床的に意味のある差は認められなかった。

（2） LVEF

両群のほとんどの被験者（NS-87群73.4%、7+3療法群73.7%）がベースライン時のLVEF値が60%以上であった。投与開始後にLVEF値が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。

（3） 標準12誘導心電図

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%）。

2.7.6.5.6 結論

高齢（60～75歳）のAML患者において、NS-87群と7+3療法群で有効性評価は概ね同等であり、特に二次性AML患者においてNS-87群で7+3療法群よりも有効性を示す可能性が示唆された。また、安全性については、寛解導入療法及び地固め療法としてNS-87を投与した際の安全性及び忍容性が確認された。

2.7.6.6 海外第 II 相：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（CLTR0308-205 試験）

資料番号：5.3.5.1-3（評価資料）

2.7.6.6.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.6.1-1 試験方法

試験の標題：A phase IIB, multicenter, randomized, open-label trial of CPX-351 (cytarabine, daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adult patients ≤ 65 years old with acute myeloid leukemia in first relapse following an initial complete remission > 1 month duration
試験番号：CLTR0308-205
試験実施施設（実施国）：37 施設（米国 27 施設、カナダ 2 施設、フランス 5 施設、ポーランド 3 施設）
試験期間： 2009 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験薬投与に至った最初の被験者の登録日） 2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 II 相
公表論文：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.[8)]
目的： 主目的 初回再発急性骨髄性白血病（AML）患者を対象に NS-87 100 units/m^2 の有効性を救援療法との比較により評価する。有効性は 1 年生存率にて評価する。 副次目的 ・ 無イベント生存期間（EFS）、寛解率［完全寛解（CR）、CR+血球数の回復が不完全な完全寛解（CRi）］及び寛解持続期間について救援療法と比較して評価する。 ・ 寛解導入療法 1 サイクル及び 2 サイクル後の無形成率について評価する。 ・ 造血幹細胞移植（HSCT）実施率について評価する。 ・ 寛解導入療法及び地固め療法としての NS-87 の安全性を確認し、評価する。
試験デザイン：多施設共同、ランダム化、オープンラベル、救援療法対照、並行群間比較試験、European Prognostic Index（EPI）及び年齢で層別化
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 120 例 ランダム化された例数 126 例（NS-87 群：81 例、救援療法群：45 例） 投与例数 125 例（NS-87 群：81 例、救援療法群：44 例） 有効性解析対象例数 125 例（NS-87 群：81 例、救援療法群：44 例） 無形成評価集団 113 例（NS-87 群：72 例、救援療法群：41 例） 治療反応性評価集団 113 例（NS-87 群：72 例、救援療法群：41 例） 安全性解析対象例数 125 例（NS-87 群：81 例、救援療法群：44 例） 被験者数の設定根拠： 本試験は、120 例の被験者を組み入れることを目標とし、ランダム化比率として 2 : 1（NS-87 群 : 80 例、救援療法 : 40 例）を選択した。目標症例数である 120 例は、片側有意水準を 0.1 と設定し、83%の検出力で 1 年生存率の群間差 21%を示すために必要な症例数である。
診断及び主要な組み入れ基準： 【選択基準】

以下の基準を満たす患者を適格とした。
(1) 同意能力があり自発的な同意取得が可能な患者
(2) 再発時点で 18～65 歳の患者
(3) 初回 CR から 1 ヵ月超経過後に AML が再発した患者
(4) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 0～2 の患者
(5) 治験実施計画書を遵守できる患者
(6) 以下の臨床検査基準値に該当する患者
- 血清クレアチニン＜2.0 mg/dL
- 血清総ビリルビン＜2.0 mg/dL
- 血清アラニントランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）＜3×施設基準上限値（ULN）

(7) 心エコー又は Multiple-gated acquisition scan（MUGA スキャン）において左室駆出率（LVEF）＞50%の患者
(8) 試験期間及び試験終了後 3 ヵ月間は、不妊でない場合は、適切な避妊法を実施することに同意できる患者

【除外基準】
以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。
(1) 活動性の重複癌を有する患者
スクリーニング時に画像検査や腫瘍マーカー検査等にて所見がない患者及びホルモン療法等の長期の非化学療法で、維持療法を実施している患者は組み入れ可能とした。
(2) 急性前骨髄球性白血病［APL；t (15;17)］の患者
(3) 治験薬投与前の累計アントラサイクリン投与量がダウノルビシン（DNR）換算で 368 mg/m^2 を超える患者
(4) 重篤な臨床症状、臨床検査値異常又は同意取得が困難な精神性疾患のある患者
(5) 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（急激な病態進行に対するヒドロキシウレアは、治療開始の 24 時間前まで投与可能）
(6) 活動性の中枢神経系白血病を有する患者
(7) New York Heart Association Criteria（NYHA）分類クラス III 又は IV の心障害（心筋梗塞、虚血性心疾患、重大な弁膜不全、高血圧性心疾患、うっ血性心不全等）の既往歴又は罹患患者
(8) 活動性又はコントロール不良な感染症のある患者
感染症に対する治療を実施している患者は登録可能であるが、72 時間以上発熱がなく、血行動態が安定している必要がある。
(9) 侵襲性真菌症の患者（血液又は組織培養による診断）；ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性（新規検査は不要）、活動性 C 型肝炎の患者
(10) シタラビン（AraC）、DNR 及びリポソーム製剤に過敏症がある患者
(11) ウィルソン病患者又はその他の銅に関する疾患のある患者
(12) 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［高用量 AraC（約 3000 mg/m^2 を 6 回投与）投与に対し許容できない毒性の既往歴のある患者は、同じレジメンで再治療しないこととし、重度の毒性のリスクがより低い通常用量 AraC による治療にランダム化可能とした］
(13) 妊娠又は授乳中の女性

治験薬：
NS-87：5 units/mL（1 units 中に AraC を 1.0 mg、DNR を 0.44 mg 含むリポソーム製剤）
無菌、発熱物質を含まない紫色の不透明な懸濁液の凍結製剤

用法・用量：
NS-87：
寛解導入療法 1 サイクル：Day 1、3、5 に 100 units/m^2 を 90 分間かけて点滴静注
寛解導入療法 2 サイクル：Day 1、3 に 100 units/m^2 を 90 分間かけて点滴静注

地固め療法（最大 2 サイクル）：Day 1、3 に 100 units/m^2 を 90 分間かけて点滴静注

救援療法：
寛解導入療法及び地固め療法：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

救援療法の例
- 高用量 AraC（+アントラサイクリン系薬剤）：AraC の総投与量 6～36 g/m^2
- 7+3 療法：Day 1～7 に AraC 100～200 mg/m^2 持続点滴静注+ Day 1～3 に DNR 45～60 mg/m^2 静脈内投与
- MEC 療法：Day 1～5 にミトキサントロン 8 mg/m^2+エトポシド 100 mg/m^2+AraC1000 mg/m^2 静脈内投与

寛解導入療法 2 サイクル実施基準

寛解導入療法 1 サイクルの Day 14 に骨髄検査を実施し、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

地固め療法実施基準

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。ただし、忍容性が不良又は血液学的回復の遅延が認められた被験者については、治験依頼者と協議することとした。

＜血液学的回復遅延の定義＞
- 寛解導入療法 Day 56 までに好中球絶対数（ANC）≧1000/μL 及び/又は血小板数≧10×10^4/μL に回復しない
- 地固め療法 Day 42 までに ANC≧1000/μL 及び/又は血小板数≧10×10^4/μL に回復しない

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。また、地固め療法 2 サイクル目は地固め療法 1 サイクルから 2 ヵ月以内に実施することとした。

治療期間：
治療期は、寛解導入療法 1 サイクルのみで最短 42 日間、寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法 2 サイクルで最長 224 日間とした。
追跡期は、最後の寛解導入療法又は地固め療法後に開始し、ランダム化から最大 1 年後までとした。

前治療及び併用療法：
併用禁止：
治療期に他の抗癌治療及び他の治験薬の使用は不可とした。ただし、追跡期に疾患の持続又は再発が認められた場合、他の抗白血病治療を実施可能とした。

併用可能：
- 支持療法や緩和療法（疼痛管理など）は臨床上の必要性に応じて実施可能とした。
- 悪心及び嘔吐に対する予防投与及び DNR 及び AraC の前投与は、治験実施医療機関の手順に従って実施可能とした。
- 治験薬の初回投与に過敏反応が認められた場合は、以降の治験薬投与前に予防投与として予防薬を投与することとした。過敏症反応は、重症度に応じて対応した。
- 著しい好中球減少時には ANC＞500/μL に回復するまでは感染症に対する抗生物質の予防投与を強く推奨した。

・ 成長因子は、治験実施医療機関及び American Society of Clinical Oncology（ASCO；米国臨床腫瘍学会）の基準[9]に従って使用可能とした。
・ 医療機関の指針に従い輸血療法（赤血球、血小板）は実施可能とした。

評価項目：
(1) 有効性
1) 主要評価項目
1 年生存率
2) 副次評価項目
CR 及び CR+CRi 率、寛解持続期間、EFS、無形成率、HSCT 実施率

＜治療期における治療効果の判定基準＞
CR：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外性白血病なし、末梢血芽球なし、
ANC≧1000/μL、血小板数＞10×10^4/μL
CRi：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外性白血病なし、末梢血芽球なし、
ANC＜1000/μL 又は血小板数＜10×10^4/μL、血小板輸血非依存

(2) 安全性
有害事象、副作用、死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査、血清銅濃度）、標準 12 誘導心電図、LVEF、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、身体検査

統計手法：
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）で層別化された。
(1) 解析対象集団
ランダム化解析対象集団：いずれかの群にランダム化された被験者
有効性解析対象集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者
無形成評価集団：ランダム化された後、治験薬を 1 回以上投与され、Day 14 又は Day 21 に骨髄検査を実施した被験者
治療反応性評価集団：ランダム化された後、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン以降に寛解評価を実施した被験者
安全性解析対象集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者

(2) 有効性
1) 主要評価項目
1 年生存率：ランダム化されてから、死亡までの期間を生存と定義し、評価した。最終観察日に生存していた被験者はそれまでの期間とした。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。また、生存日数について、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：寛解は治療期中に CR 又は CRi に到達した被験者と定義し、最良寛解は、治療期を通して最も良好な寛解評価とした。
寛解持続期間：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。
EFS：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、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：無形成は、骨髄穿刺にて骨髄細胞密度 20%未満及び骨髄芽球 5%未満と定義し、無形成率を評価した。

HSCT 実施率：少なくとも寛解導入療法 1 サイクルを受け、HSCT を実施した被験者数及び割合を評価した。

(3) 安全性

有害事象は、MedDRA version 13.0 を用いてコーディングし、SOC 及び PT ごとに分類した。また、臨床検査値の重症度は NCI の CTCAE version 3.0 を用いて、評価した。

有害事象は投与開始から治療期の最終日まで、重篤な有害事象は治療期終了 30 日後まで収集した。

合併症を伴わない発熱性好中球減少症及び Grade 1～3 の出血（血小板輸血の有無に限らず）については、重篤な有害事象として扱わず、有害事象として評価した。

2.7.6.6.2 被験者の内訳

解析対象例数及び被験者の内訳を表 2.7.6.6.2-1 に示す。

被験者 126 例（NS-87 群 81 例、救援療法群 45 例）がランダム化され、そのうち治験薬投与前に同意撤回した 1 例を除外した 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。また、無形成評価集団は、NS-87 群 72 例、救援療法群 41 例、治療反応性評価集団は、NS-87 群 72 例、救援療法群 41 例であった。

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%）。

追跡期を含め試験を完了した割合は、NS-87 群 34.6%（28/81 例）、救援療法群 24.4%（11/45 例）であり、NS-87 群の方が高かった。試験全体における主な中止理由は、いずれの群も死亡であった（NS-87 群 64.2%、救援療法群 71.1%）。

表 2.7.6.6.2-1 解析対象例数及び被験者の内訳

	NS-87 (N=81) n (%)	救援療法 (N=45) n (%)	合計 (N=126) n (%)
ランダム化された被験者数	81	45	126
安全性解析対象集団	81 (100.0)	44 (97.8)	125 (99.2)
有効性解析対象集団	81 (100.0)	44 (97.8)	125 (99.2)
無形成評価集団	72 (88.9)	41 (91.1)	113 (89.7)
治療反応性評価集団	72 (88.9)	41 (91.1)	113 (89.7)
治療期間中に無形成となった被験者数	62 (76.5)	24 (53.3)	86 (68.3)
寛解導入療法 1 サイクル後に無形成	61 (75.3)	23 (51.1)	84 (66.7)
寛解導入療法 2 サイクル後に無形成	1 (1.2)	1 (2.2)	2 (1.6)
治療期を完了した被験者数	37 (45.7)	20 (44.4)	57 (45.2)
治療期中止理由			
有害事象	2 (2.5)[a]	0 (0.0)	2 (1.6)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験責任医師又は治験依頼者の判断	6 (7.4)	2 (4.4)	8 (6.3)
疾患進行又は治療無効	27 (33.3)	18 (40.0)	45 (35.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他 – 移植	6 (7.4)	4 (8.9)	10 (7.9)
その他	3 (3.7)	0 (0.0)	3 (2.4)
試験を完了した被験者数	28 (34.6)	11 (24.4)	39 (31.0)
試験中止理由			
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (1.6)
治験実施計画書不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)
治験責任医師又は治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疾患進行又は治療無効	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	52 (64.2)	32 (71.1)	84 (66.7)
その他 – 移植	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a：有害事象により治療期中止に至った2例は、いずれも中止に至った有害事象に記録されなかった。

［5.3.5.1-3 Table 11 を引用］

2.7.6.6.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6.3-1 に示す。

安全性解析対象集団において、患者背景は群間で類似していた。被験者の多くは、白人（85.6%；107/125 例）であり、被験者全体の平均年齢（標準偏差）は、50.2（11.57）歳であり、ほとんどの被験者が 59 歳以下（75.2%；94/125 例）であった。

表 2.7.6.6.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	合計 (N=125)
性別 n (%)			
男性	38 (46.9)	19 (43.2)	57 (45.6)
女性	43 (53.1)	25 (56.8)	68 (54.4)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	49.4 (11.57)	51.8 (11.54)	50.2 (11.57)
中央値	52.0	55.5	52.0
最小値、最大値	20, 66	20, 65	20, 66
年齢 n (%)			
59 歳以下	64 (79.0)	30 (68.2)	94 (75.2)
60 歳以上	17 (21.0)	14 (31.8)	31 (24.8)
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)
アジア人	1 (1.2)	2 (4.5)	3 (2.4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (9.9)	6 (13.6)	14 (11.2)
ハワイ先住民又は太平洋諸島民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白人	71 (87.7)	36 (81.8)	107 (85.6)
その他	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)
民族 n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	7 (8.6)	4 (9.1)	11 (8.8)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	74 (91.4)	40 (90.9)	114 (91.2)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	80.52 (18.629)	80.72 (23.082)	80.59 (20.215)
中央値	78.00	79.65	79.10
最小値、最大値	49.3, 146.0	47.0, 146.5	47.0, 146.5
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	169.67 (11.777)	169.59 (9.278)	169.65 (10.924)
中央値	168.00	167.80	168.00
最小値、最大値	134.6, 196.0	155.0, 188.0	134.6, 196.0
BSA（m^2）			
平均値（標準偏差）	1.939 (0.2620)	1.935 (0.3023)	1.938 (0.2757)
中央値	1.910	1.945	1.920
最小値、最大値	1.43, 2.69	1.43, 2.69	1.43, 2.69

［5.3.5.1-3 Table 12、Listing 16.2.4.1 を改変］

試験開始時の疾患状況を表 2.7.6.6.3-2 に示す。

試験開始時の疾患状況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。

表 2.7.6.6.3-2 試験開始時の疾患状況（安全性解析対象集団）

	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	合計 (N=125)
診断からの経過時間（ヵ月）			
平均値（標準偏差）	15.07 (14.358)	13.40 (10.068)	14.48 (12.980)
中央値	11.71	10.18	11.25
最小値、最大値	0.5, 109.4	2.9, 55.7	0.5, 109.4
AML タイプ [a]			
de novo AML	71 (87.7)	41 (93.2)	112 (89.6)
二次性 AML	10 (12.3)	3 (6.8)	13 (10.4)
細胞遺伝学的リスク群 [b] n (%)			
予後良好（Favorable）	8 (10.3)	4 (9.8)	12 (10.1)
予後中間（Intermediate）	47 (60.3)	25 (61.0)	72 (60.5)
予後不良（Adverse）	23 (29.5)	12 (29.3)	35 (29.4)
細胞遺伝学的異常			
3 つ以上	15 (18.5)	8 (18.2)	23 (18.4)
3 つ未満	48 (59.3)	23 (52.3)	71 (56.8)
不明	18 (22.2)	13 (29.5)	31 (24.8)
ベースライン時の白血球数（$\times 10^9$/L）			
< 20	65 (80.2)	38 (86.4)	103 (82.4)
20～100	16 (19.8)	4 (9.1)	20 (16.0)
> 100	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (1.6)
再発前の HSCT			
未実施	59 (72.8)	37 (84.1)	96 (76.8)
実施	22 (27.2)	7 (15.9)	29 (23.2)
EPI スコア [c]			
良好（Favorable）	9 (11.1)	6 (13.6)	15 (12.0)
中間（Intermediate）	16 (19.8)	9 (20.5)	25 (20.0)
不良（Unfovorable）	56 (69.1)	29 (65.9)	85 (68.0)

a：*de novo* AMLは先行する造血器腫瘍が認められない白血病、二次性AMLはMDS、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。

b：両群とも各 3 例について、情報がなかった。

c：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リスク、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、合計スコアに応じて、層別化した。

［5.3.5.1-3 Table 13 を引用］

2.7.6.6.4 有効性

2.7.6.6.4.1 主要評価項目（1 年生存率）

有効性解析対象集団における 1 年生存率を表 2.7.6.6.4.1-1 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6.4.1-1 に示す。

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）。感度分析として、ランダム化解析対象集団において、1 年生存率を評価したが、同様の結果であった。

また、生存期間の中央値（95%信頼区間）は、NS-87 群 259 日（178 日～336 日）、救援療法群 191 日（105 日～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 2.7.6.6.4.1-1 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］

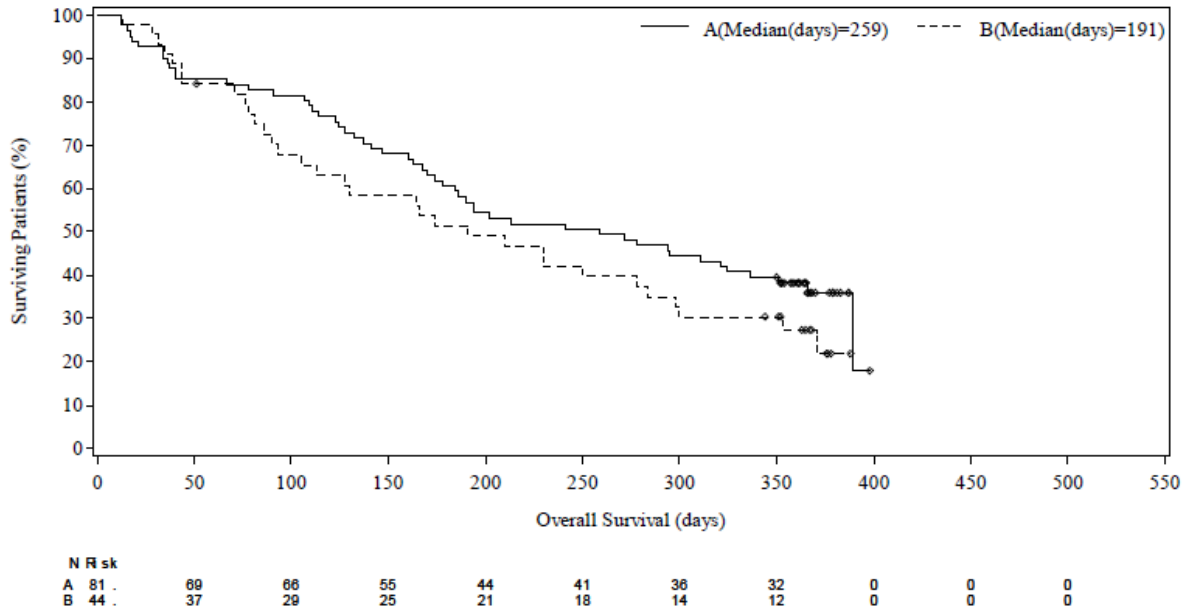


図 2.7.6.6.4.1-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）
A=NS-87 群、B=救援療法群

［5.3.5.1-3 Figure 2 を引用］

2.7.6.6.4.2 副次評価項目

（1） 寛解率及び寛解持続期間

有効性解析対象集団における寛解率、寛解までの期間及び寛解持続期間を表 2.7.6.6.4.2-1 に示す。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）。また、寛解持続期間の中央値（最小値、最大値）は、NS-87 群で 301 日（35 日、345 日）、救援療法群で 259 日（47 日、354 日）であった。

表 2.7.6.6.4.2-1 寛解率、寛解までの期間及び寛解持続期間（有効性解析対象集団）

		NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	P 値 [b]
CR	n (%)	30 (37.0)	14 (31.8)	0.6953
	95%信頼区間	26.6, 48.5	18.6, 47.6	
CRi	n (%)	10 (12.3)	4 (9.1)	0.7687
	95%信頼区間	6.1, 21.5	2.5, 21.7	
CR+CRi	n (%)	40 (49.4)	18 (40.9)	0.4531
	95%信頼区間	38.1, 60.7	26.3, 56.8	
寛解までの期間（日）[a]	n	40	18	
	中央値	48	39	
	最小値、最大値	35, 84	30, 56	
寛解持続期間（日）[a]	n	40	18	
	中央値	301	259	
	最小値、最大値	35, 345	47, 354	

a：寛解導入療法中に CR 又は CRi となった被験者のみ解析した。
b：両側 Fisher の直接確率検定

［5.3.5.1-3 Table 16 を引用］

（2） 無イベント生存期間（EFS）

有効性解析対象集団における EFS を表 2.7.6.6.4.2-2 に示す。

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）日であり、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 群の方が長い傾向が認められた（P=0.0557、Log rank 検定）。

表 2.7.6.6.4.2-2 EFS（有効性解析対象集団）

		NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	P 値 [a]
EFS イベント	n	60	35	
あり	n (%)	60 (74.1)	35 (79.5)	
なし又は打ち切り	n (%)	21 (25.9)	9 (20.5)	
EFS（日）	平均値（標準偏差）	127.79 (15.164)	76.76 (12.179)	0.0557
	最小値、最大値	12.0, 372.0	10.0, 242.0+	
	25 パーセンタイル（95%信頼区間）	34.00 (17.0, 41.0)	16.00 (14.0, 31.0)	
	中央値（95%信頼区間）	75.00 (43.0, 128.0)	43.00 (24.0, 70.0)	
	75 パーセンタイル（95%信頼区間）	170.00 (132.0, 336.0)	100.00 (65.0, NC)	
	ハザード比（95%信頼区間）	0.67 (0.4, 1.0)		
範囲				
EFS イベントあり	最小値、最大値	12.0, 372.0	10.0, 227.0	
EFS イベントなし又は打ち切り	最小値、最大値	27.0+, 368.0+	55.0+, 242.0+	

NC=Not Calculable、+：打ち切り時点
a：Log Rank 検定

［5.3.5.1-3 Table 18 を引用］

（3） 無形成率及び HSCT 実施率

有効性解析対象集団における無形成率及び HSCT 実施率を表 2.7.6.6.4.2-3 に示す。

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。また、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。

表 2.7.6.6.4.2-3 無形成率及び HSCT 実施率（有効性解析対象集団）

	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)
治療期間に無形成となった被験者 n (%)	62 (76.5)	24 (54.5)
寛解導入療法 1 サイクル 14 日目までに無形成となった被験者 n (%)	61 (75.3)	23 (52.3)
HSCT を実施した被験者 n (%)	38 (46.9)	21 (47.7)

［5.3.5.1-3 Table 14.2.4 を引用］

2.7.6.6.4.3 事後解析

（1） 寛解率（CR+CRi）

サブグループ別の寛解率を表 2.7.6.6.4.3-1 に示す。

EPI スコア別において、不良のサブグループで CR+CRi に到達した被験者の割合は、救援療法群に比べ、NS-87 群でわずかに高かった（NS-87 群 39.3%、救援療法群 27.6%）。

表 2.7.6.6.4.3-1 サブグループ別の寛解率（有効性解析対象集団）

			NS-87 (N=84)	救援療法 (N=41)	P 値 [a]
EPI スコア					
良好（Favorable）	CR	n (%)	6 (66.7)	5 (83.3)	
		95%信頼区間	29.9, 92.5	35.9, 99.6	
	CRi	n (%)	1 (11.1)	0 (0.0)	
		95%信頼区間	0.3, 48.2	0.0, 45.9	
	CR+CRi	n (%)	7 (77.8)	5 (83.3)	1.0000
		95%信頼区間	40.0, 97.2	35.9, 99.6	
中間（Intermediate）	CR	n (%)	8 (50.0)	3 (33.3)	
		95%信頼区間	24.7, 75.3	7.5, 70.1	
	CRi	n (%)	3 (18.8)	2 (22.2)	
		95%信頼区間	4.0, 45.6	2.8, 60.0	
	CR+CRi	n (%)	11 (68.8)	5 (55.6)	0.6707
		95%信頼区間	41.3, 89.0	21.2, 86.3	
不良（Unfavorable）	CR	n (%)	16 (28.6)	6 (20.7)	
		95%信頼区間	17.3, 42.2	8.0, 39.7	
	CRi	n (%)	6 (10.7)	2 (6.9)	
		95%信頼区間	4.0, 21.9	0.8, 22.8	
	CR+CRi	n (%)	22 (39.3)	8 (27.6)	0.3433
		95%信頼区間	26.5, 53.2	12.7, 47.2	

表 2.7.6.6.4.3-1 サブグループ別の寛解率（有効性解析対象集団）（続き）

			NS-87 (N=84)	救援療法 (N=41)	P 値 [a]
細胞遺伝学的異常					
3 つ以上	CR	n (%)	2 (13.3)	1 (12.5)	
		95%信頼区間	1.7, 40.5	0.3, 52.7	
	CRi	n (%)	0 (0.0)	1 (12.5)	
		95%信頼区間	0.0, 21.8	0.3, 52.7	
	CR+CRi	n (%)	2 (13.3)	2 (25.0)	0.5889
		95%信頼区間	1.7, 40.5	3.2, 65.1	
3 つ未満	CR	n (%)	20 (41.7)	10 (43.5)	
		95%信頼区間	27.6, 56.8	23.2, 65.5	
	CRi	n (%)	9 (18.8)	2 (8.7)	
		95%信頼区間	8.9, 32.6	1.1, 28.0	
	CR+CRi	n (%)	29 (60.4)	12 (52.2)	0.6100
		95%信頼区間	45.3, 74.2	30.6, 73.2	
不明	CR	n (%)	8 (44.4)	3 (23.1)	
		95%信頼区間	21.5, 69.2	5.0, 53.8	
	CRi	n (%)	1 (5.6)	1 (7.7)	
		95%信頼区間	0.1, 27.3	0.2, 36.0	
	CR+CRi	n (%)	9 (50.0)	4 (30.8)	0.4622
		95%信頼区間	26.0, 74.0	9.1, 61.4	
ベースライン時の白血球数（$\times 10^9$ /L）					
< 20	CR	n (%)	27 (41.5)	13 (34.2)	
		95%信頼区間	29.4, 54.4	19.6. 51.4	
	CRi	n (%)	10 (15.4)	4 (10.5)	
		95%信頼区間	7.6, 26.5	2.9, 24.8	
	CR+CRi	n (%)	37 (56.9)	17 (44.7)	0.3069
		95%信頼区間	44.0, 69.2	28.6, 61.7	
20～100	CR	n (%)	3 (18.8)	1 (25.0)	
		95%信頼区間	4.0, 45.6	0.6, 80.6	
	CRi	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		95%信頼区間	0.0, 20.6	0.0, 60.2	
	CR+CRi	n (%)	3 (18.8)	1 (25.0)	1.0000
		95%信頼区間	4.0, 45.6	0.6, 80.6	
> 100	CR	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		95%信頼区間	-	0.0, 84.2	
	CRi	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		95%信頼区間	-	0.0, 84.2	
	CR+CRi	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		95%信頼区間	-	0.0, 84.2	

各サブグループの例数に基づく割合

a：両側 Fisher の直接確率検定

［5.3.5.1-3 Table 17 を引用］

2.7.6.6.5 安全性

2.7.6.6.5.1 治験薬の投与量及び投与期間

治験薬の投与例数及び治験薬の累積投与量を表 2.7.6.6.5.1-1 に示す。

安全性解析対象集団の全例が寛解導入療法を 1 サイクル以上実施した。寛解導入療法 2 サイクルを実施した被験者の割合は、NS-87 群 12.3%（10/81 例）、救援療法群 6.8%（3/44 例）であった。また、地固め療法を 1 サイクル以上実施した被験者の割合は、NS-87 群 24.7%（20/41 例）、救援療法群 18.2%（8/44 例）であった。

平均投与回数（標準偏差）は NS-87 群 3.8（1.32）回、救援療法群 3.4（1.62）回であった。NS-87 群の平均累積投与量は 379.16 units/m^2 であった。救援療法群の DNR 当量の平均累積投与量は 203.58 units/m^2 であった。なお、NS-87 の 1 unit あたり DNR 0.44 mg が含まれていることから、NS-87 群の DNR 当量の累積投与量は、166.83 mg/m^2 である。

また、救援療法群の多くの被験者において、治験責任医師が選択した化学療法は、AraC 及びアントラサイクリン系薬剤であり、それに加え、併用投与された薬剤はエトポシド又はゲムツズマブオゾガマイシンであった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.5 参照）。

表 2.7.6.6.5.1-1 治験薬の投与例数及び投与量（安全性解析対象集団）

	NS-87 （N=81）	救援療法 （N=44）
寛解導入療法 1 サイクル　n (%)	71 (87.7)	41 (93.2)
寛解導入療法 1 サイクル＋2 サイクル　n (%)	10 (12.3)	3 (6.8)
地固め療法 1 サイクル　n (%)	16 (19.8)	3 (6.8)
地固め療法 1 サイクル＋2 サイクル　n (%)	4 (4.9)	5 (11.4)
投与回数		
n	81	44
平均値（標準偏差）	3.8 (1.32)	3.4 (1.62)
中央値	3.0	3.0
最小値、最大値	2, 9	2, 9
NS-87 累積投与量（units/m^2）		
n	81	-
平均値（標準偏差）	379.16 (130.328)	-
中央値	300.00	-
最小値、最大値	200.0, 880.9	-
DNR 当量の累積投与量（units/m^2）		
n	-	34
平均値（標準偏差）	-	203.58 (103.147)
中央値	-	175.73
最小値、最大値	-	121.8, 626.0

［5.3.5.1-3 Table 14.1.6.1 を引用］

2.7.6.6.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.6.6.5.2-1 に示す。

両群ともに有害事象の発現率は 100%であり、副作用の発現率は NS-87 群 97.5%、救援療法群 84.1%であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は NS-87 群 93.8%、救援療法群 90.9%であった。また、Grade 5（死亡）の有害事象の発現率は NS-87 群 23.5%、救援療法群 20.5%であり、両群で同程度であった。

重篤な有害事象の発現率は、NS-87 群 65.4%、救援療法群 50.0%であり、中止に至った有害事象は両群とも認められなかった。

表 2.7.6.6.5.2-1 有害事象の要約

	NS-87 （N=81） n (%)	救援療法 （N=44） n (%)
有害事象	81 (100.0)	44 (100.0)
副作用	79 (97.5)	37 (84.1)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	53 (65.4)	22 (50.0)
Grade 別の有害事象		
Grade 3	73 (90.1)	39 (88.6)
Grade 4	28 (34.6)	8 (18.2)
Grade 5（死亡に至った有害事象）	19 (23.5)	9 (20.5)
Grade 3 又は 4 の有害事象	74 (91.4)	39 (88.6)
Grade 3 以上の有害事象	76 (93.8)	40 (90.9)

因果関係の判定基準：因果関係が「possible」、「probable」、「definite」に判定された場合、因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。
Grade は CTCAE ver.3.0 を用い、Grade 1（軽度の有害事象）、Grade 2（中等度の有害事象）、Grade 3（高度の有害事象）、Grade 4（生命を脅かす又は活動不能とする有害事象）、Grade 5（有害事象による死亡）とした。同一被験者で複数の Grade がある場合は、最大 Grade に集計した。

［5.3.5.1-3 Table 19、Table 22、Table 14.3.1.7 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.6.5.2-2 に示す。

いずれかの群で 30%以上発現した有害事象は、発疹（NS-87 群 67.9%、救援療法群 29.5%）、発熱性好中球減少症（54.3%、34.1%）、悪心（54.3%、52.3%）、疼痛（46.9%、45.5%）、嘔吐（43.2%、36.4%）、便秘（42.0%、27.3%）、疲労（40.7%、36.4%）、下痢（39.5%、59.1%）、末梢性浮腫（37.0%、22.7%）、菌血症（32.1%、45.5%）、食欲減退（32.1%、34.1%）、悪寒、咳嗽（各 30.9%、22.7%）、発熱（30.9%、29.5%）、頭痛（28.4%、34.1%）であった。

いずれかの群で 20%以上発現した副作用は、発疹（55.6%、20.5%）、悪心（45.7%、40.9%）、発熱性好中球減少症（34.6%、22.7%）、嘔吐（32.1%、22.7%）、疲労（30.9%、22.7%）、下痢（28.4%、36.4%）、便秘（25.9%、18.2%）、食欲減退（23.5%、27.3%）、菌血症（13.6%、27.3%）であった。

表 2.7.6.6.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（いずれかの群で 5%以上）

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)
リンパ節症	7 (8.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
好中球減少症	6 (7.4)	1 (2.3)	4 (4.9)	1 (2.3)
貧血	5 (6.2)	1 (2.3)	3 (3.7)	1 (2.3)
血小板減少症	3 (3.7)	3 (6.8)	2 (2.5)	2 (4.5)
汎血球減少症	0 (0.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	3 (6.8)
心臓障害	36 (44.4)	12 (27.3)	15 (18.5)	1 (2.3)
頻脈	15 (18.5)	7 (15.9)	4 (4.9)	0 (0.0)
心嚢液貯留	6 (7.4)	1 (2.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
胃腸障害	70 (86.4)	39 (88.6)	56 (69.1)	29 (65.9)
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)
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)
腹痛	17 (21.0)	10 (22.7)	9 (11.1)	5 (11.4)
腹部膨満	13 (16.0)	2 (4.5)	2 (2.5)	0 (0.0)
口内炎	8 (9.9)	6 (13.6)	6 (7.4)	5 (11.4)
消化不良	8 (9.9)	5 (11.4)	4 (4.9)	5 (11.4)
鼓腸	6 (7.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
口内乾燥	5 (6.2)	3 (6.8)	3 (3.7)	2 (4.5)
腹部不快感	5 (6.2)	2 (4.5)	1 (1.2)	1 (2.3)
口腔内痛	4 (4.9)	3 (6.8)	2 (2.5)	2 (4.5)
痔核	4 (4.9)	3 (6.8)	2 (2.5)	0 (0.0)
口腔内出血	4 (4.9)	3 (6.8)	1 (1.2)	1 (2.3)
上腹部痛	3 (3.7)	3 (6.8)	1 (1.2)	1 (2.3)
直腸出血	2 (2.5)	3 (6.8)	1 (1.2)	1 (2.3)
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)
疼痛	38 (46.9)	20 (45.5)	7 (8.6)	5 (11.4)
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)
発熱	25 (30.9)	13 (29.5)	10 (12.3)	5 (11.4)
悪寒	25 (30.9)	10 (22.7)	9 (11.1)	4 (9.1)
粘膜の炎症	16 (19.8)	9 (20.5)	13 (16.0)	5 (11.4)
カテーテル留置部位疼痛	14 (17.3)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	11 (13.6)	9 (20.5)	5 (6.2)	5 (11.4)
胸痛	7 (8.6)	1 (2.3)	4 (4.9)	1 (2.3)
カテーテル留置部位紅斑	7 (8.6)	4 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	6 (7.4)	1 (2.3)	1 (1.2)	1 (2.3)
免疫系障害	6 (7.4)	7 (15.9)	1 (1.2)	2 (4.5)
薬物過敏症	4 (4.9)	4 (9.1)	0 (0.0)	1 (2.3)
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)
肺炎	16 (19.8)	4 (9.1)	6 (7.4)	1 (2.3)
敗血症	11 (13.6)	3 (6.8)	8 (9.9)	1 (2.3)
蜂巣炎	9 (11.1)	4 (9.1)	5 (6.2)	2 (4.5)
尿路感染	6 (7.4)	7 (15.9)	2 (2.5)	4 (9.1)
敗血症性ショック	5 (6.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
カテーテル留置部位感染	3 (3.7)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（いずれかの群で 5%以上）（続き）

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 (%)
傷害、中毒および処置合併症	19 (23.5)	11 (25.0)	2 (2.5)	2 (4.5)
アレルギー性輸血反応	5 (6.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	4 (4.9)	3 (6.8)	0 (0.0)	1 (2.3)
輸血反応	3 (3.7)	6 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	25 (30.9)	12 (27.3)	14 (17.3)	5 (11.4)
体重減少	5 (6.2)	2 (4.5)	2 (2.5)	0 (0.0)
駆出率減少	5 (6.2)	1 (2.3)	5 (6.2)	1 (2.3)
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)
低カリウム血症	19 (23.5)	5 (11.4)	7 (8.6)	3 (6.8)
低マグネシウム血症	8 (9.9)	3 (6.8)	4 (4.9)	1 (2.3)
低リン酸血症	7 (8.6)	1 (2.3)	3 (3.7)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	4 (4.9)	4 (9.1)	2 (2.5)	1 (2.3)
高血糖	4 (4.9)	3 (6.8)	0 (0.0)	1 (2.3)
低アルブミン血症	0 (0.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	30 (37.0)	7 (15.9)	6 (7.4)	1 (2.3)
筋肉痛	7 (8.6)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	7 (8.6)	1 (2.3)	2 (2.5)	1 (2.3)
骨痛	5 (6.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
浮動性めまい	16 (19.8)	5 (11.4)	6 (7.4)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (8.6)	1 (2.3)	3 (3.7)	0 (0.0)
味覚異常	4 (4.9)	5 (11.4)	2 (2.5)	5 (11.4)
失神	2 (2.5)	3 (6.8)	1 (1.2)	0 (0.0)
精神障害	33 (40.7)	14 (31.8)	8 (9.9)	2 (4.5)
不安	20 (24.7)	6 (13.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
不眠症	14 (17.3)	10 (22.7)	4 (4.9)	2 (4.5)
うつ病	13 (16.0)	2 (4.5)	3 (3.7)	0 (0.0)
腎および尿路障害	18 (22.2)	11 (25.0)	4 (4.9)	4 (9.1)
排尿困難	6 (7.4)	3 (6.8)	1 (1.2)	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	10 (12.3)	3 (6.8)	4 (4.9)	0 (0.0)
腟出血	6 (7.4)	1 (2.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	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)
呼吸困難	22 (27.2)	4 (9.1)	9 (11.1)	1 (2.3)
口腔咽頭痛	13 (16.0)	6 (13.6)	2 (2.5)	4 (9.1)
胸水	12 (14.8)	2 (4.5)	4 (4.9)	1 (2.3)
鼻出血	11 (13.6)	12 (27.3)	6 (7.4)	5 (11.4)
低酸素症	10 (12.3)	1 (2.3)	4 (4.9)	0 (0.0)
ラ音	7 (8.6)	1 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
胸膜痛	6 (7.4)	1 (2.3)	4 (4.9)	1 (2.3)
無気肺	5 (6.2)	1 (2.3)	4 (4.9)	0 (0.0)
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)
そう痒症	15 (18.5)	4 (9.1)	8 (9.9)	3 (6.8)
点状出血	10 (12.3)	6 (13.6)	5 (6.2)	3 (6.8)
多汗症	9 (11.1)	3 (6.8)	5 (6.2)	1 (2.3)
寝汗	6 (7.4)	3 (6.8)	2 (2.5)	1 (2.3)
紅斑	5 (6.2)	2 (4.5)	3 (3.7)	2 (4.5)
脱毛症	2 (2.5)	5 (11.4)	2 (2.5)	4 (9.1)

表 2.7.6.6.5.2-2 有害事象及び副作用発現率（いずれかの群で 5%以上）（続き）

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 (%)
血管障害	38 (46.9)	15 (34.1)	15 (18.5)	4 (9.1)
低血圧	19 (23.5)	6 (13.6)	8 (9.9)	2 (4.5)
高血圧	11 (13.6)	6 (13.6)	4 (4.9)	3 (6.8)
深部静脈血栓症	6 (7.4)	2 (4.5)	1 (1.2)	0 (0.0)

［5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.7 を改変］

いずかの群で 5%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.6.5.2-3 に示す。

いずれかの群で 10%以上に発現した 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%、0.0%）、尿路感染（6.2%、11.4%）であった。

表 2.7.6.6.5.2-3 Grade 3 以上の有害事象発現率（いずれかの群で 5%以上）

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	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］

2.7.6.6.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡を含めた重篤な有害事象発現症例ごとの叙述は 5.3.5.1-3 Appendix 16.4 に示す。

（1） 死亡

安全性対象集団における期間別の死亡例数を表 2.7.6.6.5.3-1 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疾患進行であった。

また、投与開始から 30 日目までの死亡割合は、NS-87 群 7.4%（6/81 例）、救援療法群 4.5%（2/44 例）、60 日目までの死亡割合は、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 2.7.6.6.5.3-1 期間別の死亡例数

	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)
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)
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］

治療期終了 30 日後までの死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.6.5.3-2 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。その内訳は、NS-87 群で肺炎及び敗血症が各 4 例、敗血症性ショック及び急性骨髄性白血病が各 2 例、心肺停止、心突然死、硬膜下血腫、脳出血、急性呼吸不全、呼吸窮迫及び呼吸不全が各 1 例であり、救援療法群で肺炎及び急性骨髄性白血病が各 2 例、心不全、死亡、疾患進行、多臓器不全及び菌血症が各 1 例であった。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。

また、救援療法群では、治療期終了 30 日後まで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 2.7.6.6.5.3-2 治療期終了 30 日後までの死亡に至った有害事象発現率

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)
心肺停止	1 (1.2)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	1 (2.3)
全身障害および投与局所様態	1 (1.2)	3 (6.8)
心突然死	1 (1.2)	0 (0.0)
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)
感染症および寄生虫症	10 (12.3)	3 (6.8)
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)
菌血症	0 (0.0)	1 (2.3)
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］

表 2.7.6.6.5.3-3 治療期終了 30 日後までに発現した因果関係が否定されない死亡に至った有害事象一覧

投与群	被験者 ID	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	死亡日 [b]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	治験薬投与
NS-87 群 (N=81)	[redacted]	5	女	敗血症	127	127	possible	5	重篤	変更なし
		5	男	呼吸窮迫	17	17	possible	5	重篤	変更なし
		2	女	肺炎	13	13	possible	5	重篤	変更なし
		3	女	呼吸不全	16	16	possible	5	重篤	変更なし
		6	女	敗血症	90	90	probable	5	重篤	変更なし

a：MedDRA ver.13.0 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

［5.3.5.1-3 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1 を改変］

（2） 重篤な有害事象

いずれかの群で 2%以上発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.6.5.3-4 に、NS-87 群で認められた因果関係が否定されない重篤な有害事象一覧を表 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 3%以上に発現した重篤な有害事象の内訳は、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%）、急性骨髄性白血病（4.9%、4.5%）、敗血症性ショック（4.9%、0.0%）であった。

表 2.7.6.6.5.3-4 重篤な有害事象発現率（いずれかの群で 2%以上）

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)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (2.3)
心臓障害	3 (3.7)	3 (6.8)
心不全	1 (1.2)	1 (2.3)
左室機能不全	0 (0.0)	1 (2.3)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (2.3)
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)
直腸出血	0 (0.0)	1 (2.3)
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)
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)
疼痛	0 (0.0)	1 (2.3)
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)
蜂巣炎	1 (1.2)	1 (2.3)
カテーテル留置部位感染	0 (0.0)	1 (2.3)
真菌血症	0 (0.0)	1 (2.3)
真菌性肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)
シュードモナス感染	0 (0.0)	1 (2.3)
RS ウイルス感染	0 (0.0)	1 (2.3)
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)
神経系障害	1 (1.2)	2 (4.5)
痙攣	0 (0.0)	1 (2.3)
失神	0 (0.0)	1 (2.3)
腎および尿路障害	1 (1.2)	1 (2.3)
急性腎不全	1 (1.2)	1 (2.3)
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)
水疱	0 (0.0)	1 (2.3)
血管障害	4 (4.9)	1 (2.3)
低血圧	2 (2.5)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (1.2)	1 (2.3)

［5.3.5.1-3 Table 24 を引用］

表 2.7.6.6.5.3-5 NS-87 群における因果関係が否定されない重篤な有害事象一覧（死亡を除く）

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]	男	5	胃腸出血	39	41	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	4	好中球減少性大腸炎	47	56	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	4	敗血症	14	16	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	2	菌血症	168	169	probable	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	5	発熱	49	56	possible	3	重篤	休薬	回復
[redacted]	男	5	粘膜の炎症	12	35	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	悪心	81	97	possible	2	重篤	変更なし	回復
			嘔吐	81	97	possible	2	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	腸炎	25	36	definite	4	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
			関節痛	43	51	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	2	播種性帯状疱疹	7	-	possible	3	重篤	変更なし	軽快
[redacted]	男	3	敗血症	62	69	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	3	心不全	37	48	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	女	5	敗血症	48	56	definite	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	3	呼吸窮迫	9	15	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	心嚢液貯留	50	76	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	女	5	リンパ球減少症	4	-	possible	3	重篤	変更なし	不明
			血小板減少症	8	33	probable	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	5	駆出率減少	29	64	possible	3	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	女	5	敗血症	119	126	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	3	高ビリルビン血症	116	-	possible	4	重篤	変更なし	未回復
[redacted]	男	5	呼吸窮迫	8	17	possible	4	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	女	5	菌血症	121	148	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	4	菌血症	21	44	possible	4	重篤	変更なし	後遺症ありで回復
[redacted]	女	2	肺炎	4	12	possible	4	重篤	変更なし	回復
			急性呼吸窮迫症候群	6	13	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	発熱性好中球減少症	133	136	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	3	呼吸不全	15	16	possible	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	好中球減少症	79	90	probable	4	重篤	変更なし	回復
			敗血症	79	90	probable	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	5	副鼻腔炎	37	42	possible	3	重篤	変更なし	回復
			鎖骨下静脈血栓症	84	155	possible	3	重篤	変更なし	回復
			副鼻腔炎	97	108	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	6	菌血症	154	162	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	菌血症	9	29	possible	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	5	骨髄壊死	14	21	possible	2	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	5	発疹	3	11	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	5	発疹	4	15	probable	3	重篤	変更なし	回復
[redacted]	男	6	敗血症	11	27	probable	4	重篤	変更なし	回復
[redacted]	女	3	胸痛	16	-	possible	3	重篤	変更なし	軽快
			肺浸潤	19	-	possible	4	重篤	変更なし	未回復

a：MedDRA ver.13.0 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

［5.3.5.1-3 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1 を引用］

（3） 中止に至った有害事象

いずれの群も中止に至った有害事象は認められなかった。

（4） 注目すべき有害事象

アントラサイクリン系薬剤の使用歴があり、心疾患に関する有害事象を発現した被験者数は、NS-87 群 34 例（42.0%）、救援療法群 8 例（18.2%）であった。いずれかの群で 3%以上発現した心疾患に関する有害事象の内訳は、頻脈（NS-87 群 17.3%、救援療法群 9.1%）、心嚢液貯留（6.2%、0.0%）、徐脈（4.9%、0.0%）、左室機能不全（4.9%、2.3%）、心房細動（3.7%、0.0%）、動悸（3.7%、4.5%）であった。

一方、アントラサイクリン系薬剤の使用歴がなく、心疾患に関する有害事象を発現した被験者数は、NS-87 群 2 例（2.5%）、救援療法群 3 例（6.8%）であった。いずれかの群で 3%以上発現した心疾患に関する有害事象の内訳は、頻脈（1.2%、6.8%）のみであった。

Grade 3 及び 4 の心疾患に関する有害事象の発現率は、アントラサイクリン系薬剤の使用歴のある被験者のみに認められ、両群で同程度であった（4.9%、4.5%）。

表 2.7.6.6.5.3-6 アントラサイクリン系薬剤の使用歴の有無による心疾患に関する有害事象一覧

	MedDRA ver.13.0 SOC PT	NS-87 （N=81） n (%)	救援療法 （N=44） n (%)
アントラサイクリン系薬剤の使用歴あり	心疾患に関する有害事象	34 (42.0)	8 (18.2)
	Grade 3 又は 4 の心疾患に関する有害事象	4 (4.9)	2 (4.5)
	心臓障害	32 (39.5)	8 (18.2)
	頻脈	14 (17.3)	4 (9.1)
	心嚢液貯留	5 (6.2)	0 (0.0)
	左室機能不全	4 (4.9)	1 (2.3)
	徐脈	4 (4.9)	0 (0.0)
	動悸	3 (3.7)	2 (4.5)
	心房細動	3 (3.7)	0 (0.0)
	洞性徐脈	1 (1.2)	1 (2.3)
	心拡大	1 (1.2)	0 (0.0)
	心筋症	1 (1.2)	0 (0.0)
	心膜炎	1 (1.2)	0 (0.0)
	臨床検査	3 (3.7)	0 (0.0)
	心雑音	2 (2.5)	0 (0.0)
	トロポニン増加	1 (1.2)	0 (0.0)
アントラサイクリン系薬剤の使用歴なし	心疾患に関する有害事象	2 (2.5)	3 (6.8)
	Grade 3 又は 4 の心疾患に関する有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
	心臓障害	2 (2.5)	3 (6.8)
	頻脈	1 (1.2)	3 (6.8)
	心嚢液貯留	1 (1.2)	1 (2.3)
	動悸	1 (1.2)	0 (0.0)
	洞性徐脈	1 (1.2)	0 (0.0)
	心房細動	0 (0.0)	1 (2.3)

［5.3.5.1-3 Table 25 を引用］

2.7.6.6.5.4 臨床検査値

血液学的検査及び生化学的検査について、追跡期間終了までに認められた最大 Grade の発現率を表 2.7.6.6.5.4-1 及び表 2.7.6.6.5.4-2 にそれぞれ示す。

血液学的検査項目及び生化学的検査項目のいずれにおいても、最大 Grade 別の発現率に臨床的意義のある差は認められなかった。

表 2.7.6.6.5.4-1 血液学的検査値の変動（最大 Grade 別発現率）

検査項目	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)	NS-87 (N=81)	救援療法 (N=44)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ヘモグロビン濃度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (25.9)	20 (45.5)	51 (63.0)	21 (47.7)	9 (11.1)	3 (6.8)
白血球数	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	79 (97.5)	43 (97.7)
血小板数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.1)	81 (100.0)	40 (90.9)
ANC	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	80 (98.8)	44 (100.0)
リンパ球数	65 (80.2)	30 (68.2)	2 (2.5)	1 (2.3)	2 (2.5)	1 (2.3)	8 (9.9)	5 (11.4)	4 (4.9)	7 (15.9)

治療期間中の検査値を CTCAE ver.3.0 の Grade 別に分類し、投与後の最大 Grade 別に集計した。検査値が正常値の患者は、Grade 0 とした。
同日に複数の評価がある場合、最大 Grade で集計した。

［5.3.5.1-3 Table 14.3.3.1.1 を引用］

表 2.7.6.6.5.4-2 生化学的検査値の変動（最大 Grade 別発現率）

検査項目	N		Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
			NS-87	救援療法	NS-87	救援療法	NS-87	救援療法	NS-87	救援療法	NS-87	救援療法
	NS-87	救援療法	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血清クレアチニン	81	44	53 (65.4)	34 (77.3)	18 (22.2)	7 (15.9)	6 (7.4)	1 (2.3)	2 (2.5)	1 (2.3)	2 (2.5)	1 (2.3)
総ビリルビン	81	44	43 (53.1)	27 (61.4)	18 (22.2)	9 (20.5)	11 (13.6)	4 (9.1)	6 (7.4)	4 (9.1)	3 (3.7)	0 (0.0)
ALP	81	44	27 (33.3)	22 (50.0)	43 (53.1)	15 (34.1)	9 (11.1)	7 (15.9)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
AST	81	43	26 (32.1)	15 (34.9)	35 (43.2)	20 (46.5)	13 (16.0)	5 (11.6)	6 (7.4)	3 (7.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ALT	81	44	25 (30.9)	11 (25.0)	32 (39.5)	21 (47.7)	15 (18.5)	9 (20.5)	6 (7.4)	3 (6.8)	3 (3.7)	0 (0.0)
アルブミン	80	44	4 (5.0)	4 (9.1)	21 (26.3)	5 (11.4)	42 (52.5)	32 (72.7)	13 (16.3)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿酸	81	44	70 (86.4)	39 (88.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (9.9)	2 (4.5)	3 (3.7)	3 (6.8)

治験期間の検査値を CTCAE ver.3.0 の Grade 別に分類し、投与後の最大 Grade 別に集計した。検査値が正常値の患者は、Grade 0 とした。
同日に複数の評価がある場合、最大 Grade で集計した。

［5.3.5.1-3 Table 14.3.3.2.2 を引用］

また、CR となった被験者の血小板数が $10\times10^4/\mu L$ 以上に回復するまでの期間の中央値は、NS-87 群 43.0 日、救援療法群 35.0 日であった。ANC が 1000/μL 以上に回復するまでの期間の中央値は、NS-87 群で 42.0 日、救援療法群で 34.0 日であった（5.3.5.1-3 Figure 3、Figure 4 参照）。

血清銅濃度について、ベースライン時に基準値上限の 2 倍を超えていた被験者は、救援療法群の 1 例のみであった。治療期中に基準値上限の 2 倍を超えていた被験者は、寛解導入療法 1 サイ

クル 14 日目で NS-87 群 5 例、救援療法群 1 例であり、寛解導入療法 2 サイクル 14 日目で NS-87 群 1 例であった（5.3.5.1-3 Table 33 参照）。

NS-87 群で、寛解導入療法 1 サイクル 14 日目に血清銅濃度のベースラインからの平均変化量が最も大きかったが、治療期終了時には、ベースライン付近の値を示した（5.3.5.1-3 Table 14.3.3.3.1 参照）。

2.7.6.6.5.5 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

バイタルサイン及び LVEF は、両群とも安定しており、臨床的に意義のある差は認められなかった。また、心電図についても臨床的意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.6.6 結論

18～65 歳の初回再発 AML 患者において、NS-87 群と救援療法群で有効性評価は概ね同等であり、特に EPI スコアの不良群において NS-87 群で救援療法群よりも有効性を示す可能性が示唆された。また、安全性については、寛解導入療法及び地固め療法として NS-87 を投与した際の安全性及び忍容性が確認された。

2.7.6.7 国内第 I/II 相：未治療高リスク 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）

2.7.6.7.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.7.1-1 に示す。

表 2.7.6.7.1-1 試験方法

試験の標題：高リスク急性骨髄性白血病患者を対象とした NS-87 の臨床第 I/II 相試験
試験番号：NS87-P1-2
試験実施施設（実施国）：22 施設（日本）
試験期間： 2019 年 8 月 [redacted] 日（治験薬投与に至った最初の被験者の同意取得日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の寛解導入療法終了時：データカットオフ日）
開発のフェーズ：第 I/II 相
目的： 【第 I 相パート】 主目的 ・60～75 歳の日本人高リスク急性骨髄性白血病（AML）患者*を対象に NS-87 の薬物動態（PK）、忍容性及び安全性を評価する。 副次目的 ・60～75 歳の日本人高リスク AML 患者を対象に寛解［CR（完全寛解）+CRi（血球数の回復が不完全な完全寛解）］率、全生存期間（OS）、無イベント生存期間（EFS）、無再発生存期間（RFS）、最良寛解率、形態学的無白血病状態（MLFS）率及び造血幹細胞移植（HSCT）実施率を指標とした NS-87 の有効性を評価する。 【第 II 相パート】 第 I 相パートで忍容性が確認された NS-87 の用法・用量における以下の項目について評価する。 主目的 ・60～75 歳の日本人高リスク AML 患者を対象に寛解（CR + CRi）率を指標とした NS-87 の有効性を評価する。 副次目的 ・60～75 歳の日本人高リスク AML 患者を対象に OS、EFS、RFS、最良寛解率、MLFS 率及び HSCT 実施率を指標とした NS-87 の有効性を評価する。 ・60～75 歳の日本人高リスク AML 患者を対象に NS-87 の安全性を評価する。 【第 I 相、第 II 相パート共通】 探索的目的 ・60～75 歳の日本人高リスク AML 患者を対象に NS-87 の効果予測バイオマーカーを探索する。 * 世界保健機構（WHO） classification of AML 2017 において、骨髄異形成関連変化を伴う AML（AML-MRC）又は治療関連 AML に分類される AML を高リスク AML と定義する。
試験デザイン：多施設、非盲検、単群
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 41 例（第 I 相パート：6 例、第 II 相パート：35 例） 投与例数 47 例（第 I 相パート：6 例、第 II 相パート：41 例） PK 解析対象例数 第 I 相パート 6 例 有効性解析対象例数 FAS 40 例（第 I 相パート：5 例、第 II 相パート：35 例） PPS 40 例（第 I 相パート：5 例、第 II 相パート：35 例）

安全性解析対象例数 SAF 47 例
用量制限毒性（DLT）解析対象例数 第 I 相パート 6 例
MLFS 解析対象例数 38 例（第 I 相パート：5 例、第 II 相パート：33 例）

被験者数の設定根拠：
＜第 I 相パート＞
PK 検討症例は、第 I 相試験で最大耐用量探索方法として用いられる 3+3 デザインにおける評価例数である 6 例とした。
＜第 II 相パート＞
海外臨床第 III 相試験（CLTR0310-301 試験）において、NS-87 群及び 7+3 療法群の寛解（CR+CRi）率はそれぞれ 47.7%及び 33.3%であった。本成績に基づき、本試験の期待寛解率は、NS-87 群の寛解率を参考に 50%と設定した。閾値寛解率は、7+3 療法群における寛解率を参考に 30%と設定し、本試験の成功基準とした。この時、α（片側）5%と設定し、二項確率を用いて 80%以上の検出力（1-β）を確保するために必要な評価可能例数は 35 例と算出された。35 例の評価例数の場合、CR 又は CRi 例が 16 例あれば検出力 80.5%で寛解率が閾値寛解率であるという帰無仮説を棄却できる。

診断及び主要な組み入れ基準：
【対象】
AML

【選択基準】
下記の選択基準を全て満たす患者を対象とした。
(1) 同意取得時点で 60～75 歳の日本人患者
(2) WHO 分類（2017 年版）において AML と診断されている患者
(3) 以下のいずれかの AML と診断されている患者
- 治療関連 AML
- 骨髄異形成症候群（MDS）の既往がある AML
- MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML
- 慢性骨髄単球性白血病（CMML）の既往がある AML

(4) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）スコアが 0～2 の患者
(5) 治験薬投与開始前 3 日以内の最新の検査値が以下を満たす患者（ULN : 施設基準値上限）
- クレアチニン＜2.0 mg/dL
- 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）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（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）

(6) 治験薬投与開始前 28 日以内の心エコー検査又は Multiple-gated acquisition scan（MUGA スキャン）における左室駆出率（LVEF）≧50%の患者
(7) 治療期中から治療期終了後 6 ヵ月間、適切な方法（避妊具、避妊薬等）で避妊することに合意した患者［閉経後（医学的理由がなく最終月経から 1 年以上経過）又は子宮・卵巣摘出等により妊娠の可能性がない女性患者は合意不要］
(8) 治験への参加について本人から文書による同意が得られた患者
(9) 治験責任（分担）医師が治験薬投与開始から 12 週以上の生存が期待できると判断した患者

【除外基準】
以下のいずれかに該当する患者は本治験の対象から除外した。
(1) CMML を除く骨髄増殖性腫瘍（真性多血症、本態性血小板血症及び原発性骨髄線維症）又は骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍の既往がある患者

(2) 急性前骨髄球性白血病［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（登録時に染色体検査結果が判明している場合）
(3) 活動性の中枢神経系白血病を有する患者
(4) 重複癌（コントロール不良又は転移性）を有する患者
悪性腫瘍の既往に関して、画像検査や腫瘍マーカー検査にて、細胞傷害性治療終了後 6 ヵ月以上再発がなく、寛解を維持している患者は登録可能（寛解後のホルモン剤による維持療法等は細胞傷害性治療に含まない）
(5) AML に対する抗腫瘍療法の治療歴がある患者
病勢コントロールのための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 に対するメチル化阻害剤、シタラビン（AraC）の単独投与（＞1 g/m^2/day）、AraC+アントラサイクリン系薬剤併用療法及び HSCT 等の治療歴がある患者を除外する。
(6) 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
MDS 治療による副作用は、治験薬投与開始前に Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver. 5.0 に基づくグレード 1 以下に軽快している必要がある。
(7) 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
(8) アントラサイクリン系薬剤の累積投与量がダウノルビシン（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
(9) 重篤な臨床症状、臨床検査異常値、又は同意取得が困難な精神疾患を有する患者
(10) 心筋梗塞、虚血性心疾患、重大な弁膜不全、高血圧性心疾患、うっ血性心不全等により NYHA 分類クラス III 又は IV の心障害がある患者
(11) 活動性又はコントロール不良な感染症を有する患者
感染症に対する治療（抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬）を実施している患者は登録可能であるが、72 時間以上発熱がなく、血行動態が安定している必要がある。
(12) 真菌感染（感染が疑われる場合、直近の組織培養検査で真菌感染陰性であれば登録可能）又は HIV 陽性の患者
(13) 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
(14) AraC、DNR 及びリポソーム製剤に対する過敏症がある患者
(15) ウィルソン病患者又はその他の銅代謝障害のある患者
(16) 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
(17) 妊娠又はその疑いがある女性及び授乳中の女性患者
女性患者の場合、観察期に妊娠検査を実施する。ただし、閉経後（他の医学的理由がなく最終月経から 1 年以上経過）又は子宮・卵巣摘出等により妊娠の可能性がない患者については実施不要とする。なお、授乳中の女性において、授乳中断による本治験への組み入れは不可とする。
(18) その他、治験責任（分担）医師により不適と判断された患者

【第 II 相パートへの移行基準】
第 I 相パートに登録された 6 例における DLT 評価期間の安全性データが得られた時点で、「DLT 発現が 6 例中 1 例以下」の場合、忍容性ありと判断し、医学専門家や効果・安全性評価委員等の意見を参考に第 II 相パート移行を決定した。なお、6 例中 5 例の DLT 評価期間が終了した時点で、DLT の発現が 1 例も認められない場合、その時点で医学専門家や効果・安全性評価委員等の意見を参考に第 II 相パート移行可否を判定可能とした。

治験薬：
1 バイアル中に NS-87 を 100 units（AraC 100 mg、DNR 44 mg）含有する注射用凍結乾燥製剤（モル比；AraC：DNR=5：1）

用法・用量：
【寛解導入療法】
1 サイクル：NS-87 100 units/m^2*1 を Day 1、3、5 に 90 分間かけて点滴静注
2 サイクル：NS-87 100 units/m^2*1 を Day 1、3 に 90 分間かけて点滴静注

寛解導入療法 2 サイクルの開始：寛解導入療法 1 サイクルの Day 29～36（第 I 相パート）
寛解導入療法 1 サイクルの Day 15～36（第 II 相パート）

寛解導入療法 2 サイクル実施基準

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

＜MLFS の定義＞：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外性白血病なし

【地固め療法】

NS-87 65 units/m^2*1 を Day 1、3 に 90 分間かけて点滴静注（最大 2 サイクル）

地固め療法開始基準

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、寛解導入療法最終サイクル Day 36～76 に地固め療法 1 サイクルを開始した。

- ECOG PS：0～2
- 好中球絶対数（ANC）＞500/μL かつ血小板数＞5×10^4/μL
- LVEF≧50%

地固め療法 2 サイクルは、下記基準到達を確認後、地固め療法 1 サイクル Day 36～57 に開始した。

- ECOG PS：0～2
- ANC＞500/μL かつ血小板数＞5×10^4/μL

投与予定サイクルの DNR 量も含め、アントラサイクリンの累積投与量が DNR 換算量として 500 mg/m^2*2 を超える被験者は、地固め療法を代替化学療法に変更可能とした*3。
また、アントラサイクリンの累積投与量に関わらず、LVEF が最終検査時点でベースラインより 10 ポイント以上低下し、LVEF＜50%となった被験者は、地固め療法を代替化学療法に変更した。

【代替化学療法】

AraC 1.5 g/m^2 を Day 1、3、5 に 1 日 2 回 12 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注*4

*1：NS-87 100 units：DNR 44mg 及び AraC 100 mg；NS-87 65 units：DNR 29 mg 及び AraC 65 mg
*2：縦隔への放射線療法歴のある被験者は、350 mg/m^2 を超える場合とする。
*3：寛解導入療法 2 サイクルを実施した場合、DNR 換算量として 500 mg/m^2 を超える被験者は、地固め療法に移行できない限り、寛解導入療法 2 サイクルは実施せず、治療期を中止する。
*4：医療機関で使用している薬剤を用いた。サイクル開始基準等は NS-87 を用いた地固め療法の基準（LVEF の基準を除く）に準ずる。

試験期間：観察期（最大 28 日間）、治療期（寛解導入療法、地固め療法）、長期追跡期（承認取得又は最終被験者の投与開始 2 年後まで）

前治療及び併用療法：
＜併用禁止薬・併用禁止療法＞
治療期中は、評価に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤／療法の併用を禁止した。

- 治験実施計画書で規定した治療以外の抗悪性腫瘍薬（化学療法、分子標的薬等）
- HSCT
- 放射線療法
- 他の治験薬又は国内未承認薬

＜併用可能薬・併用可能療法＞
治療期中は、以下の目的で使用される薬剤／療法を一定の条件下で併用可能とした。
・ 合併症等に対する治療
・ 悪心・嘔吐予防
・ 過敏症又は Infusion reaction に対する予防措置
・ 支持療法及び緩和療法

評価項目：
(1) 薬物動態
・ 血漿中総 AraC 濃度、血漿中総 DNR 濃度及び血清中銅濃度
・ PK パラメータ

(2) 有効性
1) 主要評価項目
寛解（CR + CRi）率*1

＜血液学的寛解評価の判定基準＞
CR：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外性白血病なし、
末梢血中、好中球数≧1000/μL 及び血小板数≧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、
末梢血中、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) 副次評価項目
・ OS
・ EFS
・ RFS
・ 最良寛解率*2
・ MLFS 率
・ HSCT 実施率

(3) 安全性
・ バイタルサイン、体重
・ 心機能評価（心エコー又は MUGA スキャン）
・ 標準 12 誘導心電図
・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血清中銅濃度）
・ 有害事象、DLT
・ 染色体検査

【DLT の定義】
血液毒性：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 とした。
・ 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＜1×10^4/μL 又は血小板輸血依存
非血液毒性：DLT 評価期間中に発現した「グレード 3 以上の非血液毒性」は DLT とした。
ただし、①～③の事象は、以下に記載した副作用のみを DLT とした。
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：グレード 3（7 日以上持続する事象）
又はグレード 4 の事象
③ 発熱性好中球減少症、感染症：グレード 4 の事象

(4) その他
遺伝子解析（任意）

*1：寛解導入療法終了時点の寛解（CR+CRi）率（第 I 相パートでは副次評価項目として評価）
*2：治療期を通して最も良好な血液学的寛解評価の割合

統計手法：
(1) 解析対象集団
有効性評価の最大の解析対象集団（FAS）
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
治験実施計画書適合集団（PPS）
治験薬が投与された被験者（第 I 相、第 II 相含む）のうち、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
安全性解析対象集団（SAF）
治験薬が投与された被験者（第 I 相、第 II 相含む）のうち、安全性に関して解析すべきデータがない被験者及び GCP 違反例を除いた集団
DLT 解析対象集団
第 I 相パートにおいて治験薬が投与された被験者のうち、SAF から、DLT 評価期間を終了せずに治療期を中止し、かつ DLT が発現しなかった被験者を除いた集団
MLFS 解析対象集団
PPS 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

(2) 薬物動態
血漿中総 AraC、総 DNR 濃度及び血清中銅濃度の PK パラメータを算出した。また、本試験と海外臨床第 II 相試験（CLTR0310-206 試験）の PK パラメータを比較した。

【総 AraC 濃度及び総 DNR 濃度】
Day 1 及び Day 5 の血漿中総 AraC 及び総 DNR 濃度に対して、以下の PK パラメータを求めた。
最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$）、測定可能な最終測定時間点までの AUC（$AUC_{0\text{-}last}$）、C_{max} の蓄積比（$R_{acc}C_{max}$）、$AUC_{0\text{-}24hr}$ の蓄積比（$R_{acc}AUC_{0\text{-}24hr}$）、$AUC_{tau}$ の蓄積比（$R_{acc}AUC_{tau}$）
Day 1 のみ：投与後 48 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}48hr}$）
Day 5 のみ：1 投与間隔における AUC（$AUC_{0\text{-}tau}$）、定常状態における静脈内投与後のクリアランス（CL_{ss}）、分布容積（V_z）、消失半減期（$t_{1/2}$）
【血清中銅濃度】
Day 1 及び Day 5 の血清中銅濃度に対して、以下の PK パラメータを求めた。
t_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$
Day 5 のみ：$AUC_{0\text{-}tau}$、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＞Baseline*1）

*1：薬物未投与時の血清中銅濃度から 95%信頼区間の上限を決定し、①95%信頼区間の上限を上回った採血時間点とその直前の採血時間点及び②95%信頼区間の上限を下回った採血時間点とその直前の採血時間点における血清中銅濃度の 2 点を直線で結び、それぞれの交点を算出した。95%信頼区間の上限との交点差を T>Baseline と定義した。ただし、95%信頼区間の上限との交点がない場合、①の交点は 0 時間、②の交点は 216 時間とした。

(3) 有効性
有効性評価のための主要な解析対象集団は第 II 相パートにおける FAS とした。
1) 主要評価項目：寛解（CR+CRi）率

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。

2) 副次評価項目

OS：

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：

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。

RFS：

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 RFS 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：

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。

MLFS 率：

MLFS 到達の結果について、MLFS 解析対象集団を対象として各カテゴリーの被験者数及び割合（%）を算出した。

HSCT 実施率：

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。

3) その他の評価項目

血小板数又は好中球数の回復までの時間：

Kaplan-Meier 法を用いて血小板数又は好中球数の回復までの時間の分布を推定し、中央値と Q1（25 パーセンタイル値）、Q3（75 パーセンタイル値）を示した。

HSCT 実施日を起点とした OS：

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。

セントラルレビューの寛解評価：

セントラルレビューの寛解評価について、寛解導入療法期間中の寛解率及び治療期間中の最良寛解率を算出し、施設評価の寛解評価結果と比較した。

4) 欠測値及び外れ値の取扱い

欠測値及び外れ値が出現した場合、必要に応じて治験依頼者側の医学専門家等の助言を得て、統計解析上の取扱いを決定した。

5) 共変量による調整

有効性の主解析において、共変量による調整は行わなかった。

6) 多重性の調整

多重性の調整は行わなかった。

(4) 安全性

有害事象

MedDRA/J ver.22.0 に従って、SOC 別、PT 別に要約表を作成した。Grade は CTCAE ver. 5.0 に従って判定した。全有害事象、Grade 別有害事象、Grade 3 以上の有害事象、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、休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象、特に注目すべき有害事象（出血性の有害事象、感染症の有害事象、心臓関連の有害事象）について、有害事象及び副作用を要約した。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血清中銅濃度）、バイタルサイン
サイクル別、Day 別に測定値とベースラインからの変化量の記述統計量を算出、サイクル別に平均値±標準偏差の推移を図示した。
LVEF
サイクル別に測定値とベースラインからの変化量の記述統計量を算出、カテゴリー別にベースライン値と投与後の最悪値のシフトテーブルを作成した。
標準 12 誘導心電図、心エコー
時期別に臨床的意義のある所見の有無に関して被験者数と割合（%）を算出、ベースライン値と投与後の最悪値のシフトテーブルを作成した。
染色体検査
染色体異常の有無についてベースライン値と投与後の最良値のシフトテーブルを作成した。
死亡例数
治験薬投与開始日から死亡までの期間（カテゴリー別又は 60 日以内）ごとに死亡した被験者数と割合（%）を算出した。

(5) Baseline の取扱い
各検査項目の治験薬投与前の値をベースライン値と定義した。同一検査項目に対して投与前のレコードが複数存在する場合、より後に測定した値をベースライン値とした。

(6) 有意水準及び信頼係数
有意水準は原則両側 10%、信頼係数は原則両側 90%とした。

(7) 中間解析
本治験では、全被験者の追跡調査が終了する前に主要な評価が可能であるため、最終被験者の寛解導入療法終了時まで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、有効性及び安全性評価を行った。

報告書作成日：2022 年 11 月 16 日

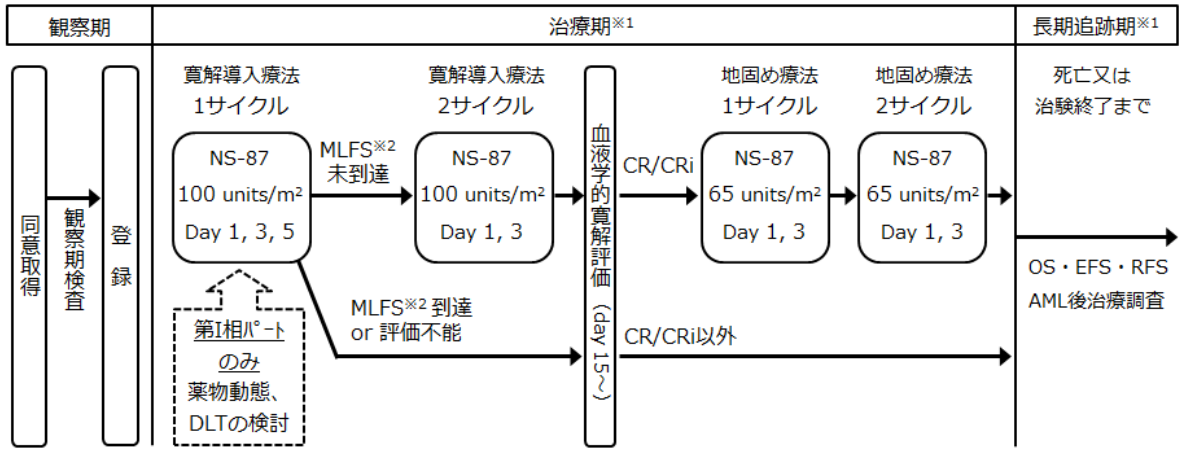


図 2.7.6.7.1-1 試験デザイン図

＜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。
※1：寛解導入療法終了後又は地固め療法終了後に HSCT を実施可能（治療期終了後に実施）
アントラサイクリン系薬剤の累積投与量又は LVEF（%）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：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］

2.7.6.7.2 被験者の内訳

最終被験者の寛解導入療法終了時点でカットオフした時の SAF における完了・中止（中止理由）別の内訳を表 2.7.6.7.2-1 に示す。

第 I 相パートでは、同意取得した被験者 6 例が観察期に組み入れられ、全例が治療期に移行し、治験薬を投与された。治療期に移行した被験者のうち、3 例が治療期を完了し、3 例（50.0%）が中止した。中止理由は、寛解後の再発が 2 例、寛解導入療法終了後の疾患持続が 1 例であった。全例が長期追跡期に移行し、カットオフ時点で 1 例が長期追跡期を継続中、5 例が中止した。長期追跡期の中止理由は、死亡 3 例、同意撤回 2 例であった。第 I 相パートにおいて、DLT 発現がなかったため、忍容性ありと判断され、第 II 相パートが実施された。

第 II 相パートでは、同意取得した被験者 56 例が観察期に組み入れられ、そのうち 41 例が治療期に移行し、治験薬を投与された。治療期に移行した被験者のうち、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。治療期完了例 10 例及び中止例（治療期に死亡の 1 例を除く）28 例が長期追跡期に移行した。カットオフ時点で 19 例が長期追跡期を継続中、19 例が死亡のため中止した。

第 I 相パートでは、治験薬が投与された 6 例全例が SAF、PK 解析対象集団及び DLT 解析対象集団であった。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 1 例を除いた 5 例が FAS 及び PPS であった。

第 II 相パートでは治験薬が投与された 41 例全例が SAF であり、セントラルレビューにより対象外疾患と診断された 6 例を除いた 35 例が FAS 及び PPS であった。

表 2.7.6.7.2-1 完了・中止（中止理由）別の内訳（SAF）

	第 I 相パート (N=6)	第 II 相パート (N=41)	全体 (N=47)
	n (%)	n (%)	n (%)
治療期の継続・中止			
完了	3 (50.0)	10 (24.4)	13 (27.7)
中止	3 (50.0)	29 (70.7)	32 (68.1)
継続	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (4.3)
治療期間中の中止理由			
死亡	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.1)
選択・除外基準不適合により、被験者の安全性確保に問題がある	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の妊娠が判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の発現により治験の継続が困難と判断された	0 (0.0)	5 (12.2)	5 (10.6)
寛解導入療法終了後に明らかな疾患持続（PD）が確認された	1 (16.7)	6 (14.6)	7 (14.9)
地固め療法 1 又は 2 サイクルの開始基準を満たさなかった	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (4.3)
CR 又は CRi 後の再発（Relapse）が確認された	2 (33.3)	4 (9.8)	6 (12.8)
AML に対し、後治療（HSCT を含む）を開始する	0 (0.0)	8 (19.5)	8 (17.0)
治験計画の遵守が不可能になった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者が同意を撤回した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他、治験責任（分担）医師が治験の継続が困難と判断した	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (6.4)
長期追跡期の継続・中止			
長期追跡期に移行せず（治療期継続中を含む）	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (6.4)
完了	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止	5 (83.3)	19 (46.3)	24 (51.1)
継続	1 (16.7)	19 (46.3)	20 (42.6)
追跡期間中の中止理由			
死亡	3 (50.0)	19 (46.3)	22 (46.8)
治験計画の遵守が不可能になった（追跡調査不可能になった場合を含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者が同意を撤回した	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (4.3)
その他、治験責任（分担）医師が治験の継続が困難と判断した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.2-1 表 10.1-1 を引用］

2.7.6.7.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

SAF の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7.3-1 に示す。

全例（第 I 相パート及び第 II 相パートの合計）47 例のうち、男性は 66.0%、女性は 34.0%であった。年齢中央値は 68.0 歳で 60～69 歳が 59.6%、70～75 歳が 40.4%であった。高リスク AML の分類は、MDS の既往がある AML かつ低メチル化薬（HMA）治療歴なし 74.5%、MDS の既往がある AML かつ HMA 治療歴あり 10.6%、MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML 8.5%、治療関連 AML 4.3%及び CMML の既往がある AML 2.1%であった。また、染色体異常の分類は、予後中間 48.9%、予後不良 51.1%であった。

表 2.7.6.7.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（SAF）

	第 I 相パート (N=6)	第 II 相パート (N=41)	全体 (N=47)
性別 n(%)			
男性	3 (50.0)	28 (68.3)	31 (66.0)
女性	3 (50.0)	13 (31.7)	16 (34.0)
年齢			
平均値（標準偏差）（歳）	67.7 (4.7)	67.9 (4.3)	67.8 (4.3)
中央値（歳）	66.5	68.0	68.0
最小値 - 最大値（歳）	62.0 - 75.0	60.0 - 75.0	60.0 - 75.0
60～69 歳 n(%)	4 (66.7)	24 (58.5)	28 (59.6)
70～75 歳 n(%)	2 (33.3)	17 (41.5)	19 (40.4)
人種 n(%)			
アジア人	6 (100.0)	41 (100.0)	47 (100.0)
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	165.8 (9.5)	162.2 (8.8)	162.6 (8.8)
中央値	170.6	164.1	164.5
最小値 - 最大値	150.4 - 173.4	144.0 - 176.2	144.0 - 176.2
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	61.0 (12.9)	59.5 (9.0)	59.7 (9.4)
中央値	64.0	59.7	60.5
最小値 - 最大値	41.8 - 74.8	42.1 - 78.3	41.8 - 78.3
体表面積（m^2）			
平均値（標準偏差）	1.7 (0.2)	1.6 (0.1)	1.6 (0.2)
中央値	1.7	1.7	1.7
最小値 - 最大値	1.4 - 1.9	1.3 - 1.9	1.3 - 1.9
ECOG の PS スコア n (%)			
0	3 (50.0)	21 (51.2)	24 (51.1)
1	2 (33.3)	18 (43.9)	20 (42.6)
2	1 (16.7)	2 (4.9)	3 (6.4)
AML の分類 n(%)			
治療関連 AML	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (4.3)
MDS 既往 AML かつ HMA 治療歴あり	0 (0.0)	5 (12.2)	5 (10.6)
MDS 既往 AML かつ HMA 治療歴なし	6 (100.0)	29 (70.7)	35 (74.5)
MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML	0 (0.0)	4 (9.8)	4 (8.5)
CMML 既往 AML	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.1)
染色体異常の分類[a] n(%)			
予後良好	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
予後中間	2 (33.3)	21 (51.2)	23 (48.9)
予後不良	4 (66.7)	20 (48.8)	24 (51.1)
白血球数			
平均値（標準偏差）($\times 10^3/\mu L$)	11.5 (15.6)	6.2 (10.3)	6.9 (11.0)
中央値 ($\times 10^3/\mu L$)	2.2	2.5	2.5
最小値 - 最大値 ($\times 10^3/\mu L$)	1.0 - 35.9	0.7 - 54.9	0.7 - 54.9
＜$20\times 10^3/\mu L$ n(%)	4 (66.7)	38 (92.7)	42 (89.4)
≧$20\times 10^3/\mu L$ n(%)	2 (33.3)	3 (7.3)	5 (10.6)
血小板数			
平均値（標準偏差）($\times 10^3/\mu L$)	114.8 (85.0)	90.6 (123.2)	93.7 (118.5)
中央値 ($\times 10^3/\mu L$)	116.5	55.0	56.0
最小値 - 最大値 ($\times 10^3/\mu L$)	14.0 - 248.0	10.0 - 770.0	10.0 - 770.0
≦$50\times 10^3/\mu L$ n(%)	2 (33.3)	20 (48.8)	22 (46.8)
＞$50\times 10^3/\mu L$ n(%)	4 (66.7)	21 (51.2)	25 (53.2)

a： NCCN Guidelines 2019 ver. 1 に基づきセントラルレビューにより分類

［5.3.5.2-1 表 10.4-1 を引用］

2.7.6.7.4 薬物動態

2.7.6.7.4.1 血漿中総 AraC 及び総 DNR 濃度

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 及び Day 5 における血漿中総 AraC 及び総 DNR 濃度を図 2.7.6.7.4.1-1 及び図 2.7.6.7.4.1-2 に、その時の PK パラメータを表 2.7.6.7.4.1-1 及び表 2.7.6.7.4.1-2 に示す。

血漿中総 AraC 濃度の推移は、投与 24 時間までは Day 1 と Day 5 で類似しており、Day 5 投与後 216 時間で検出下限付近の血漿中濃度（0.932 μg/mL）となった。

AraC の t_{max} の中央値は、Day 1 及び Day 5 のいずれも 1.99 hr であった。Day 1 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24hr}$、$AUC_{0\text{-}48hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値（標準偏差）は、それぞれ 42.4（9.4）μg/mL、655（223）μg·hr/mL、998（402）μg·hr/mL 及び 650（220）μg·hr/mL であり、Day 5 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24hr}$、$AUC_{0\text{-}tau}$、$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値（標準偏差）は、それぞれ 55.8（18.1）μg/mL、933（401）μg·hr/mL、1430（730）μg·hr/mL 及び 2310（1690）μg·hr/mL であった。

また、$R_{acc}AUC_{tau}$（Day 5 投与後の AUC_{tau}／Day 1 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$）の平均値（標準偏差）は 1.43（0.33）であり、Day 1 の $AUC_{0\text{-}48hr}$ と Day 5 の $AUC_{0\text{-}tau}$ に大きな差はみられなかった。

【Day 1】 【Day 5】

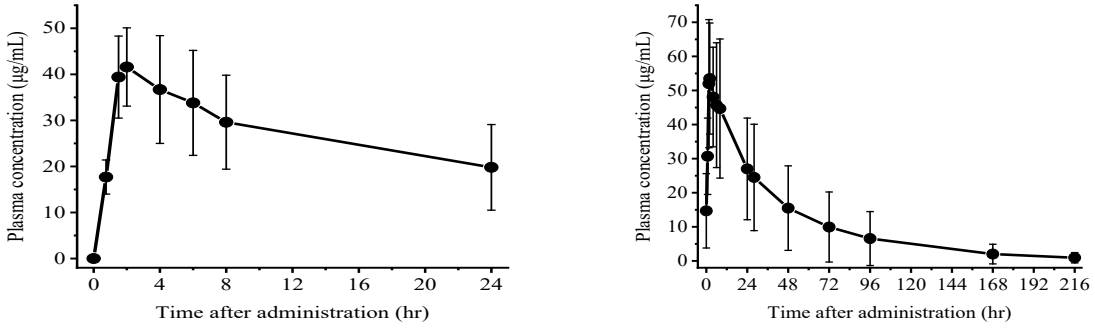


図 2.7.6.7.4.1-1 NS-87 100 units/m^2 投与後の血漿中総 AraC 濃度（Day 1 及び Day 5）

各ポイントは平均値±標準偏差（N=6）を示す。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 2.7.6.7.4.1-1 NS-87 100 units/m^2 投与後の総 AraC の PK パラメータ（Day 1 及び Day 5）

PK パラメータ	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
$AUC_{0\text{-}last}$ (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
$AUC_{0\text{-}tau}$ (μg·hr/mL)	1430 ± 730	51.0	1270	60.7	1250	529	2400
$AUC_{0\text{-}last}$ (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］

血漿中総 DNR 濃度の推移は、投与 24 時間までは Day 1 と Day 5 で類似しており、Day 5 投与後 216 時間で検出限界以下となった。

DNR の t_{max} の中央値は、Day 1 で 2.00 hr、Day 5 で 1.98 hr であった。Day 1 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24hr}$、$AUC_{0\text{-}48hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値（標準偏差）は、それぞれ 21.9（4.7）μg/mL、302（99）μg·hr/mL、420（158）μg·hr/mL 及び 300（98）μg·hr/mL であり、Day 5 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24hr}$、$AUC_{0\text{-}tau}$、$AUC_{0\text{-}last}$ は、それぞれ 25.0（7.5）μg/mL、367（136）μg·hr/mL、529（237）μg·hr/mL 及び 736（446）μg·hr/mL であった。

また、$R_{acc}AUC_{tau}$（Day 5 投与後の AUC_{tau}／Day 1 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$）の平均値（標準偏差）は 1.27（0.20）であり、Day 1 の $AUC_{0\text{-}48hr}$ と Day 5 の $AUC_{0\text{-}tau}$ に大きな差はみられなかった。

【Day 1】 【Day 5】

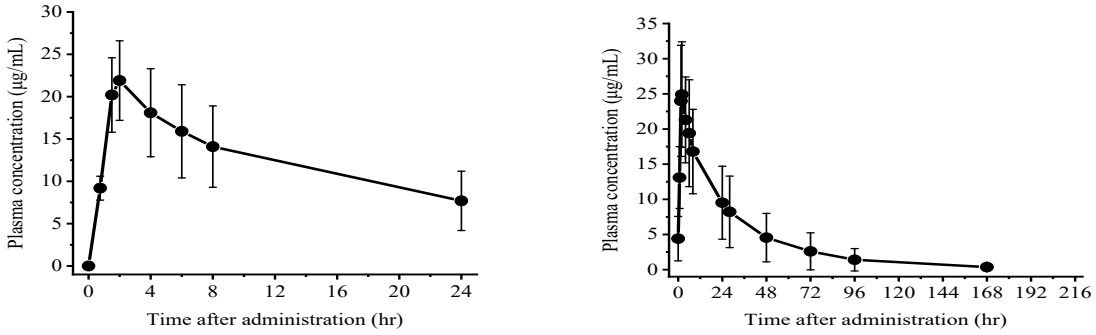


図 2.7.6.7.4.1-2 NS-87 100 units/m^2 投与後の血漿中総 DNR 濃度（Day 1 及び Day 5）
各ポイントは平均値±標準偏差（N=6）を示す。Day 5 は、Day 5 投与開始時を 0 hr とした。

［5.3.5.2-1 図 11.1.1-2 を引用］

表 2.7.6.7.4.1-2 NS-87 100 units/m^2 投与後の総 DNR の PK パラメータ（Day 1 及び Day 5）

PK パラメータ	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
$AUC_{0\text{-}last}$ (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
$AUC_{0\text{-}tau}$ (μg·hr/mL)	529 ± 237	44.7	482	52.1	457	217	857
$AUC_{0\text{-}last}$ (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］

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 及び Day 5 における総 AraC と総 DNR の血漿中モル濃度比を表 2.7.6.7.4.1-3 に示す。総 AraC と総 DNR の血漿中モル濃度比は、Day 5 の投与開始時（0 hr）を除き、Day 1 及び Day 5 ともに投与後 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。

表 2.7.6.7.4.1-3 NS-87 100 units/m^2 投与後の総 AraC と総 DNR の血漿中モル濃度比（Day 1 及び Day 5）

時間 (hr)	血漿中における総 DNR に対する総 AraC のモル濃度比 平均値 ± 標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小	最大
Day 1					
0	NC	NC	NC	NC	NC
0.75	4.16 ± 0.39	9.38	4.11	3.74	4.60
1.5	4.22 ± 0.37	8.77	4.04	3.90	4.73
2	4.15 ± 0.35	8.43	4.07	3.76	4.67
4	4.40 ± 0.40	9.09	4.27	4.02	5.04
6	4.67 ± 0.47	10.1	4.60	4.16	5.31
8	4.62 ± 0.55	11.9	4.61	4.06	5.27
24	5.61 ± 0.72	1.28	5.68	4.48	6.65
Day 5					
0	7.10 ± 1.02	14.4	7.31	5.28	8.06
0.75	5.02 ± 0.47	9.36	5.10	4.30	5.61
1.5	4.65 ± 0.36	7.74	4.78	4.07	4.98
2	4.66 ± 0.28	6.01	4.66	4.23	4.98
4	4.88 ± 0.25	5.12	4.94	4.41	5.10
6	5.10± 0.42	8.24	5.18	4.31	5.46
8	5.62 ± 0.90	16.0	5.48	4.43	7.19
24	6.10 ± 0.40	6.56	6.15	5.61	6.54
28	6.35 ± 0.58	9.13	6.47	5.61	7.07
48	7.17 ± 0.80	11.2	7.42	5.89	7.92
72	8.25 ± 1.46	17.7	8.21	6.75	10.4
96	9.54 ± 1.86	19.5	9.86	7.16	11.8
168	11.3 ± 2.1	18.6	11.6	8.34	13.7
216	NC	NC	NC	9.12	14.6

N=6、NC：算出不能
Day 5 は、Day 5 投与開始時を 0 hr とした。

［5.3.5.2-1 表 11.1.1-3 を引用］

2.7.6.7.4.2 血清中銅濃度

寛解導入療法 1 サイクルの Day 1 及び Day 5 における血清中銅濃度を図 2.7.6.7.4.2-1 に、その時の PK パラメータを表 2.7.6.7.4.2-1 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）と同程度となった。これより、NS-87 にグルコン酸銅として含まれ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。

t_{max} の中央値は、Day 1 で 1.99 hr、Day 5 で 1.77 hr であった。Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値（標準偏差）は、それぞれ 9.45（2.13）μg/mL 及び 160（54）μg·hr/mL であり、Day 5 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}tau}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び T＞Baseline の平均値（標準偏差）は、それぞれ 11.5（3.7）μg/mL、352（170）μg·hr/mL、814（433）μg·hr/mL 及び 158（66）hr であった。

【Day 1】 【Day 5】

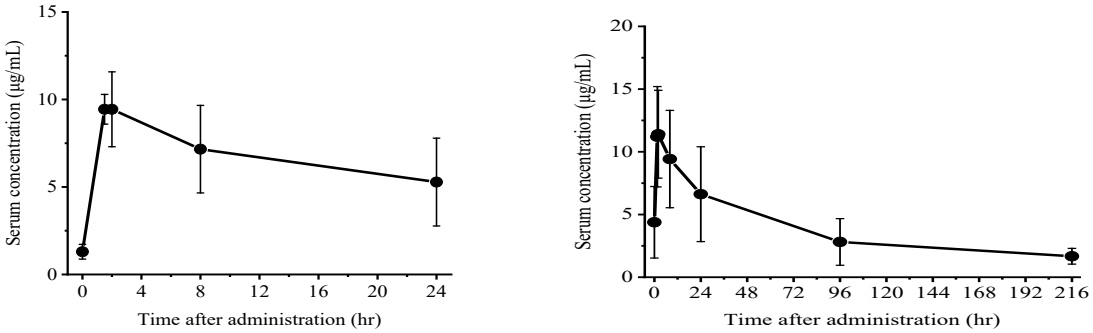


図 2.7.6.7.4.2-1 NS-87 100 units/m^2 投与後の血清中銅濃度（Day1 及び Day5）

各ポイントは平均値±標準偏差（Day 1:N=5、Day 5:N=6）を示す。
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 2.7.6.7.4.2-1 NS-87 100 units/m^2 投与後の銅の PK パラメータ（Day1 及び Day5）

PK パラメータ	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
$AUC_{0\text{-}last}$ (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
$AUC_{0\text{-}tau}$ (μg·hr/mL)	352 ± 170	48.3	315	56.7	307	137	585
$AUC_{0\text{-}last}$ (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］

2.7.6.7.5 有効性

2.7.6.7.5.1 主要評価項目［寛解（CR+CRi）率］

FAS における寛解導入療法期間中の最良寛解評価を表 2.7.6.7.5.1-1 に示す。

第 II 相パートの寛解（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。

寛解例のうち、CR 例は 40.0%（14/35 例）、CRi 例は 20.0%（7/35 例）であった。

第 I 相パートを含めた全体での寛解（CR+CRi）率は 62.5%（25/40 例）で、CR 例が 45.0%（18/40 例）、CRi 例が 17.5%（7/40 例）であった。

また、第 II 相パートの FAS において、セントラルレビューによる寛解導入療法期間中の寛解（CR+CRi）率は 57.1%（20/35 例）であった。セントラルレビューによる評価が行われなかった第 II 相パートの 1 例を除き、施設評価とセントラルレビュー評価における寛解判定は一致した。

表 2.7.6.7.5.1-1 寛解導入療法期間中の最良寛解評価（FAS）

	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%CI）(%)	－	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)

CI：信頼区間

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.1.1-1 を引用］

年齢、AML の分類別の寛解導入療法期間中の最良寛解率を表 2.7.6.7.5.1-2 に示す。

第 II 相パート FAS における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）と年齢カテゴリーに関係なく同程度であった。

AML の分類別の寛解率は、MDS の既往歴があり HMA 治療歴のない AML で 62.5%（15/24 例）であった。また、対象例数が少ないが、治療関連 AML で 100.0%（2/2 例）、MDS の既往歴があり HMA 治療歴のある AML で 40.0%（2/5 例）、MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML で 66.7%（2/3 例）の寛解率であった。CMML の既往がある AML 1 例は寛解に至らなかった。

表 2.7.6.7.5.1-2 寛解導入療法期間中の最良寛解率（サブグループ解析、FAS）

			寛解率 n(%)		
			第 I 相パート	第 II 相パート	全体
年齢	60～69 歳	N	3	19	22
		CR+CRi	3 (100.0)	12 (63.2)	15 (68.2)
		CR	3 (100.0)	8 (42.1)	11 (50.0)
		CRi	0 (0.0)	4 (21.1)	4 (18.2)
	70～75 歳	N	2	16	18
		CR+CRi	1 (50.0)	9 (56.3)	10 (55.6)
		CR	1 (50.0)	6 (37.5)	7 (38.9)
		CRi	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (16.7)
AML の分類	治療関連 AML	N	0	2	2
		CR+CRi		2 (100.0)	2 (100.0)
		CR		2 (100.0)	2 (100.0)
		CRi		0 (0.0)	0 (0.0)
	MDS 既往 AML かつ HMA 治療歴あり	N	0	5	5
		CR+CRi		2 (40.0)	2 (40.0)
		CR		1 (20.0)	1 (20.0)
		CRi		1 (20.0)	1 (20.0)
	MDS 既往 AML かつ HMA 治療歴なし	N	5	24	29
		CR+CRi	4 (80.0)	15 (62.5)	19 (65.5)
		CR	4 (80.0)	9 (37.5)	13 (44.8)
		CRi	0 (0.0)	6 (25.0)	6 (20.7)
	MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML	N	0	3	3
		CR+CRi		2 (66.7)	2 (66.7)
		CR		2 (66.7)	2 (66.7)
		CRi		0 (0.0)	0 (0.0)
	CMML 既往 AML	N	0	1	1
		CR+CRi		0 (0.0)	0 (0.0)
		CR		0 (0.0)	0 (0.0)
		CRi		0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.2-1 表 11.2.2.8-1 を引用］

なお、年齢、ECOG の PS スコア、白血球数、血小板数、ヘモグロビン及び骨髄芽球比率を予後因子として、寛解（CR+CRi）率に対して単変量ロジスティック回帰分析を行ったが、寛解（CR+CRi）率に対する統計学的に有意な予後因子はみられなかった（5.3.5.2-1 11.2.1.3.4 項参照）。

2.7.6.7.5.2 副次及びその他の評価項目

（1） 全生存期間（OS）

FAS における OS の結果を表 2.7.6.7.5.2-1 に示す。

第 II 相パートでの 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。

また、全体での OS 中央値（90%信頼区間）は 8.58（6.77, 12.10）ヵ月であり、1 年生存率（90%信頼区間）は 40.11（24.45, 55.30）%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、第 II 相パートでの OS 中央値（90%信頼区間）は 10.72（6.71, 未達）ヵ月であり、1 年生存率（90%信頼区間）は 48.84（25.63, 68.58）%であった。

また、全体での OS 中央値は第 II 相パートと同じ 10.72（6.71, 未達）ヵ月であり、1 年生存率（90%信頼区間）は 49.37（28.65, 67.13）%であった。

表 2.7.6.7.5.2-1 OS（FAS）

	第 I 相パート (N=5)	第 II 相パート (N=35)	全体 (N=40)
イベント/打ち切りの要約			
イベント n(%)	3 (60.0)	17 (48.6)	20 (50.0)
打ち切り n(%)	2 (40.0)	18 (51.4)	20 (50.0)
要約統計量			
25 パーセンタイル値（90%CI）（ヵ月）	6.38 (4.11, 12.10)	6.58 (2.47, 7.43)	6.38 (3.16, 6.77)
OS 中央値（90%CI）（ヵ月）	12.10 (4.11, 12.10)	8.58 (6.77, 13.28)	8.58 (6.77, 12.10)
75 パーセンタイル値（90%CI）（ヵ月）	12.10 (6.38, 12.10)	NA (9.40, NA)	NA (10.72, NA)
1 年生存率（90%CI）(%)	60.00 (19.10, 85.42)	36.58 (20.12, 53.21)	40.11 (24.45, 55.30)

CI：信頼区間、NA：解析不能（未達）
イベント発生前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。

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.1-1 を引用］

年齢、AML の分類別、HSCT 実施有無別の OS 中央値を表 2.7.6.7.5.2-2 に示す。

第 II 相パート FAS における OS 中央値は、60～69 歳で 8.25 ヵ月、70～75 歳で 10.72 ヵ月と年齢カテゴリーに関係なく同程度であった。

AML の分類別の OS 中央値は、MDS の既往歴があり HMA 治療歴のない AML で 10.72 ヵ月であった。また、対象例数が少ないが、MDS の既往歴があり HMA 治療歴のある AML で 6.77 ヵ月、MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML で 8.58 ヵ月、CMML の既往がある AML で 9.40 ヵ月であった。治療関連 AML の 2 例では未達であった。

HSCT 実施有無別の OS 中央値は、実施例で 8.58 ヵ月、未実施例で 10.72 ヵ月と同程度であった。

表 2.7.6.7.5.2-2 OS 中央値（サブグループ解析、FAS）

			OS 中央値（90%CI）（ヵ月）		
			第 I 相パート	第 II 相パート	全体
年齢	60～69 歳	N	3	19	22
		中央値	12.10 (4.11, 12.10)	8.25 (6.77, 13.28)	8.58 (6.77, 13.28)
	70～75 歳	N	2	16	18
		中央値	NA (6.38, NA)	10.72 (6.58, NA)	10.72 (6.58, NA)
AML の分類	治療関連 AML	N	0	2	2
		中央値		NA (4.54, NA)	NA (4.54, NA)
	MDS 既往 AML かつ HMA 治療歴あり	N	0	5	5
		中央値		6.77 (0.59, NA)	6.77 (0.59, NA)
	MDS 既往 AML かつ HMA 治療歴なし	N	5	24	29
		中央値	12.10 (4.11, 12.10)	10.72 (6.71, NA)	10.72 (6.71, NA)
	MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML	N	0	3	3
		中央値		8.58 (3.16, 8.58)	8.58 (3.16, 8.58)
	CMML 既往 AML	N	0	1	1
		中央値		9.40 (NA, NA)	9.40 (NA, NA)
HSCT	実施	N	1	11	12
		中央値	NA (NA, NA)	8.58 (5.33, 13.28)	8.58 (7.43, 13.28)
	未実施	N	4	24	28
		中央値	9.24 (4.11, 12.10)	10.72 (6.58, NA)	10.72 (6.58, NA)

CI：信頼区間、NA：解析不能（未達）
イベント発生前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。

［5.3.5.2-1 表 11.2.2.8-2 を引用］

（2） 無イベント生存期間（EFS）

FAS における EFS の結果を表 2.7.6.7.5.2-3 に示す。

第 II 相パートでの EFS 中央値（90%信頼区間）は、4.67（2.04, 6.05）ヵ月、全体では 3.81（2.30, 6.05）ヵ月であった。

また、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は、第 II 相パートでの EFS 中央値（90%信頼区間）は、4.47（2.04, 7.04）ヵ月であった。

表 2.7.6.7.5.2-3 EFS（FAS）

	第 I 相パート (N=5)	第 II 相パート (N=35)	全体 (N=40)
イベント/打ち切りの要約			
イベント n(%)	4 (80.0)	25 (71.4)	29 (72.5)
打ち切り n(%)	1 (20.0)	10 (28.6)	11 (27.5)
要約統計量			
25 パーセンタイル値（90%CI）（ヵ月）	2.43 (2.30, 2.76)	1.15 (0.72, 2.04)	1.82 (0.72, 2.30)
EFS 中央値（90%CI）（ヵ月）	2.76 (2.30, NA)	4.67 (2.04, 6.05)	3.81 (2.30, 6.05)
75 パーセンタイル値（90%CI）（ヵ月）	3.81 (2.43, NA)	10.72 (6.05, 14.27)	10.72 (5.33, 14.27)

CI：信頼区間
イベント発生前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。

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.2-1 を引用］

（3） 無再発生存期間（RFS）

FAS における RFS の結果を表 2.7.6.7.5.2-4 に示す。

第 II 相パートでの RFS 中央値（90%信頼区間）は 8.88（3.91, 12.13）ヵ月で、全体では 5.29（2.93, 10.19）ヵ月であった。

表 2.7.6.7.5.2-4 RFS（FAS）

	第 I 相パート (N=5)	第 II 相パート (N=35)	全体 (N=40)
イベント/打ち切りの要約			
イベント n(%)	3 (75.0)	11 (52.4)	14 (56.0)
打ち切り n(%)	1 (25.0)	10 (47.6)	11 (44.0)
要約統計量			
25 パーセンタイル値（90%CI）（ヵ月）	1.00 (0.76, 2.86)	2.93 (1.25, 5.29)	2.86 (1.25, 4.24)
RFS 中央値（90%CI）（ヵ月）	2.05 (0.76, NA)	8.88 (3.91, 12.13)	5.29 (2.93, 10.19)
75 パーセンタイル値（90%CI）（ヵ月）	NA (0.76, NA)	12.13 (8.88, 12.13)	12.13 (8.88, 12.13)

CI：信頼区間、NA：解析不能（未達）
イベント発生前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。

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.3-1 を引用］

（4） 最良寛解率

FAS における治療期中の最良寛解率は、寛解導入療法期間中の寛解率（2.7.6.7.5.1 項参照）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。

施設評価とセントラルレビュー評価における寛解判定は一致していた。

（5） 形態学的無白血病状態（MLFS）率

MLFS 解析対象集団における MLFS 率を表 2.7.6.7.5.2-5 に示す。

第 II 相パートでの MLFS 率は 75.8%（25/33 例）、全体では 76.3%（29/38 例）であった。

表 2.7.6.7.5.2-5 MLFS 率（MLFS 解析対象集団）

	第 I 相パート (N=5)	第 II 相パート (N=33)	全体 (N=38)
MLFS 評価 n(%)			
MLFS 到達	4 (80.0)	25 (75.8)	29 (76.3)
MLFS 未達	1 (20.0)	8 (24.2)	9 (23.7)

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.5-1 を引用］

（6） 造血幹細胞移植（HSCT）実施率及び HSCT 実施日を起点とした OS

FAS における治療期終了後の HSCT 実施率を表 2.7.6.7.5.2-6 に示す。

第 II 相パートでの HSCT 実施率は 31.4%（11/35 例）で、全体では 30.0%（12/40 例）であった。

表 2.7.6.7.5.2-6 HSCT 実施率（FAS）

	第 I 相パート (N=5)	第 II 相パート (N=35)	全体 (N=40)
HSCT 実施の有無 n(%)			
有	1 (20.0)	11 (31.4)	12 (30.0)
無	4 (80.0)	24 (68.6)	28 (70.0)

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.2.6-1 を引用］

HSCT 実施例における HSCT 実施日を起点とした時の OS を表 2.7.6.7.5.2-7 に示す。

HSCT 実施日を起点とした OS 中央値（90%信頼区間）は、第 II 相パートで 2.79（1.78, 10.03）ヵ月であり、全体では 2.79（2.50, 10.03）ヵ月であった。

表 2.7.6.7.5.2-7 HSCT 実施日を起点とした OS（FAS）

	第 I 相パート (N=1)	第 II 相パート (N=11)	全体 (N=12)
イベント/打ち切りの要約			
イベント n(%)	0 (0.0)	7 (63.6)	7 (58.3)
打ち切り n(%)	1 (100.0)	4 (36.4)	5 (41.7)
要約統計量			
25 パーセンタイル値（90%CI）（ヵ月）	NA (NA, NA)	2.50 (1.02, 2.79)	2.50 (1.02, 2.79)
OS 中央値（90%CI）（ヵ月）	NA (NA, NA)	2.79 (1.78, 10.03)	2.79 (2.50, 10.03)
75 パーセンタイル値（90%CI）（ヵ月）	NA (NA, NA)	10.03 (2.79, 10.03)	10.03 (2.79, 10.03)
1 年生存率（90%CI）(%)	100.00 (100.00,100.00)	0.00 (NA, NA)	0.00 (NA, NA)

CI：信頼区間、NA：解析不能（未達）

イベント発生前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。

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.3.2-1 を引用］

（7） 血小板数及び好中球数回復までの期間

FAS の全ての被験者、CR に到達した被験者（CR 例）並びに CR 又は CRi に到達した被験者（CR/CRi 例）において、血小板数及び好中球数回復までの期間の分布を Kaplan-Meier 法を用いて推定した結果を表 2.7.6.7.5.2-8 に示す。

第 II 相パートにおける血小板数回復（≧10×10^4/μL）までの期間（中央値）は、FAS で 38 日、CR 例では寛解導入療法を 1 サイクルのみ受けた場合で 35 日であった。

第 II 相パートにおける好中球数回復（≧1000/μL）までの期間（中央値）は、FAS で 34 日、CR 例では寛解導入療法を 1 サイクルのみ受けた場合で 35 日であった。

表 2.7.6.7.5.2-8 血小板数及び好中球数回復までの期間（FAS）

	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						
血小板数回復（≧10×10⁴/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)
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)
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						
血小板数回復（≧10×10⁴/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)
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)
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						
血小板数回復（≧5×10⁴/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)
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)

N：各グループの該当例数、n：記載の値まで回復した例数（イベント数）
Q1：25 パーセンタイル値、Q3：75 パーセンタイル値
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］

なお、全体集団における血小板数回復（≧10×10⁴/μL）までの期間中央値は、60～69 歳、70～75 歳ともに 36 日であった。その他、例数が少なく評価が困難であるが、年齢により血球回復までの期間が大きく変動する傾向はみられなかった。

2.7.6.7.6 安全性

2.7.6.7.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

サイクルごとの被験者数及び NS-87 累積投与量等の曝露状況を表 2.7.6.7.6.1-1 に示す。

SAF の 47 例全例が寛解導入療法 1 サイクル投与を実施し、8 例（17.0%）が寛解導入療法 2 サイクル投与を実施した。地固め療法 1 サイクル投与を実施したのは 25 例（53.2%）で、16 例（34.0%）が地固め療法 2 サイクル投与を実施した。

47 例の治療期間中の NS-87 累積投与量平均値（標準偏差）は、447.4（126.8）units/m² であった。

治療期間及びカットオフ時点までの長期追跡期間の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 75.0（8～178）日及び 122.0（1～576）日であった。

なお、地固め療法を代替化学療法に変更して投与した被験者はいなかった。

表 2.7.6.7.6.1-1 曝露状況（SAF）

		第I相パート (N=6)	第II相パート (N=41)	全体 (N=47)
寛解導入療法 1サイクル n (%)		6 (100.0)	41 (100.0)	47 (100.0)
寛解導入療法 2サイクル n (%)		2 (33.3)	6 (14.6)	8 (17.0)
地固め療法 1サイクル n (%)		5 (83.3)	20 (48.8)	25 (53.2)
地固め療法 2サイクル n (%)		3 (50.0)	13 (31.7)	16 (34.0)
累積投与量 (units/m^2)	N	6	41	47
	平均値（標準偏差）	540.0 (67.8)	433.9 (128.3)	447.4 (126.8)
	中央値	560.0	430.0	430.0
	最小値、最大値	430.0 - 630.0	300.0 - 760.0	300.0 - 760.0
投与期間（日）	N	6	41	47
	平均値（標準偏差）	68.8 (25.1)	46.7 (41.3)	49.6 (40.1)
	中央値	70.0	40.0	47.0
	最小値、最大値	37.0 - 107.0	5.0 - 124.0	5.0 - 124.0
治療期の期間（日）	N	6	41	47
	平均値（標準偏差）	99.0 (28.6)	78.8 (45.5)	81.4 (44.0)
	中央値	95.0	70.0	75.0
	最小値、最大値	72.0 - 148.0	8.0 - 178.0	8.0 - 178.0
長期追跡期の期間（日）	N	6	38	44
	平均値（標準偏差）	224.3 (193.4)	147.1 (132.9)	157.7 (142.4)
	中央値	174.5	120.5	122.0
	最小値、最大値	51.0 - 576.0	1.0 - 477.0	1.0 - 576.0

投与期間：初回投与から最終投与までの期間（日）
治療期の期間：初回投与から治療期終了、中止又はカットオフまでの期間（日）
長期追跡期の期間：追跡期開始から終了、中止又はカットオフまでの期間（日）

［5.3.5.2-1 表 12.1-1 を引用］

2.7.6.7.6.2 有害事象

第 I 相パートにて NS-87 が投与された 6 例（DLT 解析対象集団）において、DLT 評価期間（治験薬投与開始後から寛解導入療法 1 サイクル Day 56 又は次サイクル開始時のいずれか早い日まで）に DLT の発現は認められなかった。

本項では、第 I 相パート及び第 II 相パートにて NS-87 が投与された 47 例（SAF）において、治験薬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）までに発現した有害事象（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 までに発現した有害事象）を評価した。

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.7.6.2-1 に示す。

SAF 47 例全例で有害事象が認められ、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。30%以上に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症、血小板減少症、貧血、発疹、便秘、発熱、悪心、口内炎、白血球減少症及び好中球減少症であった。

47 例全例で 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の発現率は 8.5%（4/47 例）、重篤な有害事象発現率は 51.1%（24/47 例）、投与中止に至った有害事象発現率は 10.6%（5/47 例）であり、減量及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.7.6.2-1 有害事象の要約

			NS-87 (N=47) 発現例数 (%)
全有害事象		有害事象	47 (100.0)
全副作用		副作用	47 (100.0)
全有害事象(Grade 別)	Grade 1		0 (0.0)
	Grade 2		0 (0.0)
	Grade 3		12 (25.5)
	Grade 4		31 (66.0)
	Grade 5		4 (8.5)
全副作用(Grade 別)	Grade 1		0 (0.0)
	Grade 2		3 (6.4)
	Grade 3		10 (21.3)
	Grade 4		30 (63.8)
	Grade 5		4 (8.5)
Grade 3-5 の有害事象		有害事象	47 (100.0)
		副作用	44 (93.6)
死亡に至った有害事象		有害事象	4 (8.5)
		副作用	4 (8.5)
重篤な有害事象		有害事象	24 (51.1)
		副作用	20 (42.6)
投与中止に至った有害事象		有害事象	5 (10.6)
		副作用	4 (8.5)
休薬に至った有害事象		有害事象	0 (0.0)
		副作用	0 (0.0)
減量に至った有害事象		有害事象	0 (0.0)
		副作用	0 (0.0)

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」及び「関連あり」の 2 分類とし、「関連あり」とされた症状を副作用として取り扱った。同一被験者で複数の Grade がある場合は、最大 Grade に集計した。

［5.3.5.2-1 表 12.2.1-1 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

5%以上に発現した有害事象及び副作用発現率を表 2.7.6.7.6.2-2 に示す。

有害事象は全例に認められ、30%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%、発疹 42.6%、便秘 40.4%、発熱 38.3%、悪心、口内炎が各 34.0%、白血球減少症、好中球減少症が各 31.9%であった。

副作用は全例に認められ、20%以上に発現した副作用は、発熱性好中球減少症 78.7%、血小板減少症 59.6%、貧血 53.2%、白血球減少症、好中球減少症、発熱、口内炎が各 31.9%、悪心 29.8%、便秘 25.5%、肺炎 23.4%、発疹 21.3%であった。

表 2.7.6.7.6.2-2 有害事象及び副作用発現率（5%以上）

MedDRA/J ver 22.0	NS-87 (N=47) 発現例数 (%)	
SOC PT	有害事象	副作用
全有害事象	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)
リンパ球減少症	6 (12.8)	6 (12.8)
播種性血管内凝固	5 (10.6)	4 (8.5)
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)
下痢	8 (17.0)	4 (8.5)
嘔吐	4 (8.5)	3 (6.4)
痔核	3 (6.4)	2 (4.3)
肛門周囲痛	3 (6.4)	1 (2.1)
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)
末梢性浮腫	5 (10.6)	1 (2.1)
倦怠感	4 (8.5)	4 (8.5)
浮腫	4 (8.5)	1 (2.1)
カテーテル留置部位紅斑	3 (6.4)	0 (0.0)
肝胆道系障害	11 (23.4)	8 (17.0)
肝機能異常	8 (17.0)	6 (12.8)
免疫系障害	4 (8.5)	0 (0.0)
過敏症	3 (6.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	32 (68.1)	25 (53.2)
肺炎	12 (25.5)	11 (23.4)
菌血症	4 (8.5)	4 (8.5)
敗血症	3 (6.4)	2 (4.3)
医療機器関連感染	3 (6.4)	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	10 (21.3)	3 (6.4)
アレルギー性輸血反応	3 (6.4)	0 (0.0)
臨床検査	17 (36.2)	10 (21.3)
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)
肝機能検査値上昇	3 (6.4)	3 (6.4)
体重減少	3 (6.4)	1 (2.1)
代謝および栄養障害	25 (53.2)	14 (29.8)
食欲減退	10 (21.3)	9 (19.1)
低カリウム血症	10 (21.3)	2 (4.3)
低アルブミン血症	6 (12.8)	4 (8.5)
低ナトリウム血症	6 (12.8)	3 (6.4)
神経系障害	9 (19.1)	6 (12.8)
頭痛	5 (10.6)	2 (4.3)
精神障害	14 (29.8)	1 (2.1)
不眠症	11 (23.4)	0 (0.0)
譫妄	5 (10.6)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (21.3)	8 (17.0)
鼻出血	5 (10.6)	3 (6.4)
皮膚および皮下組織障害	38 (80.9)	21 (44.7)
発疹	20 (42.6)	10 (21.3)
薬疹	9 (19.1)	1 (2.1)
そう痒性皮疹	3 (6.4)	3 (6.4)
血管障害	10 (21.3)	4 (8.5)
高血圧	7 (14.9)	1 (2.1)

［5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1 を引用］

5%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.6.7.6.2-3 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は全例に認められ、このうち 10%以上に発現した事象は、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。

Grade 3 以上の副作用は 93.6%に認められ、このうち 10%以上に発現した副作用は、発熱性好中球減少症 76.6%、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 14.9%、リンパ球減少症 12.8%、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 2.7.6.7.6.2-3 Grade 3 以上の有害事象及び副作用発現率（5%以上）

MedDRA/J ver 22.0	NS-87 (N=47) 発現例数 (%)	
SOC PT	有害事象	副作用
Grade 3 以上の有害事象	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)

同一カテゴリーで同一の被験者に同じ事象が複数回発現した場合、例数は一番重い Grade として集計した。

［5.3.5.2-1 表 12.2.2.2-1 を引用］

2.7.6.7.6.3 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の一覧表を 5.3.5.2-1 の「14.3.2 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表」に、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現症例ごとの叙述を「14.3.3 死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象の叙述」に示した。

（1） 死亡

死亡要因及び死亡期間の要約を表 2.7.6.7.6.3-1 に示す。

カットオフ時点までに 47 例中 23 例が死亡した。主な死亡要因は、原疾患 16 例（34.0%）、有害事象 4 例（8.5%）であった。また、投与開始後 30 日以内に 3 例（6.4%）が、60 日以内に 4 例（8.5%）が死亡した。

表 2.7.6.7.6.3-1 死亡要因及び死亡期間の要約

	NS-87 (N=47)
死亡理由別死亡例数 n (%)	
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)
死亡日別死亡例数 n (%)	
1 - 7 days	0 (0.0)
8 - 30 days	3 (6.4)
31 - 60 days	1 (2.1)
60 日以内の死亡の有無 n (%)	
無	19 (40.4)
有	4 (8.5)

［5.3.5.2-1 表 12.3.1-1 を引用］

死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.6.7.6.3-2 に示す。

死亡に至った有害事象は、4 例（8.5%）に認められ、肺炎 2 例、敗血症、脳出血が各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.7.6.3-2 死亡に至った有害事象一覧

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） 重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用発現率を表 2.7.6.7.6.3-3 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 2.7.6.7.6.3-3 重篤な有害事象及び副作用発現率

MedDRA/J ver 22.0 SOC PT	NS-87 (N=47) 発現例数 (%) 有害事象	副作用
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)
播種性血管内凝固	1 (2.1)	1 (2.1)
心臓障害	4 (8.5)	3 (6.4)
心房細動	1 (2.1)	1 (2.1)
うっ血性心不全	1 (2.1)	1 (2.1)
心タンポナーデ	1 (2.1)	1 (2.1)
心不全	1 (2.1)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (4.3)	2 (4.3)
膵炎	1 (2.1)	1 (2.1)
上部消化管出血	1 (2.1)	1 (2.1)
下部消化管出血	1 (2.1)	1 (2.1)
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)
免疫系障害	1 (2.1)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	1 (2.1)	0 (0.0)
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)
腸管膿瘍	1 (2.1)	1 (2.1)
菌血症	1 (2.1)	1 (2.1)
医療機器関連感染	1 (2.1)	1 (2.1)
咽頭扁桃炎	1 (2.1)	0 (0.0)
カテーテル留置部位感染	1 (2.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	1 (2.1)	0 (0.0)
神経系障害	1 (2.1)	1 (2.1)
脳出血	1 (2.1)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.4)	3 (6.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (2.1)	1 (2.1)
胸水	1 (2.1)	1 (2.1)
肺水腫	1 (2.1)	1 (2.1)

［5.3.5.2-1 表 12.3.2-1 を引用］

表 2.7.6.7.6.3-4 重篤な有害事象一覧（死亡を含む）

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[redacted]	発熱性好中球減少症	11	25	なし	3	重篤	変更せず	回復
				発熱性好中球減少症	53	13	なし	3	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	カテーテル留置部位感染	5	24	なし	3	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	男	6[redacted]	発熱性好中球減少症	2	16	なし	3	重篤	変更せず	回復
				発熱	2	16	あり	3	重篤	変更せず	回復
				肺炎	20	-	あり	3	重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	女	7[redacted]	肺炎	4	31	なし	3	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	男	6[redacted]	発熱性好中球減少症	4	33	あり	3	重篤	変更せず	回復
				咽頭扁桃炎	50	24	なし	3	重篤	変更せず	回復
				発熱性好中球減少症	73	20	あり	3	重篤	変更せず	回復
				発熱	73	14	なし	3	重篤	変更せず	回復
				発熱性好中球減少症	118	19	あり	3	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男	7[redacted]	敗血症	20	2	あり	5	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	男	6[redacted]	発熱性好中球減少症	12	18	あり	3	重篤	該当せず	回復
				心房細動	32	5	あり	2	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	上部消化管出血	101	62	あり	3	重篤	該当せず	回復
				心タンポナーデ	124	26	あり	4	重篤	該当せず	回復
				肺水腫	124	39	あり	4	重篤	該当せず	回復
				播種性血管内凝固	124	26	あり	3	重篤	該当せず	回復
				膵炎	130	33	あり	3	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男	7[redacted]	肺炎	20	53	あり	3	重篤	中止	回復
	[redacted]	男	7[redacted]	急性呼吸窮迫症候群	22	43	あり	4	重篤	該当せず	回復
				敗血症	23	21	あり	4	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男	6[redacted]	発熱	3	6	あり	3	重篤	変更せず	回復
				うっ血性心不全	16	18	あり	3	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	肺炎	25	98	あり	3	重篤	変更せず	回復
				医療機器関連感染	48	26	あり	3	重篤	変更せず	回復
				菌血症	105	20	あり	3	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男	7[redacted]	腸管膿瘍	13	36	あり	3	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	男	7[redacted]	発熱性好中球減少症	11	50	あり	3	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	胸水	8	9	あり	3	重篤	変更せず	回復
				発熱性好中球減少症	10	15	あり	3	重篤	変更せず	回復
				発熱性好中球減少症	51	6	あり	3	重篤	変更せず	回復
				発熱性好中球減少症	85	9	あり	3	重篤	変更せず	回復
				下部消化管出血	89	14	あり	3	重篤	変更せず	回復
				下部消化管出血	129	16	あり	3	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女	7[redacted]	発熱性好中球減少症	10	-	あり	3	重篤	該当せず	未回復
				脳出血	18	18	あり	5	重篤	中止	死亡
	[redacted]	男	6[redacted]	発熱性好中球減少症	9	18	あり	3	重篤	変更せず	回復
				蜂巣炎	49	11	なし	3	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	大腿骨頚部骨折	10	-	なし	2	重篤	中止	軽快
	[redacted]	男	6[redacted]	肺炎	11	20	あり	5	重篤	中止	死亡
	[redacted]	男	7[redacted]	肺炎	5	68	あり	3	重篤	該当せず	回復
				アナフィラキシー反応	48	25	なし	3	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男	7[redacted]	発熱性好中球減少症	18	17	あり	3	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	男	6[redacted]	発熱性好中球減少症	6	36	あり	3	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	肺炎	10	9	あり	5	重篤	中止	死亡
	[redacted]	男	7[redacted]	心不全	3	12	なし	3	重篤	変更せず	回復
				発熱性好中球減少症	3	36	あり	3	重篤	変更せず	回復
				蜂巣炎	4	19	あり	3	重篤	変更せず	回復
				発熱	48	19	あり	1	重篤	変更せず	回復

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 12.3.2-2 を引用］

（3） 投与中止、減量、休薬に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 10.6%（5/47 例）に認められ、肺炎 6.4%（3/47 例）、大腿骨頚部骨折、脳出血が各 2.1%（1/47 例）であった。そのうち、大腿骨頚部骨折は因果関係が否定された。

減量又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

被験者 3 例において、Infusion reaction に関連する投与時間の延長が行われた。1 例目は、「注入に伴う反応」の副作用発現のため寛解導入療法 1 サイクル Day 5 の投与時間を 2 時間に延長した。2 例目は、Infusion reaction が疑われる発熱が発現したことから、寛解導入療法 1 サイクル Day 5 の投与時間を 2 時間以上に延長した。また、3 例目は、Infusion reaction の疑いがあったため、Infusion reaction の予防のために寛解導入療法 1 サイクル Day 5 の投与時間を 2 時間以上に延長した。

（4） 注目すべき有害事象

骨髄抑制により懸念される感染症に関連する有害事象及び出血に関連する有害事象、並びにアントラサイクリン系薬剤で懸念される心疾患関連の有害事象を注目すべき有害事象とした。

感染症に関連する有害事象発現率は 97.9%（46/47 例）、副作用発現率は 89.4%（42/47 例）であった。10%以上に発現した感染症に関連する有害事象は、発熱性好中球減少症 85.1%、発熱 38.3%、肺炎 25.5%であった。感染症に関連する有害事象のほとんどは Grade 3 であり、Grade 4 は敗血症 1 例、Grade 5 では肺炎 2 例、敗血症 1 例が認められた。発熱は、Grade 1 が 9 例、Grade 2 が 4 例、Grade 3 が 5 例であった。

出血に関連する有害事象発現率は 42.6%（20/47 例）、副作用発現率は 29.8%（14/47 例）であった。10%以上に発現した出血に関連する有害事象は、播種性血管内凝固、鼻出血が各 10.6%であった。出血に関連する有害事象の多くは、Grade 1 及び Grade 2 であり、Grade 3 は播種性血管内凝固 3 例、上部消化管出血、下部消化管出血、活性化部分トロンボプラスチン時間延長が各 1 例、Grade 4 は 0 例、Grade 5 は脳出血 1 例が認められた。

心疾患に関連する有害事象発現率は 29.8%（14/47 例）、副作用発現率は 12.8%（6/47 例）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、末梢性浮腫 10.6%であった。2 例以上発現した副作用は認められなかった。心疾患に関連する有害事象の多くは、Grade 1 及び Grade 2 であり、Grade 3 はうっ血性心不全、心不全、浮腫、駆出率減少が各 1 例、Grade 4 は心タンポナーデ、肺水腫が各 1 例であり、Grade 5 の事象は認められなかった。なお、前治療でアントラサイクリン系薬剤を使用していた被験者（アクラルビシン塩酸塩を使用した 1 例）に、心疾患に関連する副作用は認められなかった。

2.7.6.7.6.4 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血小板数、白血球数及び好中球数の臨床検査値の寛解導入療法 1 サイクル及び治療期終了時の記述統計量を表 2.7.6.7.6.4-1 に示す。

寛解導入療法 1 サイクルでは、血小板数、白血球数及び好中球数の中央値は、いずれも Day 15 に最低値となった。また、寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法においては、これらの中央値は Day 10～Day 22 に最低値となった。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、好酸球数及び好塩基球数の中央値は、治療期間を通して大きな変動は認められず、治療期終了時の値はベースライン時と同程度であった。

20%以上に認められた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%であった。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。

表 2.7.6.7.6.4-1 寛解導入療法 1 サイクル及び治療期終了時における
血小板数、白血球数、好中球数の記述統計量

検査項目	治療サイクル	検査時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
血小板数	ベースライン	Day 1	47	93.7	118.5	56.0	10.0	770.0
(10^3/μL)	寛解導入療法	Day 3	47	84.7	122.6	49.0	3.0	816.0
	1 サイクル	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
	治療期終了	.	45	83.9	91.7	41.0	2.0	384.0
白血球数	ベースライン	Day 1	47	6.92	11.01	2.50	0.70	54.87
(10^3/μL)	寛解導入療法	Day 3	47	5.00	7.68	1.80	0.60	28.40
	1 サイクル	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
	治療期終了		44	2.71	2.10	2.38	0.08	8.40
好中球数	ベースライン	Day 1	47	1946.3	3479.8	624.0	22.0	17066.8
(/μL)	寛解導入療法	Day 3	47	1652.0	2515.2	523.9	16.5	11793.6
	1 サイクル	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
	治療期終了		43	1283.3	1356.5	1152.6	0.0	6972.0

［5.3.5.2-1 表 12.4.2.1-1 を引用］

（2） 血液生化学検査

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、AST、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 21.3%であった。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。

（3） 血清中銅濃度

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 2.7.6.7.6.4-2 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 には減少し、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。

表 2.7.6.7.6.4-2 血清中銅濃度の記述統計量（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］

2.7.6.7.6.5 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

バイタルサインのいずれの検査項目（血圧、脈拍数、体温、動脈血酸素飽和度）においても、治療期間中に平均値の大きな変動は認められなかった。

標準 12 誘導心電図検査レポート及び心エコー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。左室駆出率について、1 例で寛解導入療法 1 サイクルの Day 39 に臨床的に問題となる 45%にまで低下がみられたが、心疾患等の所見は認められず、6 日後には 54%に回復した。

2.7.6.7.6.6 染色体検査

ベースライン時に染色体異常ありだった 32 例のうち 12 例（37.5%）が、投与後に異常なしと判定された。また、ベースライン時に染色体異常なしだった 15 例のうち 1 例（6.7%）が投与後に異常ありと判定された。

2.7.6.7.7 結論

日本人高リスク AML 患者に NS-87 を投与した結果、日本人と外国人で NS-87 投与後の総 AraC 及び総 DNR の PK に大きな違いはないことが示された。有効性については、寛解導入療法期間中の寛解率は CLTR0310-301 試験の成績と比べて同等以上の結果が示され、生存期間や HSCT 実施率等の副次評価項目においても CLTR0310-301 試験と同様に良好な成績が得られた。安全性については、海外臨床試験の安全性プロファイルと類似しており、日本人において問題となる新たなリスクは確認されなかった。

2.7.6.8 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）

2.7.6.8.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.8.1-1 に示す。

表 2.7.6.8.1-1 試験方法

試験の標題：A phase 1 pilot study of CPX-351 for children, adolescent and young adults with recurrent or refractory hematologic malignancies.
試験番号：CPX-MA-1201
試験実施施設：米国 1 施設
試験期間： 2013 年 9 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の完了日）
開発のフェーズ：第 I 相
公表論文：なし
目的： 主目的： ・小児を含む 21 歳以下の再発又は難治性造血器腫瘍患者における NS-87 の安全で耐容可能な推奨用量を決定する。 ・小児を含む 30 歳以下の造血器腫瘍患者における NS-87 の毒性及び忍容性を検討する。 ・若年の未治療急性骨髄性白血病（AML）患者を対象とする今後の試験のために NS-87 推奨用量を決定する。 ・若年の再発又は難治性造血器腫瘍患者における NS-87 投与後の血漿中シタラビン（AraC）及びダウノルビシン（DNR）の薬物動態（PK）を検討する。 副次目的： ・若年の再発又は難治性造血器腫瘍患者における NS-87 単回サイクル投与による全寛解率（ORR）を推定する。 ・NS-87 単回サイクル投与による心臓障害のバイオマーカー反応を検討する。
試験デザイン： オープンラベル、単施設、非ランダム化、用量漸増、医師主導治験、pilot 試験
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　用量探索期：各用量 2～6 例、維持期：3～18 例 安全性解析対象例数　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） PK 解析対象例数　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） 被験者数の設定根拠： 用量探索期では最大耐量（MTD）を決定するために、各用量レベルで、評価可能な被験者 2 例以上を登録した。MTD が定義されると、当該用量を推奨用量とし、最大 3～18 例の被験者が追加登録された。MTD の判定に必要な最小被験者数は 5 例であり、最大 12 例であった。
診断及び主要な組み入れ基準： 【選択基準】 以下の基準を満たす患者を適格とした。 (1) 登録時年齢が、用量探索期で 1～21 歳、維持期で 1～30 歳

(2) 造血器腫瘍［AML、急性リンパ性白血病（ALL）又はアグレッシブリンパ腫］と診断された患者
(3) 疾患状態
・AML：治療関連 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（治療関連 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
(4) Performance Status（PS）が 16 歳超では Karnofsky スコアで≧50%、16 歳以下では Lansky スコアで≧50 であること
(5) 患者は前治療の急性毒性から完全に回復していること
(6) 造血幹細胞移植（HSCT）後に再発した患者は、急性移植片対宿主病の所見がなく、移植後 2 ヵ月以上経過していること
(7) 全身照射歴のない患者は、過去のアントラサイクリン累積曝露量が DNR 換算で≦450 mg/m^2、全身照射又は縦隔への放射線照射歴のある患者は、DNR 換算で≦300 mg/m^2 であること
(8) 細胞傷害性化学療法
・AML 及びアグレッシブリンパ腫：ヒドロキシウレアを除いて、全身性の細胞傷害性化学療法の完了から 14 日以上経過していること
・ALL：標準維持療法を受けている間に再発した患者は、待機期間不要。AraC の全身投与又はアントラサイクリン/アントラセンジオンの投与から 14 日以上経過していること
・髄腔内化学療法：AraC、メトトレキサート及び/又はヒドロコルチゾンの髄腔内投与を受けている患者は、待機期間不要。髄腔内注射でリポソーム AraC を投与されてから 14 日以上経過していること
(9) 臓器機能
・骨髄機能：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）
・腎機能：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/1.73 m^2）を満たすこと
・肝機能：直接ビリルビン≦1.5×年齢ごとの基準値上限（ULN）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（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）
・心機能：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%
・中枢神経系（CNS）機能：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

【除外基準】
以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。
(1) 急性前骨髄球性白血病、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）、ウィルソン病の診断を受けた患者
(2) 妊婦又は授乳中の女性。生殖能力のある男女で、効果的な避妊法を用いることに同意しなかった患者
(3) 併用薬
・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
・他の治験薬を投与している患者
・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。）
(4) コントロール不良の感染症を有する患者

(5) 治験責任医師が本治験の安全性モニタリングの要件を遵守できないと判断した患者
(6) ウィルソン病又は他の銅代謝障害の既往のある患者
(7) 登録前 4 週間以内に手術を実施した患者
(8) 縦隔への放射線前照射＞13.6 Gy をうけた患者

治験薬：
NS-87：1 バイアル中に NS-87 を 100 units（AraC 100 mg、DNR 44 mg）含有する注射用凍結乾燥製剤

用法・用量：
＜用量探索期＞
Rolling 6 デザインを用いて、1〜21 歳の再発又は難治性造血器腫瘍患者を対象に、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 1 日 1 回 90 分かけて点滴静注した。
100 units/m^2 を投与した 4 例に用量制限毒性（DLT）が認められなかったため、134 units/m^2 に移行した。134 units/m^2 を投与した 5 例中 2 例に DLT が認められたことから、推奨用量は 100 units/m^2 とした。
＜維持期＞
1〜30 歳の造血器腫瘍患者 18 例に、用量探索期で決定した推奨用量（100 units/m^2）を Day 1、3、5 に 1 日 1 回 90 分かけて点滴静注した。

また、髄液中に顕微鏡的病変を認める被験者及び CNS 障害のリスクが高い被験者には、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：30 mg、2 歳以上 3 歳未満：50 mg、3 歳以上：70 mg を週 1 回以上、Week 2 及び Week 3 に投与した。

治療期間：
治療期（用量探索期、維持期）：治験薬投与終了（中止）後 30 日まで
追跡期間：治療期終了後から 6 ヵ月間

前治療及び併用療法：
併用禁止：
・登録 7 日前から血小板又は白血球の増殖因子
・他の治験薬
・他の抗癌剤（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 時間前から禁止）
併用可能：
・臨床的に必要な支持療法は継続可能とした。
・腫瘍崩壊症候群の管理に用いる薬剤は医師の判断で使用可能とした。
・末梢血芽球数＞10×10^4/μL の場合、白血球除去及び/又はヒドロキシウレア投与による細胞減少を考慮し、濃厚赤血球の輸血、血小板数＞20000/μL の維持を可能とした。
・発疹には局所コルチコステロイドの投与、そう痒症にはジフェンヒドラミンの投与を可能とした。また、症状が広範囲である又は局所治療抵抗性の場合は、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンの 3〜5 日間全身投与を可能とした。
・手足症候群には、局所皮膚軟化剤、局所/全身ステロイド、抗ヒスタミン剤又はビタミン B6 の投与を可能とした。
・菌血症又は侵襲性真菌感染には、白血球数又は白血球機能を支持する増殖因子の投与を可能とした。

評価項目：
薬物動態：
Day 5 の投与前、投与開始後 45 及び 90 分、2、5、8、12、24 時間（Day 6）、72 時間（Day 8）及び 120 時間（Day 10）に採血し、AraC 及び DNR の血漿中総濃度の PK パラメータを求めた。
有効性：
AML、ALL 患者の治療効果判定は以下の基準とする（リンパ腫患者は登録なしのため省略）。

＜AML 患者における治療効果の判定基準＞
改訂 AML International Working Group Criteria を採用
ORR：完全寛解（CR）+血小板数の回復が不完全な完全寛解（CRp）+血球数の回復が不完全な完全寛解（CRi）を評価可能な登録患者数で除したもの
CR：骨髄芽球＜5%、Auer 小体陽性芽球なし、末梢血芽球なし、髄外性白血病なし、
好中球数≧1000/μL、血小板数≧10×10^4/μL
CRp：骨髄芽球＜5%、末梢血芽球なし、髄外性白血病なし、
好中球数≧1000/μL、血小板輸血非依存（1 週間輸血不要）
CRi：骨髄芽球＜5%、末梢血芽球なし、髄外性白血病なし、
好中球数＜1000/μL 又は血小板数＜10×10^4/μL、血小板輸血非依存（1 週間輸血不要）

＜ALL 患者における治療効果の判定基準＞
CR：骨髄芽球＜5%かつ十分な骨髄細胞密度、末梢血芽球なし、髄外性白血病なし

安全性：
有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象、DLT、臨床検査（血液学的検査）、血清銅濃度、心毒性バイオマーカー（脳性ナトリウム利尿ペプチド、心筋トロポニン）

＜DLT の定義＞
非血液学的 DLT は、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とした。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 は、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とした。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。

統計手法：
(1) 解析対象集団
安全性解析対象集団：NS-87 を 1 回以上投与した全登録被験者
PK 解析対象集団：NS-87 を 1 回以上投与し、評価可能な PK データがある被験者

(2) 薬物動態
PK 解析対象集団の個々の血漿中濃度を被験者ごとに一覧表とし、記述統計量を要約した。また、個々の血漿中 PK パラメータ（集中サンプリングのみ）を被験者ごとに一覧表とし、記述統計量を要約した。

(3) 有効性
安全性解析対象集団を用いて、全体及び疾患タイプ別に ORR を要約した。

(4) 安全性
有害事象は、初回投与開始日から最終投与後 30 日以内に発現した事象とし、MedDRA version 21.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類した。また、重症度（NCI の CTCAE version 4.0 の Grade）及び治験薬との因果関係で要約した。

2.7.6.8.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8.2-1 に示す。

用量探索期には、4 例に NS-87 100 units/m^2 を投与後、5 例に NS-87 134 units/m^2 を投与し、全例が寛解導入療法 1 サイクルを完了した。100 units/m^2 群の 4 例中 2 例、134 units/m^2 群の 5 例中 4 例が 6 ヵ月の追跡期を完了し、100 units/m^2 群の 2 例、134 units/m^2 群の 1 例が追跡期中に死亡した。

維持期には 18 例に NS-87 100 units/m^2 を投与した。18 例中 17 例が寛解導入療法 1 サイクルを完了し、1 例は疾患進行のため 3 回の投与後に中止した。18 例中 11 例は 6 ヵ月の追跡調査期間を完了し、7 例は死亡した。

投与した全例 27 例を安全性解析対象及び PK 解析対象とした。

表 2.7.6.8.2-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	用量探索期		維持期	NS-87 100 units/m^2 合計	全 NS-87 合計
	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=22)	(N=27)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 サイクル治療完了	4 (100)	5 (100)	17 (94.4)	21 (95.5)	26 (96.3)
その他の理由で中止	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (3.7)
追跡期間（6 ヵ月）を完了	2 (50.0)	4 (80.0)	11 (61.1)	13 (59.1)	17 (63.0)
死亡	2 (50.0)	1 (20.0)	7 (38.9)	9 (40.9)	10 (37.0)

［5.3.5.2-2 Table 14.1.1 を引用］

2.7.6.8.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.8.3-1 に示す。

全被験者（全 NS-87 群）では、ほとんどが白人（77.8%）で、男性 48.1%、女性 51.9%であった。平均年齢（標準偏差）は 6.7（5.90）歳、年齢の範囲 1～19 歳で、約半数は 2～11 歳であった。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。

また、全被験者が前治療として化学療法をうけており、AML 患者ではさらに 43.5%（10/23 例）が移植、4.3%（1/23 例）が放射線治療をうけていた。

表 2.7.6.8.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（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 (N=4)	NS-87 134 units/m^2 (N=5)	NS-87 100 units/m^2 (N=18)	100 units/m^2 合計 (N=22)	全 NS-87 (N=27)
性別 n (%)					
男性	2 (50.0)	3 (60.0)	8 (44.4)	10 (45.5)	13 (48.1)
女性	2 (50.0)	2 (40.0)	10 (55.6)	12 (54.5)	14 (51.9)
年齢（歳）					
平均値（標準偏差）	8.3 (5.74)	8.4 (7.50)	5.9 (5.66)	6.3 (5.61)	6.7 (5.90)
中央値	8.5	5.0	3.5	4.5	5.0
最小値, 最大値	1, 15	2, 17	1, 19	1, 19	1, 19
≧1～2 歳 n (%)	1 (25.0)	0	3 (16.7)	4 (18.2)	4 (14.8)
≧2～12 歳 n (%)	2 (50.0)	3 (60.0)	11 (61.1)	13 (59.1)	16 (59.3)
≧12～18 歳 n (%)	1 (25.0)	2 (40.0)	3 (16.7)	4 (18.2)	6 (22.2)
≧18～≦21 歳 n (%)	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (3.7)
人種 n (%)					
白人	3 (75.0)	3 (60.0)	15 (83.3)	18 (81.8)	21 (77.8)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	2 (11.1)	2 (9.1)	2 (7.4)
不明	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (5.6)	2 (9.1)	4 (14.8)
体重 (kg)					
平均値（標準偏差）	32.4 (15.86)	39.9 (33.50)	26.2 (21.74)	27.4 (20.60)	29.7 (23.24)
中央値	35.9	23.2	16.5	17.4	18.0
最小値, 最大値	10.23, 47.60	13.20, 88.30	9.05, 90.40	9.05, 90.40	9.05, 90.40
体表面積（m^2）					
平均値（標準偏差）	1.1 (0.44)	1.2 (0.69)	0.9 (0.48)	0.9 (0.47)	1.0 (0.51)
中央値	1.1	0.9	0.7	0.7	0.7
最小値, 最大値	0.46, 1.51	0.58, 2.08	0.44, 2.09	0.44, 2.09	0.44, 2.09
PS（Karnofsky 及び Lansky スコア）n (%)					
50	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (9.1)	2 (7.4)
60	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (3.7)
70	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)	1 (3.7)
80	0	0	2 (11.1)	2 (9.1)	2 (7.4)
90	1 (25.0)	3 (60.0)	9 (50.0)	10 (45.5)	13 (48.1)
100	1 (25.0)	2 (40.0)	5 (27.8)	6 (27.3)	8 (29.6)
疾患タイプ n (%)					
AML	1 (25.0)	5 (100)	17 (94.4)	18 (81.8)	23 (85.2)
ALL	3 (75.0)	0	1 (5.6)	4 (18.2)	4 (14.8)

［5.3.5.2-2 Table 4 を引用］

2.7.6.8.4 薬物動態及び有効性

2.7.6.8.4.1 薬物動態（血漿中濃度及び PK パラメータ）

用量探索期及び維持期における NS-87 投与後の AraC 及び DNR の血漿中濃度の推移図を図 2.7.6.8.4.1-1 に、PK パラメータを表 2.7.6.8.4.1-1 に示す。

AraC 及び DNR の平均血漿中濃度は、100 units/m^2 投与例より 134 units/m^2 投与例で高かった。維持期 100 units/m^2 投与群の AraC 及び DNR の $t_{1/2}$ 幾何平均値は 29.4 hr 及び 26.3 hr であり、成人対象の第 I 相試験（CLTR 0305-101 試験）の値と類似していた（36.9 hr 及び 25.2 hr）[1)]。

全般的に本剤 100 units/m^2 投与時の AraC 及び DNR の PK パラメータは、CL 及び Vss 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。本剤 100 units/m^2 投与時の AraC 及び DNR の $AUC_{0\text{-}48\,hr}$ 幾何平均値は、用量探索期で 2238 μg･hr/mL 及び 611 μg･hr/mL、維持期で 2179 μg･hr/mL 及び 793 μg･hr/mL、C_{max} 平均値は用量探索期で 91.6 μg/mL 及び 39.1 μg/mL、維持期で 82.8 μg/mL 及び 36.4 μg/mL であった。

AraC 及び DNR の曝露量（$AUC_{0\text{-}48\,hr}$、C_{max}）は、100 units/m^2 及び 134 units/m^2 において用量依存的に推移した。したがって、100～134 units/m^2 の用量範囲で、体表面積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。

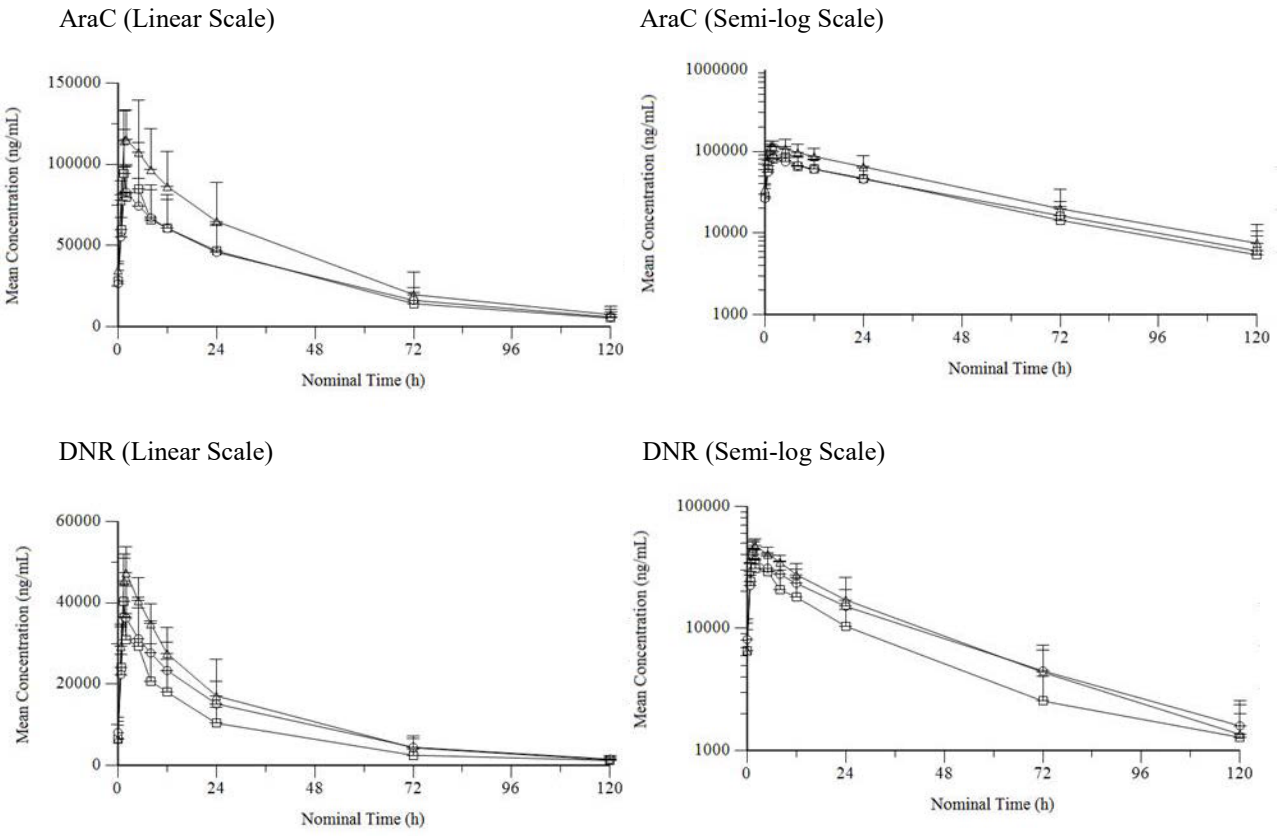


図 2.7.6.8.4.1-1 用量探索期及び維持期における NS-87 投与後の AraC 及び DNR の血漿中濃度

□：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

［5.3.5.2-2 Figure 3 を引用］

表 2.7.6.8.4.1-1 用量探索期及び維持期における NS-87 投与後の AraC 及び DNR の PK パラメータ

	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)
$AUC_{0\text{-}48\ hr}$ (ng·hr/mL)	2237575 (43.4) [2366272 (785618)]	3127565 (32.7) [3255328 (1013746)]	2178534 (39.0) [2308607 (723742)]
AUC_{last} (ng·hr/mL)	3049826 (48.5) [3265071 (1194153)]	4225148 (41.5) [4501484 (1776800)]	3049429 (47.7) [3303276 (1169508)]
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	3272299 (52.7) [3545474 (1436454)]	4510790 (44.6) [4849850 (2053149)]	3278296 (51.1) [3584611 (1326063)]
C_{max} (ng/mL)	91607 (31.7) [94780 (27080)]	117609 (19.7) [119400 (23060)]	82803 (20.4) [84340 (15950)]
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) [29.5 (9.24)]	28.6 (19.2) [29.0 (5.92)]	29.4 (27.9) [30.3 (7.13)]
CL (mL/hr)	43.2 (102.8) [56.3 (47.6)]	43.0 (80.1) [52.2 (36.0)]	35.9 (58.7) [41.3 (22.0)]
V_{ss} (mL)	1736 (105.1) [2218 (1601.0)]	1679 (89.5) [2116 (1541.6)]	1501 (69.3) [1827 (1281.9)]
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)
$AUC_{0\text{-}48\ hr}$ (ng·hr/mL)	610702 (41.5) [647667 (250824)]	965409 (30.1) [999239 (290997)]	792767 (38.6) [839419 (258187)]
AUC_{last} (ng·hr/mL)	771934 (41.6) [818331 (313665)]	1206643 (38.1) [1272339 (453491)]	1040673 (44.6) [1118676 (376318)]
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	847450 (49.2)[c] [905149 (364053)] [c]	1252827 (38.8) [1323141 (477230)]	1093606 (46.7) [1182380 (410446)]
C_{max} (ng/mL)	39086 (29.1) [40300 (11630)]	47891 (12.7) [48200 (6120)]	36420 (23.1) [37290 (8028)]
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] [21.3 (2.72)] [c]	25.8 (8.6) [25.8 (2.15)]	26.3 (22.2) [26.8 (4.99)]
CL (mL/hr)	69.7 (107.0) [88.6 (60.0)]	61.4 (71.6) [71.1 (38.6)]	43.4 (60.3) [50.2 (27.8)]
V_{ss} (mL)	1594 (102.4)[c] [1993 (1528.3)] [c]	1806 (78.5) [2187 (1474.5)]	1504 (66.7) [1813 (1244.0)]

幾何平均値（CV%）［平均値（標準偏差）］
NS-87 1 unit = cytarabine 1 mg+daunorubicin 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、PK-report Table 8.1.2.1～8.1.2.6 を改変］

用量探索期及び維持期における NS-87 投与後の血漿中 AraC：DNR の幾何平均モル比［各採血時間点と各採血時間点における血漿中 AraC：DNR のモル（物質量）比から算出した AUC の幾何平均値］を表 2.7.6.8.4.1-2 に示す。

維持期において、$AUC_{0\text{-}48\ hr}$ の幾何平均モル比は 5.96 であり、本剤の有効成分 AraC：DNR の比 5:1 に近い値であった。

表 2.7.6.8.4.1-2 NS-87 投与後の血漿中 AraC 及び DNR の幾何平均モル比

	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)
Molar Ratio $AUC_{0\text{-}48hr}$	7.95 (37.2)	7.03 (23.3)	5.96 (10.7)
Molar Ratio AUC_{last}	8.57 (37.1)	7.59 (27.5)	6.36 (12.5)
Molar Ratio AUC_{inf}	7.26 (3.2)[a]	7.81 (29.8)	6.50 (13.7)

各採血時間点と各採血時間点における血漿中 AraC：DNR のモル（物質量）比から算出した AUC の幾何平均値（CV%）

a：n=3

［5.3.5.2-2 Table 8 を引用］

2.7.6.8.4.2 有効性（全寛解率：ORR）

疾患タイプ別の全寛解率を表 2.7.6.8.4.2-1 に示す。

AML 患者のうち、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、ORR（CR+CRp+CRi）は 33.3%（6 例）であった（表 2.7.6.8.4.2-1）。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（ORR 40.0%）。ALL 患者 4 例では CR に到達した被験者はいなかった。

表 2.7.6.8.4.2-1 疾患タイプ別の全寛解率（安全性解析対象集団）

	用量探索期		維持期	NS-87 100 units/m^2 合計	全 NS-87
	NS-87 100 units/m^2	NS-87 134 units/m^2	NS-87 100 units/m^2		
	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)
ALL	(N=3)	(N=0)	(N=1)	(N=4)	(N=4)
CR	0	0	0	0	0

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］

2.7.6.8.5 安全性

2.7.6.8.5.1 治験薬の投与量

安全性解析対象集団のうち、22 例に NS-87 100 units/m^2 を、5 例に 134 units/m^2 を Day 1、3 及び 5 に計 3 回投与し、その累積投与量平均値（標準偏差）は、100 units/m^2 合計群で 272.59（139.425）units/m^2、134 units/m^2 群で 466.32（277.118）units/m^2 であった（表 2.7.6.8.5.1-1）。

表 2.7.6.8.5.1-1 投与例数及び曝露量（安全性解析対象集団）

	用量探索期		維持期	NS-87 100 units/m^2 合計	全 NS-87
	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=22)	(N=27)
投与例数 n (%)					
Day 1 投与	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)	27 (100)
Day 3 投与	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)	27 (100)
Day 5 投与	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)	27 (100)
累積曝露量（Units）					
平均値（標準偏差）	316.50 (132.148)	466.32 (277.118)	262.83 (142.749)	272.59 (139.425)	308.47 (182.747)
中央値	337.50	345.72	196.50	214.50	233.160
最小値, 最大値	138.00, 453.00	233.16, 836.16	132.00, 627.00	132.00, 627.00	132.00, 836.16

［5.3.5.2-2 Table 7 を引用］

2.7.6.8.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象発現率の要約を表 2.7.6.8.5.2-1 に示す。

用量探索期、維持期ともに全例に有害事象及び副作用が認められた。また、全例で Grade 3 以上の有害事象が認められたが、Grade 5 の有害事象（死亡に至った有害事象）は認められなかった。重篤な有害事象は、100 units/m^2 合計群で 81.8%（18/22 例）、134 units/m^2 群で全例（5/5 例）に認められた。DLT は用量探索期の 100 units/m^2 群では認められず、134 units/m^2 群で 2 例、維持期の 100 units/m^2 群で 1 例に認められた。

表 2.7.6.8.5.2-1 有害事象発現率の要約

	用量探索期		維持期	NS-87 100 units/m^2 合計
	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=22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)
副作用	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)
Grade 別の有害事象				
Grade 1	0	5 (100)	4 (22.2)	4 (18.2)
Grade 2	1 (25.0)	4 (80.0)	12 (66.7)	13 (59.1)
Grade 3	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)
Grade 4	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)
Grade 5（死亡に至った有害事象）	0	0	0	0
Grade 3 以上	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)
重篤な有害事象	2 (50.0)	5 (100)	16 (88.9)	18 (81.8)
重篤な副作用	2 (50.0)	5 (100)	15 (83.3)	17 (77.3)
DLT に該当	0	2 (40.0)	1 (5.6)	1 (4.5)

治験薬に関連のある有害事象（副作用）は、possible、probable、definite と判定された有害事象とした。
Grade は CTCAE ver.4.0 を用い、Grade 1（軽度の有害事象）、Grade 2（中等度の有害事象）、Grade 3（高度又は医学的に問題があるが生命を脅かさない有害事象）、Grade 4（生命を脅かす有害事象）、Grade 5（有害事象による死亡）とした。

［5.3.5.2-2 Table 10 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

初回投与開始日から最終投与後 30 日以内に発現した全ての有害事象を表 2.7.6.8.5.2-2 に、副作用を表 2.7.6.8.5.2-3 に示す。

50%以上に発現した有害事象は、100 units/m^2 合計群では、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、134 units/m^2 群では、血小板数減少、貧血、発熱性好中球減少症、斑状丘疹状皮疹が各 100.0%、好中球数減少、洞性頻脈が各 80.0%、白血球数減少、リンパ球数減少、高血圧が各 60.0%であった。

表 2.7.6.8.5.2-2 有害事象発現率

	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 (%)
発現例数	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)
臨床検査	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)
血小板数減少	4 (100)	5 (100)	17 (94.4)	21 (95.5)
白血球数減少	3 (75.0)	3 (60.0)	13 (72.2)	16 (72.7)
リンパ球数減少	2 (50.0)	3 (60.0)	12 (66.7)	14 (63.6)
好中球数減少	2 (50.0)	4 (80.0)	9 (50.0)	11 (50.0)
血中ビリルビン増加	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (9.1)
駆出率減少	0	2 (40.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
心電図 QT 延長	0	1 (20.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (9.1)
アミラーゼ増加	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
血中クレアチニン増加	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
リパーゼ増加	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (20.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (20.0)	0	0
体重増加	0	1 (20.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (75.0)	5 (100)	18 (100)	21 (95.5)
貧血	3 (75.0)	5 (100)	16 (88.9)	19 (86.4)
発熱性好中球減少症	3 (75.0)	5 (100)	16 (88.9)	19 (86.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)	5 (100)	14 (77.8)	16 (72.7)
斑状丘疹状皮疹	2 (50.0)	5 (100)	14 (77.8)	16 (72.7)
湿疹	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
紅斑	0	1 (20.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
点状出血	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
そう痒症	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
光線過敏性反応	0	1 (20.0)	0	0
発疹	0	1 (20.0)	0	0
丘疹性皮疹	0	1 (20.0)	0	0
代謝および栄養障害	3 (75.0)	2 (40.0)	9 (50.0)	12 (54.5)
低カリウム血症	2 (50.0)	2 (40.0)	6 (33.3)	8 (36.4)
高血糖	2 (50.0)	1 (20.0)	3 (16.7)	5 (22.7)
食欲減退	0	2 (40.0)	4 (22.2)	4 (18.2)
低リン酸血症	1 (25.0)	0	2 (11.1)	3 (13.6)
アシドーシス	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (9.1)
高カリウム血症	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
高マグネシウム血症	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
低アルブミン血症	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)

表 2.7.6.8.5.2-2 有害事象発現率（続き）

MedDRA ver.21.0 SOC PT	用量探索期 NS-87 100 units/m^2 (N=4) n (%)	用量探索期 NS-87 134 units/m^2 (N=5) n (%)	維持期 NS-87 100 units/m^2 (N=18) n (%)	NS-87 100 units/m^2 合計 (N=22) n (%)
低カルシウム血症	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
低ナトリウム血症	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	3 (60.0)	5 (27.8)	7 (31.8)
敗血症	0	1 (20.0)	4 (22.2)	4 (18.2)
肺感染	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (9.1)
皮膚感染	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (9.1)
感染	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
肺炎	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
副鼻腔炎	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
菌血症	0	1 (20.0)	0	0
蜂巣炎	0	1 (20.0)	0	0
骨髄炎	0	1 (20.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	1 (20.0)	5 (27.8)	6 (27.3)
低酸素症	1 (25.0)	0	4 (22.2)	5 (22.7)
上気道性喘鳴	0	0	2 (11.1)	2 (9.1)
肺水腫	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
鼻出血	0	1 (20.0)	0	0
胃腸障害	2 (50.0)	2 (40.0)	2 (11.1)	4 (18.2)
口内炎	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (9.1)
腹痛	1 (25.0)	1 (20.0)	0	1 (4.5)
悪心	1 (25.0)	1 (20.0)	0	1 (4.5)
膵炎	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
嘔吐	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
大腸炎	0	1 (20.0)	0	0
血管障害	1 (25.0)	3 (60.0)	3 (16.7)	4 (18.2)
高血圧	1 (25.0)	3 (60.0)	3 (16.7)	4 (18.2)
低血圧	0	1 (20.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (20.0)	3 (16.7)	3 (13.6)
疼痛	0	1 (20.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
発熱	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
心臓障害	0	4 (80.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
心嚢液貯留	0	1 (20.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
洞性頻脈	0	4 (80.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
心不全	0	1 (20.0)	0	0
僧帽弁疾患	0	1 (20.0)	0	0
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)
背部痛	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
骨壊死	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
骨粗鬆症	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
四肢痛	0	1 (20.0)	0	0
神経系障害	0	1 (20.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
痙攣発作	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
頭痛	0	1 (20.0)	0	0
腎および尿路障害	0	0	2 (11.1)	2 (9.1)
蛋白尿	0	0	2 (11.1)	2 (9.1)
眼障害	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
緑内障	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
精神障害	0	1 (20.0)	0	0
激越	0	1 (20.0)	0	0

［5.3.5.2-2 Table 14.3.2 を引用］

表 2.7.6.8.5.2-3 副作用発現率

MedDRA ver.21.0 SOC PT	用量探索期 NS-87 100 units/m^2 (N=4) n (%)	 NS-87 134 units/m^2 (N=5) n (%)	維持期 NS-87 100 units/m^2 (N=18) n (%)	NS-87 100 units/m^2 合計 (N=22) n (%)
発現例数	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)
臨床検査	4 (100)	5 (100)	18 (100)	22 (100)
血小板数減少	4 (100)	5 (100)	17 (94.4)	21 (95.5)
白血球数減少	3 (75.0)	3 (60.0)	13 (72.2)	16 (72.7)
リンパ球数減少	2 (50.0)	3 (60.0)	12 (66.7)	14 (63.6)
好中球数減少	2 (50.0)	4 (80.0)	8 (44.4)	10 (45.5)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
駆出率減少	0	2 (40.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
血液およびリンパ系障害	3 (75.0)	5 (100)	18 (100)	21 (95.5)
貧血	3 (75.0)	5 (100)	16 (88.9)	19 (86.4)
発熱性好中球減少症	3 (75.0)	5 (100)	15 (83.3)	18 (81.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)	5 (100)	14 (77.8)	16 (72.7)
斑状丘疹状皮疹	2 (50.0)	5 (100)	14 (77.8)	16 (72.7)
そう痒症	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
代謝および栄養障害	0	2 (40.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
低カリウム血症	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
食欲減退	0	2 (40.0)	2 (11.1)	2 (9.1)
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	3 (60.0)	5 (27.8)	7 (31.8)
敗血症	0	1 (20.0)	4 (22.2)	4 (18.2)
肺感染	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (9.1)
皮膚感染	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (9.1)
感染	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
肺炎	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
副鼻腔炎	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
菌血症	0	1 (20.0)	0	0
蜂巣炎	0	1 (20.0)	0	0
骨髄炎	0	1 (20.0)	0	0
胃腸障害	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (5.6)	2 (9.1)
口内炎	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
悪心	1 (25.0)	1 (20.0)	0	1 (4.5)
嘔吐	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
大腸炎	0	1 (20.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (20.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
疼痛	0	1 (20.0)	0	0
発熱	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
心臓障害	0	2 (40.0)	0	0
心嚢液貯留	0	1 (20.0)	0	0
洞性頻脈	0	2 (40.0)	0	0
心不全	0	1 (20.0)	0	0
僧帽弁疾患	0	1 (20.0)	0	0
神経系障害	0	1 (20.0)	0	0
頭痛	0	1 (20.0)	0	0

［5.3.5.3-1 1201 Table 1.1.2、1201 Table 1.1.3 を改変］

Grade 3～5 の有害事象を表 2.7.6.8.5.2-4 に示す。

50%以上に発現した Grade 4 の有害事象は 100 units/m^2 合計群では、血小板数減少 95.5%、白血球数減少 54.5%で、134 units/m^2 群では血小板数減少、好中球数減少が各 80.0%、白血球数減少、リンパ球数減少が各 60.0%であった。50%以上に発現した Grade 3 の有害事象は両群とも、貧血及び発熱性好中球減少症であった（100 units/m^2 合計群：各 86.4%、134 units/m^2 群：各 100.0%）。

表 2.7.6.8.5.2-4 Grade 3 以上の Grade 別有害事象発現率

MedDRA ver.21.0 SOC PT	NS-87 100 units/m^2 合計 (N=22)			NS-87 134 units/m^2 (N=5)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grade 別有害事象	22 (100)	22 (100)	0	5 (100)	5 (100)	0
臨床検査	12 (54.5)	22 (100)	0	3 (60.0)	5 (100)	0
血小板数減少	0	21 (95.5)	0	1 (20.0)	4 (80.0)	0
白血球数減少	4 (18.2)	12 (54.5)	0	0	3 (60.0)	0
リンパ球数減少	4 (18.2)	10 (45.5)	0	0	3 (60.0)	0
好中球数減少	1 (4.5)	10 (45.5)	0	0	4 (80.0)	0
血中ビリルビン増加	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (4.5)	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	1 (4.5)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (20.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (20.0)	0	0
体重増加	0	0	0	1 (20.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	21 (95.5)	0	0	5 (100)	0	0
貧血	19 (86.4)	0	0	5 (100)	0	0
発熱性好中球減少症	19 (86.4)	0	0	5 (100)	0	0
皮膚および皮下組織障害	10 (45.5)	0	0	1 (20.0)	0	0
斑状丘疹状皮疹	10 (45.5)	0	0	1 (20.0)	0	0
湿疹	1 (4.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	11 (50.0)	4 (18.2)	0	2 (40.0)	0	0
低カリウム血症	4 (18.2)	4 (18.2)	0	2 (40.0)	0	0
高血糖	5 (22.7)	0	0	1 (20.0)	0	0
食欲減退	4 (18.2)	0	0	2 (40.0)	0	0
低リン酸血症	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0	0	0
アシドーシス	2 (9.1)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	1 (4.5)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	6 (27.3)	1 (4.5)	0	3 (60.0)	0	0
敗血症	3 (13.6)	1 (4.5)	0	1 (20.0)	0	0
肺感染	2 (9.1)	0	0	0	0	0
皮膚感染	2 (9.1)	0	0	0	0	0
感染	1 (4.5)	0	0	0	0	0
肺炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	1 (20.0)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (20.0)	0	0
骨髄炎	0	0	0	1 (20.0)	0	0

表 2.7.6.8.5.2-4 Grade 3 以上の Grade 別有害事象発現率（続き）

MedDRA ver.21.0 SOC PT	NS-87 100 units/m^2 合計 (N=22)			NS-87 134 units/m^2 (N=5)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (13.6)	2 (9.1)	0	1 (20.0)	0	0
低酸素症	2 (9.1)	2 (9.1)	0	0	0	0
上気道性喘鳴	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
肺水腫	1 (4.5)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (20.0)	0	0
胃腸障害	2 (9.1)	0	0	2 (40.0)	0	0
口内炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (4.5)	0	0	1 (20.0)	0	0
悪心	1 (4.5)	0	0	1 (20.0)	0	0
嘔吐	1 (4.5)	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	1 (20.0)	0	0
血管障害	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0	0	0
高血圧	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.6)	0	0	1 (20.0)	0	0
疼痛	2 (9.1)	0	0	1 (20.0)	0	0
発熱	1 (4.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.1)	0	0	1 (20.0)	0	0
背部痛	1 (4.5)	0	0	0	0	0
骨壊死	1 (4.5)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (20.0)	0	0
神経系障害	0	0	0	1 (20.0)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (20.0)	0	0
腎および尿路障害	2 (9.1)	0	0	0	0	0
蛋白尿	2 (9.1)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (4.5)	0	0	0	0	0
緑内障	1 (4.5)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	1 (20.0)	0	0
激越	0	0	0	1 (20.0)	0	0

［5.3.5.2-2 Table 14.3.6 を引用］

2.7.6.8.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡の一覧は 5.3.5.2-2 Listing 16.3.3、重篤な有害事象一覧は Listing 16.3.1.2、DLT 一覧は Listing 16.3.2 に、それぞれの症例ごとの叙述は 5.3.5.2-2 Section 16.4 に示す。

（1） 死亡

治療期に死亡に至った有害事象は認められなかった。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。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.8.5.3-1 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 合計群及び 134 units/m^2 群のいずれかで 10%以上発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（それぞれ 77.3%、80.0%）、低酸素症（18.2%、0%）、敗血症（13.6%、20.0%）、疼痛（4.5%、20.0%）、菌血症、蜂巣炎、大腸炎、頭痛、悪心及び骨髄炎（各 0%、20.0%）

であった。100 units/m^2 群の低酸素症 4 例、高血圧及び上気道性喘鳴 各 2 例、疼痛、可逆性後白質脳症症候群、肺水腫、緑内障、アシドーシス、痙攣発作及び発熱性好中球減少症 各 1 例は NS-87 との因果関係は否定された。

表 2.7.6.8.5.3-1 重篤な有害事象発現率

MedDRA ver.21.0 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)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重篤な有害事象	2 (50.0)	5 (100)	16 (88.9)	18 (81.8)
発熱性好中球減少症	1 (25.0)	4 (80.0)	16 (88.9)	17 (77.3)
低酸素症	1 (25.0)	0	3 (16.7)	4 (18.2)
敗血症	0	1 (20.0)	3 (16.7)	3 (13.6)
高血圧	0	0	2 (11.1)	2 (9.1)
肺感染	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (9.1)
上気道性喘鳴	0	0	2 (11.1)	2 (9.1)
アシドーシス	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
緑内障	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
感染	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
疼痛	0	1 (20.0)	1 (5.6)	1 (4.5)
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
肺水腫	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
痙攣発作	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
皮膚感染	0	0	1 (5.6)	1 (4.5)
菌血症	0	1 (20.0)	0	0
蜂巣炎	0	1 (20.0)	0	0
大腸炎	0	1 (20.0)	0	0
頭痛	0	1 (20.0)	0	0
悪心	0	1 (20.0)	0	0
骨髄炎	0	1 (20.0)	0	0

［5.3.5.2-2 Table 15 を引用］

表 2.7.6.8.5.3-2 重篤な有害事象一覧

投与群	被験者 No.	原疾患	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	転帰
用量探索期 100 units/m^2 (N=4)	[redacted]	ALL	女	[redacted]	肺感染	31	-	possible	3	重篤	-
	[redacted]	ALL	男	[redacted]	発熱性好中球減少症	15	-	possible	3	重篤	-
					低酸素症	26	-	unrelated	4	重篤	-
維持期 100 units/m^2 (N=18)	[redacted]	AML	女	[redacted]	発熱性好中球減少症	12	-	probable	3	重篤	-
	[redacted]	AML	女	[redacted]	発熱性好中球減少症	8	-	probable	3	重篤	-
					疼痛	20	-	unlikely	3	重篤	-
					低酸素症	20	-	unrelated	3	重篤	-
					上気道性喘鳴	20	-	unrelated	3	重篤	-
	[redacted]	AML	女	[redacted]	発熱性好中球減少症	2	-	possible	3	重篤	-
	[redacted]	AML	女	1[redacted]	発熱性好中球減少症	8	-	probable	3	重篤	-
	[redacted]	AML	女	1[redacted]	発熱性好中球減少症	7	-	probable	3	重篤	-
					敗血症	7	-	possible	3	重篤	-
					肺感染	30	-	possible	3	重篤	-
					高血圧	31	-	unrelated	3	重篤	-
	[redacted]	ALL	女	[redacted]	発熱性好中球減少症	4	-	probable	3	重篤	-
	[redacted]	AML	女	[redacted]	発熱性好中球減少症	5	-	possible	3	重篤	-
					皮膚感染	5	-	possible	3	重篤	-
					低酸素症	30	-	unrelated	2	重篤	-
	[redacted]	AML	男	[redacted]	可逆性後白質脳症症候群	8	-	unrelated	2	重篤	-
					高血圧	8	-	unlikely	4	重篤	-
					発熱性好中球減少症	15	-	possible	3	重篤	-
					肺水腫	19	-	unrelated	3	重篤	-
	[redacted]	AML	女	[redacted]	感染	5	-	possible	3	重篤	-
					発熱性好中球減少症	12	-	possible	3	重篤	-
	[redacted]	AML	男	[redacted]	発熱性好中球減少症	6	-	possible	3	重篤	-
					緑内障	26	-	unlikely	3	重篤	-
					アシドーシス	32	-	unrelated	3	重篤	-
					低酸素症	32	-	unrelated	4	重篤	-
					上気道性喘鳴	32	-	unrelated	4	重篤	-
	[redacted]	AML	男	1[redacted]	発熱性好中球減少症	13	-	possible	3	重篤	-
					敗血症	13	-	possible	3	重篤	-
	[redacted]	AML	女	[redacted]	発熱性好中球減少症	4	-	possible	3	重篤	-
	[redacted]	AML	男	[redacted]	発熱性好中球減少症	3	-	possible	3	重篤	-
					痙攣発作	28	-	unrelated	2	重篤	-
	[redacted]	AML	男	1[redacted]	発熱性好中球減少症	32	-	unrelated	3	重篤	-
	[redacted]	AML	男	[redacted]	発熱性好中球減少症	12	-	possible	3	重篤	-
					敗血症	12	-	possible	4	重篤	-
	[redacted]	AML	男	[redacted]	発熱性好中球減少症	6	-	possible	3	重篤	-
用量探索期 134 units/m^2 (N=5)	[redacted]	AML	男	[redacted]	敗血症	22	-	possible	3	重篤	-
	[redacted]	AML	男	[redacted]	発熱性好中球減少症	15	-	possible	3	重篤	-
					菌血症	15	-	possible	3	重篤	-
	[redacted]	AML	男	[redacted]	発熱性好中球減少症	7	-	possible	3	重篤	-
					大腸炎	9	-	possible	3	重篤	-
					頭痛	9	-	possible	3	重篤	-
	[redacted]	AML	女	1[redacted]	発熱性好中球減少症	11	-	possible	3	重篤	-
	[redacted]	AML	女	1[redacted]	悪心	4	-	definite	3	重篤	-
					疼痛	4	-	possible	3	重篤	-
					発熱性好中球減少症	18	-	possible	3	重篤	-
					蜂巣炎	18	-	possible	3	重篤	-
					骨髄炎	23	-	possible	3	重篤	-

a：MedDRA ver.21.0 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）

［5.3.5.2-2 Listing 16.3.1.2, Listing 16.1.5 を改変］

（3） 中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象に関する情報は収集されなかった。

（4） DLT

用量探索期及び維持期で認められた DLT の一覧を表 2.7.6.8.5.3-3 に示す。

用量探索期に 100 units/m^2 から投与を開始し、4 例で DLT は認められなかったため、134 units/m^2 に増量し 5 例に投与した。5 例中 2 例で DLT（Grade 3 の頭痛又は疼痛）が認められたため、維持期では 100 units/m^2 が投与された。維持期では、1 例の DLT（Grade 4 の血小板数減少）が認められた。

表 2.7.6.8.5.3-3 DLT 一覧

投与群	被験者 No.	原疾患	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	Grade	重篤/非重篤	転帰
用量探索期 134 units/m^2 (N=5)	[redacted]	AML	男	[redacted]	頭痛	7	8	possible	3	非重篤	-
	[redacted]	AML	女	1[redacted]	疼痛	6	32	possible	3	非重篤	-
維持期 100 units/m^2 (N=18)	[redacted]	AML	女	[redacted]	血小板数減少	3	3	probable	4	非重篤	-

a：MedDRA ver.21.0 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）
c：転帰日 - 発現日+1（日）

［5.3.5.2-2 Listing 16.3.2, Listing 16.3.1.1 を改変］

2.7.6.8.5.4 臨床検査値

好中球絶対数、血小板数及び白血球数のベースライン時 Grade と試験期間中の最悪 Grade のシフトテーブルを表 2.7.6.8.5.4-1～3 に示す。

好中球絶対数は、試験期間中 100 units/m^2 合計群では 86.4%の被験者で、134 units/m^2 群では全例で、Grade 4 の好中球数減少が認められた。

血小板数は、100 units/m^2 合計群ではベースライン時に Grade 4 の血小板数減少を示した 3 例が、試験期間中には Grade 3 に改善した。134 units/m^2 群ではベースライン時に全例が Grade 2 以下の血小板数減少を示していたが、試験期間中は 1 例が Grade 1 から Grade 3 に変動した以外は安定していた。

白血球数は、試験期間中 100 units/m^2 合計群では 68.2%の被験者で Grade 3 以上の白血球数減少が認められ、134 units/m^2 群では 80.0%の被験者で Grade 4 の白血球数減少が認められた。

表 2.7.6.8.5.4-1 好中球絶対数の Grade シフトテーブル

試験期間中の最悪 Grade	ベースライン時の Grade n(%)					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
NS-87 100 units/m^2 合計(N=22)						
Grade 0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (4.5)
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.5)
Grade 3	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.5)
Grade 4	2 (66.7)	0	2 (100)	4 (100)	11 (84.6)	19 (86.4)
Total	3	0	2	4	13	22
NS-87 134 units/m^2 (N=5)						
Grade 0	0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	1 (100)	1 (100)	3 (100)	5 (100)
Total	0	0	1	1	3	5

［5.3.5.2-2 Table 17 を引用］

表 2.7.6.8.5.4-2 血小板数の Grade シフトテーブル

試験期間中の最悪 Grade	ベースライン時の Grade n(%)					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
NS-87 100 units/m^2 合計(N=22)						
Grade 0	2 (33.3)	2 (40.0)	2 (50.0)	0	0	6 (27.3)
Grade 1	4 (66.7)	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	6 (27.3)
Grade 2	0	2 (40.0)	0	0	0	2 (9.1)
Grade 3	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (100)	7 (31.8)
Grade 4	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.5)
Total	6	5	4	4	3	22
NS-87 134 units/m^2 (N=5)						
Grade 0	1 (100)	0	0	0	0	1 (20.0)
Grade 1	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)
Grade 2	0	1 (33.3)	1 (100)	0	0	2 (40.0)
Grade 3	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Total	1	3	1	0	0	5

［5.3.5.2-2 Table 18 を引用］

表 2.7.6.8.5.4-3 白血球数の Grade シフトテーブル

試験期間中の最悪 Grade	ベースライン時の Grade n(%)					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
NS-87 100 units/m^2 合計(N=22)						
Grade 0	1 (12.5)	0	0	1 (25.0)	0	2 (9.1)
Grade 1	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (9.1)
Grade 2	2 (25.0)	1 (50.0)	0	0	0	3 (13.6)
Grade 3	0	1 (50.0)	1 (100)	2 (50.0)	2 (28.6)	6 (27.3)
Grade 4	3 (37.5)	0	0	1 (25.0)	5 (71.4)	9 (40.9)
Total	8	2	1	4	7	22
NS-87 134 units/m^2 (N=5)						
Grade 0	0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	1 (100)	0	0	1 (20.0)
Grade 4	1 (100)	0	0	1 (100)	2 (100)	4 (80.0)
Total	1	0	1	1	2	5

［5.3.5.2-2 Table 19 を引用］

血清銅濃度は、いずれの群においても Day 5 に検出上限値以上に増加し、寛解導入療法完了までに、ほぼベースラインレベルまで低下した（表 2.7.6.8.5.4-4）。

表 2.7.6.8.5.4-4 血清銅濃度（μg/dL）の要約

	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)	
ベースライン時				
n	4	4	18	22
平均値（標準偏差）	128.3 (70.58)	125.5 (22.94)	131.3 (32.44)	130.7 (39.56)
中央値	118.5	127.0	133.5	133.5
最小値, 最大値	64, 212	96, 152	68, 194	64, 212
Day 5				
n	4	5	17	21
平均値（標準偏差）	800.0 (0.00)	800.0 (0.00)	800.0 (0.00)	800.0 (0.00)
中央値	800.0	800.0	800.0	800.0
最小値, 最大値	800, 800	800, 800	800, 800	800, 800
寛解導入療法完了時				
n	4	5	17	21
平均値（標準偏差）	123.5 (53.72)	159.6 (38.37)	154.5 (31.33)	148.6 (37.07)
中央値	124.0	148.0	162.0	162.0
最小値, 最大値	75, 171	123, 222	87, 210	75, 210
追跡期間終了時				
n	1	2	10	11
平均値（標準偏差）	179.0 (-)	140.0 (39.60)	137.2 (35.71)	141.0 (36.15)
中央値	179.0	140.0	136.5	142.0
最小値, 最大値	179, 179	112, 168	74, 193	74, 193

検出上限値以上の時には検出上限値（800 μg/dL）を表示

［5.3.5.2-2 Erratum 1 Table 1 を引用］

2.7.6.8.6 結論

再発又は難治性 AML の小児患者に NS-87 を投与後の PK、安全性及び忍容性の結果は、全体的に、成人を対象とした過去の臨床試験で得られた所見と一致していた。また、NS-87 の安全性及び忍容性は、他の AML に対する強力化学療法の安全性及び忍容性と一致した。本試験において、再発又は難治性 AML の小児患者における推奨用量は 100 units/m^2 と考えられた。

2.7.6.9 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）

2.7.6.9.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.9.1-1 に示す。

表 2.7.6.9.1-1 試験方法

試験の標題：A phase 1/2 study of CPX-351 (NSC#775341; IND#129443) alone followed by fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for children with relapsed acute myeloid leukemia (AML)
試験番号：AAML1421
試験実施施設：25 施設（米国 23 施設、カナダ 2 施設）
試験期間： 2016 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング開始日） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（主要評価完了日）
開発のフェーズ：第 I/II 相
公表論文： 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. [10)]
目的： 主目的： ・小児及び若年成人の再発又は難治性急性骨髄性白血病（AML）患者における、第 2 期（有効性評価期）での NS-87 の推奨用量（RP2D）及び NS-87 に関連する毒性を明らかにする。 ・小児の初回再発 AML 患者に、1 サイクル目に NS-87、2 サイクル目に FLAG［フルダラビン/シタラビン（AraC）/顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）］を投与した際の全寛解率［完全寛解（CR）＋血小板数の回復が不完全な CR（CRp）］を推定する。 副次目的： ・NS-87 を 1 サイクル投与した際の寛解率［CR＋CRp＋血球数の回復が不完全な CR（CRi）］を推定する。 ・小児及び若年成人の再発又は難治性 AML 患者における NS-87 投与後の薬物動態（PK）を測定する。
試験デザイン： オープンラベル、多施設、単群、非ランダム化
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 最大 56 例 有効性解析対象例数 37 例（用量探索期：6 例、有効性評価期：31 例） PK 解析対象例数 28 例（用量探索期：6 例、有効性評価期：22 例） 安全性解析対象例数 38 例（用量探索期：6 例、有効性評価期：32 例） 被験者数の設定根拠： 評価可能例数を最大 50 例（用量探索期 12 例、有効性評価期 38 例）とし、10%の被験者が評価不能となることを考慮し、最大登録例数を 56 例とした。 用量探索期の評価例数は最低 6 例、最大 12 例と計画していたが、試験開始後、用量レベル 1 の被験者 6 例において、RP2D が Day 1、3、5 に 135 units/m^2 投与と決定されたため、更なる被験者（追加の 6 例）の登録は行われなかった。

有効性評価期では、評価可能例数として 38 例が必要とされたが、用量探索期に組み入れられた 6 例が全例、有効性評価期の効果判定基準を満たしたため、当該 6 例は有効性解析対象と判断され、有効性評価期の評価例数としてカウントされた。その結果、有効性評価期の被験者が 32 例登録された時点で、必要な有効性評価例数である 38 例に到達したため、更なる被験者（6 例）の登録は行われなかった。

診断及び主要な組み入れ基準：

【選択基準】

以下の基準を満たす患者を適格とした。

(1) 登録時に 1 歳以上 21 歳以下

(2) 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%（M2/M3 を満たす骨髄所見）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）

(3) 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

・治療関連 AML：二次性 AML の治療歴がないこと

(4) 有効性評価期の疾患状態

・再発例：初回骨髄再発例であり、再寛解導入療法を受けていないこと

(5) 中枢神経系（CNS）疾患患者は CNS1 又は CNS2 のみの状態であり、CNS 白血病を示唆する臨床徴候又は神経学的症状がないこと

(6) ECOG の Performance status（PS）は 0～2（16 歳超では Karnofsky、16 歳以下では Lansky）

(7) 前治療は以下の制限とし、組み入れ前に前治療による急性毒性が全て Grade 2 以下に回復していること

・登録前に骨髄抑制化学療法の完了から 3 週間以上経過していること（ヒドロキシウレアは NS-87 投与開始 24 時間前まで継続可能）

・ステロイド、レチノイドなどの生物学的製剤（抗腫瘍剤）は 7 日前までに終了していること（モノクローナル抗体など、投与終了後 7 日を超えて有害事象が発現することが判明している薬剤の場合、当該急性有害事象が発現すると考えられる期間を経過していること）

・局所症状緩和目的の放射線療法は登録前に 2 週間以上、頭蓋脊髄照射の治療歴を有する又は骨盤 50%以上の照射時は 6 ヵ月以上、その他の骨髄照射は 6 週間以上経過していること

・HSCT 実施患者では移植片対宿主病の活動性エビデンスが 4 週間以上認められないこと。同種 HSCT は移植後 3 ヵ月以上経過していること。自家又は同種 HSCT 歴は 1 回まで。全身免疫抑制療法は登録前に 2 週間以上経過していること

・髄腔内細胞毒性療法のうち、AraC、メトトレキサート及び/又はヒドロコルチゾンは待機期間を必要としない（AraC リポソーム製剤では 14 日以上経過していること）

・成長因子は NS-87 投与開始前に 7 日以上、ペグフィルグラスチムは 14 日以上経過していること

(8) 併用薬は以下の制限とする

・試験中の他の癌化学療法又は免疫調節剤の使用は禁止

・コルチコステロイド療法は禁止（ただし、アナフィラキシー反応、シタラビン症候群の症状、NS-87 に関連すると思われる発疹、副腎機能低下症の疑い又は疼痛管理で 3 日以内での使用は許容）

・ペグフィルグラスチムの使用は禁止（フィルグラスチムは 1 サイクル中のみ医師の判断で使用を許容）

・試験中のデクスラゾキサンの使用は禁止

(9) 臓器機能が以下を満たすこと

・腎機能：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 ≧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

・肝機能：直接ビリルビン＜1.5×年齢/施設ごとの基準値上限（ULN）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（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）
・心機能：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%、Bazett 補正 QT（QTcB）間隔＜500 msec
・CNS 機能：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、中枢神経系毒性≦Grade 2 であること

(10) HIV 既往歴を有する患者は以下の全ての条件を満たすこと
・HIV 合併症の既往なし（CD4 陽性細胞数＜200 cells/mm^3 を除く）
・骨髄抑制などの毒性が重複する抗レトロウイルス療法なし
・再発 AML の診断前 CD4 陽性細胞数＞500 cells/mm^3
・HIV ウイルス量＜検出限界
・高活性抗レトロウイルス療法抵抗性 HIV の既往なし

【除外基準】
以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。
(1) ダウノルビシン（DNR）換算量＞450 mg/m^2 を投与されている患者［DNR 換算量は、心毒性乗数（ドキソルビシン：1、ミトキサントロン：3、イダルビシン：3、エピルビシン：0.5）を用いて換算］
(2) 他の治験薬を投与中の患者
(3) 左室収縮機能不全の治療薬投与中の患者
(4) 急性前骨髄球性白血病、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、ウィルソン病及びその他の銅代謝障害、若年性骨髄単球性白血病の診断を受けた患者
(5) 活動性でコントロール不良の感染症を有する患者
(6) 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
(7) DNR 及び/又は AraC に対するアレルギー歴のある患者
(8) 妊婦又は授乳中の女性は不適格とした。生殖能力を有する患者で試験期間中及び化学療法の最終投与 6 ヵ月後まで効果的な避妊法を用いることに同意しなかった患者

治験薬：
NS-87：1 バイアル中に NS-87 を 100 units（AraC 100 mg、DNR 44 mg）含有する注射用凍結乾燥製剤
＜FLAG 療法＞
フルダラビン：リン酸フルダラビン注射液（凍結乾燥粉末又は溶液）
AraC：注射用シタラビン（凍結乾燥粉末又は溶液）
G-CSF：フィルグラスチム注射液（水溶液）
＜AraC 髄腔内投与＞
AraC：注射用シタラビン（凍結乾燥粉末又は溶液）

用法・用量：
＜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 回髄腔内投与した。
投与時期
1 回目：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：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

＜1 サイクル目：NS-87 静注＞
用量探索期：

修正 Rolling 6 デザインを用い、1 サイクル目は NS-87 135 units/m^2 を Day 1、3、5 に 1 日 1 回 90 分かけて点滴静注し、忍容性が認められないときは 100 units/m^2 に漸減することとした。135 units/m^2 を投与した 6 例中、用量制限毒性（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：
用量探索期で決定した RP2D（NS-87 135 units/m^2）を Day 1、3、5 に 1 日 1 回点滴静注した。

＜2 サイクル目：FLAG 療法＞
用量探索期及び有効性評価期のいずれも、以下を投与した。
G-CSF：Day 1～5 のフルダラビン投与の 1 時間前に 5 μg/kg を静脈内又は皮下投与した。投与は Day 15 に再開し、好中球絶対数（ANC）≧500/μL になるまで継続した。
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した。
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した。

治療期間：
用量探索期の予定期間は 12 ヵ月、有効性評価期の予定期間は 11 ヵ月
追跡期間は、登録日から最長 5 年

前治療及び併用療法：
前治療及び併用療法の禁止や制限については選択基準を参照
併用可能療法：
・臨床上必要に応じて支持療法は実施可能
・制吐薬の投与を推奨
・腫瘍崩壊症候群のモニタリング及び予防的又は早期介入を推奨
・ANC＜200/μL の時は、抗真菌薬を ANC≧200/μL に回復するまで投与
・疼痛に対する静注麻薬による治療を推奨

評価項目：
有効性：
改訂 AML International Working Group criteria に基づく以下の判定基準にて、各サイクル後に治療効果を判定した。主要評価項目の全寛解率は CR＋CRp を評価可能な登録例数で除した値とした。
＜治療効果の判定基準＞
CR：骨髄芽球＜5%、末梢血芽球なし、髄外性白血病なし、
ANC≧1000/μL、血小板数≧10×10^4/μL
CRp：骨髄芽球＜5%、末梢血芽球なし、髄外性白血病なし、
ANC≧1000/μL、血小板輸血非依存（1 週間輸血不要）
CRi：骨髄芽球＜5%、末梢血芽球なし、髄外性白血病なし、
ANC＜1000/μL 又は血小板数＜10×10^4/μL、血小板輸血非依存（1 週間輸血不要）
また、探索的に全生存期間（OS）を評価した。

薬物動態：
用量探索期：
1 サイクルの Day 5 の投与前、点滴開始後 45 分、90 分、2、5、8, 12、24 時間（Day 6）、72 時間（Day 8）、120 時間（Day 10）後に採血し、AraC、DNR 濃度の PK パラメータを算出
有効性評価期：
PK 測定は任意とした。1 サイクルの Day 1 の点滴開始 2 時間後、Day 5 の投与前、点滴開始 2 及び 6 時間後（±2 時間）、72 時間（Day 8）後（±24 時間）に採血し、AraC、DNR 濃度の PK パラメータを算出

安全性：

有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象、DLT、臨床検査、バイタルサイン、心機能測定［心電図、心エコー又は Multiple-gated acquisition scan（MUGA スキャン）］

＜DLT の定義＞

非血液学的 DLT は、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）とした。

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 は、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とした。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。

統計手法：

(1) 解析対象集団

有効性解析対象集団：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

PK 解析対象集団：NS-87 を 1 回以上投与され、評価可能な血漿中濃度が 1 つ以上ある被験者

PK 評価可能集団：PK 解析対象集団のうち、主要な PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}48hr}$、AUC_{tau}、総クリアランス、$t_{1/2}$）が算出できる被験者

安全性解析対象集団：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

(2) 有効性

有効性の主要評価項目は、1 サイクル目に NS-87、2 サイクル目に 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。

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。

探索的評価項目の 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。

(3) 薬物動態

個々の血漿中濃度を被験者ごとに一覧にし、記述統計量を用いて、試験コホート別、日別、時点別に要約した。PK 解析対象集団の血漿中濃度は、集中的サンプリング計画とスパースサンプリング計画の両方を有する被験者を含めて要約した。

上記の記述統計量を用いて、個々の血漿中 PK パラメータを被験者ごとに示し、試験コホートごとに要約した。PK 評価可能解析対象集団については、PK パラメータの要約を提示し、集中的な PK サンプリングを受けた被験者のみを対象とした。

(4) 安全性

有害事象は、治療開始以降、最終報告期間終了日から 30 日後まで収集した。

MedDRA version 21.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類した。また、重症度（NCI の CTCAE ver4.0 の Grade）別、及び NS-87 との因果関係別に要約した。

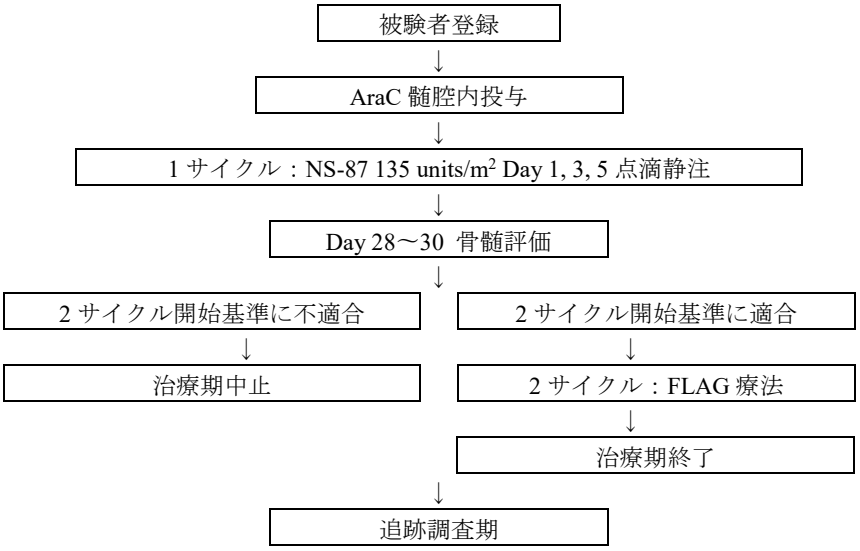


図 2.7.6.9.1-1 用量探索期及び有効性評価期の試験デザイン図

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］

2.7.6.9.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9.2-1 に示す。

用量探索期には 6 例が組み入れられ、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。

有効性評価期には 32 例が組み入れられ、うち 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。

登録された 38 例全例に AraC の髄腔内投与及び NS-87 の静脈内投与が行われ、全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 例を有効性解析対象集団とした。PK 解析対象集団は、28 例（用量探索期 6 例、有効性評価期 22 例）であった。

表 2.7.6.9.2-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	用量探索期 (N=6) n (%)	有効性評価期 (N=32) n (%)	全体 (N=38) n (%)
投与例数	6 (100)	32 (100)	38 (100)
試験完了例	4 (66.7)	21 (65.6)	25 (65.8)
試験中止例	2 (33.3)	11 (34.4)	13 (34.2)
治療不成功	1 (16.7)	2 (6.3)	3 (7.9)
医師判断	1 (16.7)	9 (28.1)	10 (26.3)

［5.3.5.2-3 Table 14.1.1 を引用］

2.7.6.9.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団における人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.9.3-1 及び表 2.7.6.9.3-2 に示す。

用量探索期及び有効性評価期をあわせた 38 例について、多くは白人（68.4%）であり、男性 47.4%、女性 52.6%、年齢の中央値は 11 歳（範囲：1～21 歳）で、44.7%が 2～12 歳未満であった。被験者の多く（78.9%）は ECOG の PS が 0 であった。

表 2.7.6.9.3-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	用量探索期 (N=6)	有効性評価期 (N=32)	全体 (N=38)
性別 n (%)			
男性	3 (50.0)	15 (46.9)	18 (47.4)
女性	3 (50.0)	17 (53.1)	20 (52.6)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	13.8 (5.91)	10.0 (6.41)	10.6 (6.42)
中央値	14.5	10.5	11.0
最小値, 最大値	7, 21	1, 21	1, 21
≧1～＜2 歳 n (%)	0	3 (9.4)	3 (7.9)
≧2～＜12 歳 n (%)	3 (50.0)	14 (43.8)	17 (44.7)
≧12～＜18 歳 n (%)	0	10 (31.3)	10 (26.3)
≧18～≦21 歳 n (%)	3 (50.0)	5 (15.6)	8 (21.1)
人種 n (%)			
アジア人	0	2 (6.3)	2 (5.3)
黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (33.3)	2 (6.3)	4 (10.5)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民	0	1 (3.1)	1 (2.6)
白人	4 (66.7)	22 (68.8)	26 (68.4)
その他	0	1 (3.1)	1 (2.6)
不明	0	4 (12.5)	4 (10.5)

［5.3.5.2-3 Table 3 を引用］

表 2.7.6.9.3-2 ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団）

	用量探索期 (N=6)	有効性評価期 (N=32)	全体 (N=38)
体重 (kg)			
平均値（標準偏差）	62.17 (43.195)	47.63 (36.884)	49.93 (37.694)
中央値	53.30	33.25	41.85
最小値, 最大値	23.6, 145.3	9.4, 169.0	9.4, 169.0
体表面積（m^2）			
平均値（標準偏差）	1.602 (0.648)	1.234 (0.574)	1.292 (0.592)
中央値	1.525	1.125	1.150
最小値, 最大値	0.90, 2.75	0.45, 2.23	0.45, 2.75
ECOG Performance Status n (%)			
0	3 (50.0)	27 (84.4)	30 (78.9)
1	3 (50.0)	4 (12.5)	7 (18.4)
2	0	1 (3.1)	1 (2.6)
AML WHO 疾患分類 n (%)			
AML with t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	1 (16.7)	4 (12.5)	5 (13.2)
AML with inv(16) (p13.1q22) or t(16;16) (p13.1;q22); CBFB-MYH11	0	1 (3.1)	1 (2.6)
AML with t(9;11) (p22;q23); MLLT3-MLL	0	1 (3.1)	1 (2.6)
Provisional entity: AML with mutated NPM1	0	2 (6.3)	2 (5.3)
Provisional entity: AML with mutated CEBPA	2 (33.3)	0	2 (5.3)
AML with myelodysplasia-related changes	0	2 (6.3)	2 (5.3)
AML with maturation	0	1 (3.1)	1 (2.6)
Acute myelomonocytic leukemia	0	4 (12.5)	4 (10.5)
Acute monoblastic / monocytic leukemia	1 (16.7)	4 (12.5)	5 (13.2)
Erythroleukemia, erythroid / myeloid	0	1 (3.1)	1 (2.6)
AML, other or unclassifiable	2 (33.3)	12 (37.5)	14 (36.8)
AML FAB 分類 n (%)			
M0	1 (16.7)	0	1 (2.6)
M1	1 (16.7)	0	1 (2.6)
M2	0	5 (15.6)	5 (13.2)
M3	0	0	0
M4	0	2 (6.3)	2 (5.3)
M5	0	6 (18.8)	6 (15.8)
M6	0	2 (6.3)	2 (5.3)
M7	0	1 (3.1)	1 (2.6)
分類不能	4 (66.7)	16 (50.0)	20 (52.6)
アントラサイクリン系薬剤累積曝露量(mg/m^2)			
平均値（標準偏差）	345.00 (120.524)	344.42 (93.610)	344.51 (96.461)
中央値	369.00	325.75	325.75
最小値, 最大値	150.0, 444.0	105.0, 444.0	105.0, 444.0
骨髄芽球割合(%)			
平均値（標準偏差）	57.253 (28.176)	55.119 (27.198)	55.456 (26.976)
中央値	58.760	60.500	60.500
最小値, 最大値	19.00, 91.00	5.00, 98.00	5.00, 98.00

［5.3.5.2-3 Table 4 を引用］

2.7.6.9.4 薬物動態及び有効性

2.7.6.9.4.1 有効性

（1） 寛解率

有効性解析対象 37 例に対して NS-87（1 サイクル）を投与後、FLAG 療法（2 サイクル）を実施したときの寛解率を表 2.7.6.9.4.1-1 に、Responder（CR+CRp+CRi 到達例）の細胞遺伝学的分類を表 2.7.6.9.4.1-2 に示す。

寛解率は CR 54.1%（20/37 例）、CRp 13.5%（5/37 例）であり、全寛解率（CR+CRp）は 67.6%（25/37 例）であった。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。

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 33.3%（10/30 例）は Other、20.0%（6/30 例）は inv(16); t(8;21)の染色体異常を有する被験者であった。

表 2.7.6.9.4.1-1 1 サイクル＋2 サイクルの寛解率（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])
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)	－	－	－
全寛解率（CR＋CRp）	25 (67.6)	0.68 (0.53, 0.78)	< 0.001	0.68 (0.56, 0.76)
最良寛解率（CR＋CRp＋CRi）	30 (81.1)	0.81 (0.67, 0.89)	< 0.001	0.81 (0.70, 0.87)
最良寛解のタイミング別				
1 サイクル	21 (56.8)	－	－	－
2 サイクル	9 (24.3)	－	－	－

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］

表 2.7.6.9.4.1-2 Responder の細胞遺伝学的分類（有効性解析対象集団）

	全体 (N=30) n(%)
正常	4 (13.3)
inv(16)/t(16;16)	2 (6.7)
t(8;21)	4 (13.3)
inv(16); t(8;21)	6 (20.0)
monosomy 7	2 (6.7)
11q23	4 (13.3)
3q	3 (10.0)
3q and 13q	1 (3.3)
isolated trisomy	2 (6.7)
Del(7q)	3 (10.0)
+ 8	2 (6.7)
other	10 (33.3)
unknown	6 (20.0)

［5.3.5.2-3 Table 9 を引用］

（2） 1サイクル後の寛解率（副次目的）

サイクル別の寛解率を表 2.7.6.9.4.1-3 に示す。

1 サイクル後の最良寛解率（CR+CRp+CRi）は 75.7%（28/37 例）で、Jung and Kim 法を用いて推定した 1 サイクル後の最良寛解率（CR+CRp+CRi）は 76%で、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。

表 2.7.6.9.4.1-3 サイクル別の寛解率（有効性解析対象集団）

	1 サイクル (N=37)	2 サイクル (N=27)
CR n (%)	14 (37.8)	13 (48.1)
CRp n (%)	2 (5.4)	7 (25.9)
CRi n (%)	12 (32.4)	2 (7.4)
CR+ CRp+CRi n (%)[a]	28 (75.7)	NC
1 サイクル後の CR+ CRp+CRi の推定寛解率[b]	0.76	NC
90%信頼区間[c]	0.61, 0.85	NC
P 値[c]	<0.001	NC

NC：算出せず
a：全ての寛解を含む
b：Jung and Kim の方法を用いて推定
c：Koyama and Chen のアプローチを用いて算出

［5.3.5.2-3 Table 8 を引用］

（3） 全生存期間（OS）（探索的解析）

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。（表 2.7.6.9.4.1-4）。Responder（CR、CRp 又は CRi に到達した被験者）23 例（62.2%）における OS 中央値は 32.5 ヵ月、Non-responder（到達しなかった被験者）3 例（8.1%）における OS 中央値は 10.1 ヵ月と推定された。

表 2.7.6.9.4.1-4 全生存期間の要約（有効性解析対象集団）

	用量探索期 (N=6)	有効性評価期 (N=31)	全体 (N=37)
Responders（CR＋CRp＋CRi）			
生存 n (%)	4 (66.7)	19 (61.3)	23 (62.2)
生存期間中央値（ヵ月）[a]	―	―	32.5
Non-Responders			
生存 n (%)	0	3 (9.7)	3 (8.1)
生存期間中央値（ヵ月）[a]	1.6	10.1	10.1
全被験者			
生存 n (%)	4 (66.7)	22 (71.0)	26 (70.3)
生存期間中央値（ヵ月）[a]	32.5	17.2	32.5

a：Kaplan-Meier 法を用いて中央値を算出
生存期間（ヵ月）は（追跡期間終了日－投与開始日+1）をヵ月に換算
Responder は最良寛解が CR、CRp、CRi の被験者、Non-Responder はそれ以外とした。

［5.3.5.2-3 Table 10 を引用］

2.7.6.9.4.2 薬物動態

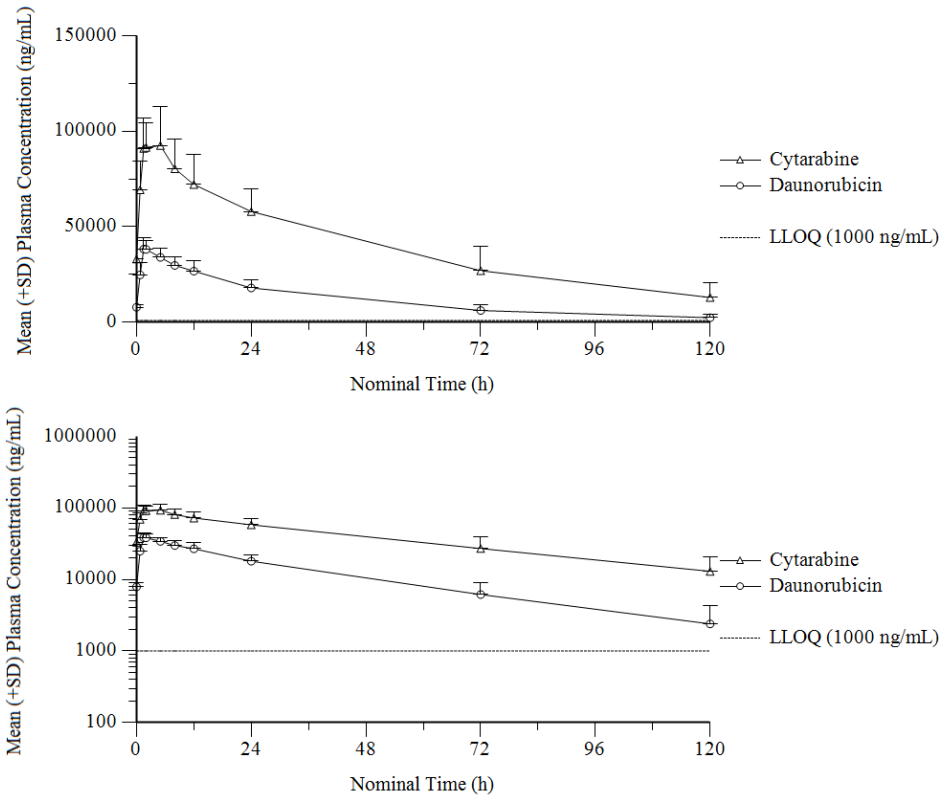
用量探索期及び有効性評価期のDay 5におけるAraC及びDNRの血漿中濃度推移を図2.7.6.9.4.2-1に示す。

用量探索期のDay 5において、C_{max}はAraCでは投与5時間後、DNRでは投与2時間後に観察され、いずれも投与120時間後まで測定可能であった（図2.7.6.9.4.2-1）。また、用量探索期のDay 5に135 units/m^{2}投与を投与した後の血漿中濃度推移は、同じ用量を投与した有効性評価期のDay 5の推移と類似していた。

用量探索期では、投与開始72時間後までのAraC：DNR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（CV%）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。これらの観察所見は、用量探索期、AraCとDNRのリポソーム製剤を投与した前臨床試験[11]及び海外第I臨床試験（CLTR0305-101）[1]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。

用量探索期(Linear and Semi-Log Scales)



有効性評価期(Linear and Semi-Log Scales)

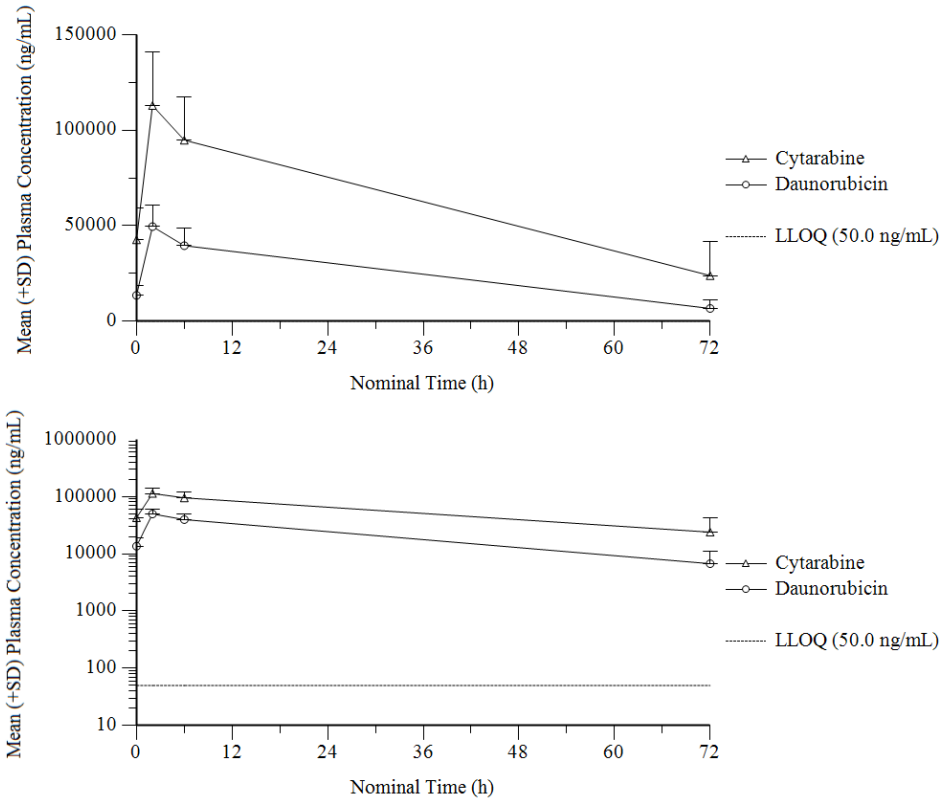


図 2.7.6.9.4.2-1 用量探索期及び有効性評価期の Day 5 に NS-87 135 units/m^2 静脈内投与した時の AraC 及び DNR の血漿中濃度推移

［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 2.7.6.9.4.2-1 に、血漿中 AraC：DNR の幾何平均モル比［各採血時間点と各採血時間点における血漿中 AraC：DNR のモル（物質量）比から算出した AUC の幾何平均値］を表 2.7.6.9.4.2-2 に示す。

用量探索期の NS-87 135 units/m^2 投与後の AraC 及び DNR の $AUC_{0\text{-}48\,hr}$ 及び AUC_{last} は、成人患者を対象とした海外第 I 臨床試験（CLTR0305-101）[1)]で 134 units/m^2 投与後の $AUC_{0\text{-}48hr}$ 及び AUC_{last} と同程度であった。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。

用量探索期における、幾何平均モル比は $AUC_{0\text{-}48hr}$ で 6.50、AUC_{last} で 7.44 であった。モル AUC 比は期待された 5：1（AraC：DNR）よりもわずかに高かった。

表 2.7.6.9.4.2-1 用量探索期における NS-87 投与後の AraC 及び DNR の薬物動態パラメータ

	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_{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)
Vss (mL)	4158 (41.5)	3828 (45.9)

幾何平均値（CV%）
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］

表 2.7.6.9.4.2-2 用量探索期における NS-87 投与後の血漿中 AraC 及び DNR の幾何平均モル比

	AraC (N=6) [a]	DNR (N=6) [a]
Molar Ratio $AUC_{0\text{-}48hr}$	6.50 (4.9)	NA
Molar Ratio AUC_{last}	7.44 (6.4)	NA

各採血時間点と各採血時間点における血漿中 AraC：DNR のモル（物質量）比から算出した AUC の幾何平均値（CV%）
NA= not applicable
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。

［5.3.5.2-3 Table 6 を引用］

2.7.6.9.5 安全性

2.7.6.9.5.1 治験薬の投与量

38 例中 37 例に NS-87 135 units/m^2 が 3 回投与され、有効性評価期の 1 例のみ 2 回投与であった。

全体の平均投与量（標準偏差）は、AraC で 500.1（242.04）mg、DNR で 220.1（106.50）mg であった。

表 2.7.6.9.5.1-1 NS-87 の曝露量（安全性解析対象集団）

	用量探索期 (N=6)	有効性評価期 (N=32)	全体 (N=38)
投与例数 n (%)	6 (100)	32 (100)	38 (100)
1 サイクル	6 (100)	32 (100)	38 (100)
2 サイクル	0	0	0
AraC 曝露量（mg）			
平均値（標準偏差）	583.3 (320.79)	484.5 (227.44)	500.1 (242.04)
中央値	553.5	432.0	451.5
最小値, 最大値	197, 1110	183, 843	183, 1110
DNR 曝露量（mg）			
平均値（標準偏差）	256.7 (141.15)	213.2 (100.08)	220.1 (106.50)
中央値	243.540	190.080	198.660
最小値, 最大値	86.68, 488.40	80.52, 370.92	80.52, 488.40
投与回数別例数 n (%)			
1 回	0	0	0
2 回	0	1 (3.1)	1 (2.6)
3 回	6 (100)	31 (96.9)	37 (97.4)

［5.3.5.2-3 Table 5 を引用］

2.7.6.9.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象は治療開始から最終報告期間終了 30 日後までに発現した事象又は NS-87 投与後に重症度が悪化した事象とした。

安全性解析対象集団における、有害事象発現率の要約を表 2.7.6.9.5.2-1 に示す。

NS-87 投与後の有害事象の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。全体の発現時期別では、NS-87 を投与した 1 サイクルの終了までに 34 例で有害事象が発現した。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。

Grade 3 以上の有害事象発現率は全体で 89.5%であり、Grade 5 の有害事象（死亡に至った有害事象）が 2 サイクル終了後の追跡期間中に 1 例認められた。重篤な有害事象発現率は全体で 55.3%であった。

表 2.7.6.9.5.2-1 有害事象発現率の要約

	全期間 [a]			発現時期別発現例数 [b]	
	用量探索期 (N=6) n (%)	有効性評価期 (N=32) n (%)	全体 (N=38) n (%)	1 サイクル終了まで	2 サイクル終了まで
有害事象	6 (100.0)	28 (87.5)	34 (89.5)	34	34
副作用	5 (83.3)	25 (78.1)	30 (78.9)	30	30
Grade 別の有害事象					
Grade 1	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	1	0
Grade 3	4 (66.7)	25 (78.1)	29 (76.3)	30	30
Grade 4	1 (16.7)	3 (9.4)	4 (10.5)	3	4
Grade 5（死亡に至った有害事象）	1 (16.7)	0	1 (2.6)	0	0
Grade 3 以上	6 (100.0)	28 (87.5)	34 (89.5)	33	34
重篤な有害事象	6 (100.0)	15 (46.9)	21 (55.3)	21	21
重篤な副作用	5 (83.3)	15 (46.9)	20 (52.6)	20	20

NS-87 に関連のある有害事象（副作用）は、possible、probable、definite と判定された有害事象とした。
Grade は CTCAE ver.4.0 を用い、Grade 1（軽度）、Grade 2（中等度）、Grade 3（高度又は医学的に問題があるが生命を脅かさない）、Grade 4（生命を脅かす）、Grade 5（死亡）とした。同一被験者で複数の Grade がある場合は、最大 Grade に集計した。
a：治療開始から最終報告期間終了 30 日後まで
b：1 サイクル終了まで又は 2 サイクル終了までの発現例数（追跡期間は含まない）。Grade 別は被験者ごとの最大 Grade にて集計した。

［5.3.5.2-3 Table 14.3.2 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

用量探索期及び有効性評価期の有害事象発現率を表 2.7.6.9.5.2-2 に示す。

全体において高頻度（10%以上）に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症及び斑状丘疹状皮疹が各 47.4%、心電図 QT 延長 28.9%、低カリウム血症 13.2%、皮膚感染 10.5%であった。これらの事象の多くは NS-87 が投与された 1 サイクルの終了までに発現した。

表 2.7.6.9.5.2-2 有害事象発現率及び発現時期別発現例数

MedDRA ver.21.0	全期間			発現時期別発現例数 [a]	
SOC PT	用量探索期 (N=6)	有効性評価期 (N=32)	全体 (N=38)	1 サイクル終了まで	2 サイクル終了まで
発現例数	6 (100.0)	28 (87.5)	34 (89.5)	34	34
感染症および寄生虫症	4 (66.7)	16 (50.0)	20 (52.6)	18	20
皮膚感染	1 (16.7)	3 (9.4)	4 (10.5)	4	4
敗血症	1 (16.7)	2 (6.3)	3 (7.9)	1	3
医療機器関連感染	0	2 (6.3)	2 (5.3)	1	2
肺感染	0	2 (6.3)	2 (5.3)	2	2
粘膜感染	0	2 (6.3)	2 (5.3)	2	2
上気道感染	0	2 (6.3)	2 (5.3)	2	2
肛門直腸感染	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1	1
大腸菌感染	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1	1
敗血症性ショック	1 (16.7)	0	1 (2.6)	0	1
ブドウ球菌感染	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1	1
菌血症	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
感染性腸炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
感染性小腸結腸炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
毛包炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
腎感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
肺炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
軟部組織感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1

表 2.7.6.9.5.2-2 有害事象発現率及び発現時期別発現例数（続き）

MedDRA ver.21.0	全期間			発現時期別発現例数 [a]	
SOC	用量探索期	有効性評価期	全体	1 サイクル	2 サイクル
PT	(N=6)	(N=32)	(N=38)	終了まで	終了まで
尿路感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1
血液およびリンパ系障害	3 (50.0)	16 (50.0)	19 (50.0)	18	19
発熱性好中球減少症	3 (50.0)	15 (46.9)	18 (47.4)	17	18
貧血	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
臨床検査	2 (33.3)	16 (50.0)	18 (47.4)	15	17
心電図 QT 延長	2 (33.3)	9 (28.1)	11 (28.9)	7	10
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (9.4)	3 (7.9)	3	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (6.3)	2 (5.3)	2	2
駆出率減少	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (5.3)	1	2
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (6.3)	2 (5.3)	2	2
レンサ球菌検査陽性	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1	1
血中ビリルビン増加	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
リンパ球数減少	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
血小板数減少	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
白血球数減少	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	17 (53.1)	18 (47.4)	18	18
斑状丘疹状皮疹	1 (16.7)	17 (53.1)	18 (47.4)	18	18
代謝および栄養障害	2 (33.3)	7 (21.9)	9 (23.7)	6	9
低カリウム血症	2 (33.3)	3 (9.4)	5 (13.2)	3	5
高血糖	0	3 (9.4)	3 (7.9)	2	3
食欲減退	0	2 (6.3)	2 (5.3)	2	2
胃腸障害	1 (16.7)	4 (12.5)	5 (13.2)	5	5
大腸炎	0	2 (6.3)	2 (5.3)	2	2
嚥下障害	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1	1
肛門周囲痛	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
口内炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	4 (12.5)	5 (13.2)	5	5
鼻出血	0	2 (6.3)	2 (5.3)	2	2
低酸素症	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1	1
気胸	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
上気道性喘鳴	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
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)	3	3
発熱	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (5.3)	2	2
死亡	1 (16.7)	0	1 (2.6)	0	0
気腫	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
神経系障害	1 (16.7)	2 (6.3)	3 (7.9)	3	3
不全片麻痺	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1	1
頭痛	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
失神	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
血管障害	0	2 (6.3)	2 (5.3)	2	2
低血圧	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
血栓症	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
心臓障害	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	0
心室性不整脈	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1
頻尿	0	1 (3.1)	1 (2.6)	1	1

a：同じ有害事象を複数回発現した場合は、最初に発現した時期で集計した。「心電図 QT 延長」1 例、「死亡」1 例、「心室性不整脈」1 例は追跡期間中に発現した。

［5.3.5.2-3 Table 14.3.3、Listing 16.3.1.1 を改変］

用量探索期及び有効性評価期の副作用発現率を表 2.7.6.9.5.2-3 に示す。

全体において 10%以上に発現した副作用は、発熱性好中球減少症 44.7%、斑状丘疹状皮疹 42.1%、皮膚感染 10.5%であった。

表 2.7.6.9.5.2-3 副作用発現率

MedDRA ver.21.0 SOC PT	用量探索期 (N=6)	有効性評価期 (N=32)	全体 (N=38)
発現例数	5 (83.3)	25 (78.1)	30 (78.9)
血液およびリンパ系障害	3 (50.0)	15 (46.9)	18 (47.4)
発熱性好中球減少症	3 (50.0)	14 (43.8)	17 (44.7)
貧血	0	1 (3.1)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	0	16 (50.0)	16 (42.1)
斑状丘疹状皮疹	0	16 (50.0)	16 (42.1)
感染症および寄生虫症	4 (66.7)	9 (28.1)	13 (34.2)
皮膚感染	1 (16.7)	3 (9.4)	4 (10.5)
肺感染	0	2 (6.3)	2 (5.3)
肛門直腸感染	1 (16.7)	0	1 (2.6)
大腸菌感染	1 (16.7)	0	1 (2.6)
敗血症	1 (16.7)	0	1 (2.6)
ブドウ球菌感染	1 (16.7)	0	1 (2.6)
菌血症	0	1 (3.1)	1 (2.6)
医療機器関連感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)
感染性小腸結腸炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)
毛包炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)
粘膜感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)
軟部組織感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)
上気道感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)
臨床検査	2 (33.3)	6 (18.8)	8 (21.1)
心電図 QT 延長	0	3 (9.4)	3 (7.9)
駆出率減少	1 (16.7)	0	1 (2.6)
レンサ球菌検査陽性	1 (16.7)	0	1 (2.6)
血中ビリルビン増加	0	1 (3.1)	1 (2.6)
リンパ球数減少	0	1 (3.1)	1 (2.6)
血小板数減少	0	1 (3.1)	1 (2.6)
白血球数減少	0	1 (3.1)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	0	4 (12.5)	4 (10.5)
低カリウム血症	0	3 (9.4)	3 (7.9)
食欲減退	0	1 (3.1)	1 (2.6)
高血糖	0	1 (3.1)	1 (2.6)
胃腸障害	0	3 (9.4)	3 (7.9)
大腸炎	0	2 (6.3)	2 (5.3)
口内炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (6.3)	2 (5.3)
気腫	0	1 (3.1)	1 (2.6)
発熱	0	1 (3.1)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (6.3)	2 (5.3)
鼻出血	0	1 (3.1)	1 (2.6)
上気道性喘鳴	0	1 (3.1)	1 (2.6)
神経系障害	0	1 (3.1)	1 (2.6)
頭痛	0	1 (3.1)	1 (2.6)
腎および尿路障害	0	1 (3.1)	1 (2.6)
頻尿	0	1 (3.1)	1 (2.6)
血管障害	0	1 (3.1)	1 (2.6)
血栓症	0	1 (3.1)	1 (2.6)

［5.3.5.2-3 Table 14.3.6 を引用］

全体で発現した Grade 3 以上の有害事象を Grade 別に表 2.7.6.9.5.2-4 に示す。

発現したほとんどの有害事象が Grade 3 であり、10%以上に発現した Grade 3 の有害事象は、発熱性好中球減少症 44.7%、斑状丘疹状皮疹 42.1%、低カリウム血症 13.2%であった。Grade 4 の有害事象は 4 例（敗血症性ショック、発熱性好中球減少症、血小板数減少、リンパ球数減少・白血球数減少が各 1 例 2.6%）、Grade 5 は死亡 1 例 2.6%であった。

表 2.7.6.9.5.2-4 Grade 3 以上の有害事象発現率

MedDRA ver.21.0	全体(N=38)		
SOC PT	Grade 3	Grade 4	Grade 5
発現例数	29 (76.3)	4 (10.5)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	18 (47.4)	1 (2.6)	0
皮膚感染	3 (7.9)	0	0
敗血症	3 (7.9)	0	0
医療機器関連感染	2 (5.3)	0	0
粘膜感染	2 (5.3)	0	0
上気道感染	2 (5.3)	0	0
肺感染	1 (2.6)	0	0
肛門直腸感染	1 (2.6)	0	0
菌血症	1 (2.6)	0	0
感染性腸炎	1 (2.6)	0	0
感染性小腸結腸炎	1 (2.6)	0	0
大腸菌感染	1 (2.6)	0	0
腎感染	1 (2.6)	0	0
肺炎	1 (2.6)	0	0
軟部組織感染	1 (2.6)	0	0
ブドウ球菌感染	1 (2.6)	0	0
尿路感染	1 (2.6)	0	0
敗血症性ショック	0	1 (2.6)	0
血液およびリンパ系障害	18 (47.4)	1 (2.6)	0
発熱性好中球減少症	17 (44.7)	1 (2.6)	0
貧血	1 (2.6)	0	0
臨床検査	7 (18.4)	2 (5.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.9)	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
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.3)	0	0
駆出率減少	1 (2.6)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.6)	0	0
レンサ球菌検査陽性	1 (2.6)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (2.6)	0
血小板数減少	0	1 (2.6)	0
白血球数減少	0	1 (2.6)	0
皮膚および皮下組織障害	16 (42.1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	16 (42.1)	0	0
代謝および栄養障害	9 (23.7)	0	0
低カリウム血症	5 (13.2)	0	0
高血糖	3 (7.9)	0	0
食欲減退	2 (5.3)	0	0
胃腸障害	4 (10.5)	0	0
大腸炎	2 (5.3)	0	0
肛門周囲痛	1 (2.6)	0	0
口内炎	1 (2.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (10.5)	0	0
鼻出血	1 (2.6)	0	0
低酸素症	1 (2.6)	0	0

表 2.7.6.9.5.2-4 Grade 3 以上の有害事象発現率（続き）

MedDRA ver.21.0	全体(N=38)		
SOC PT	Grade 3	Grade 4	Grade 5
気胸	1 (2.6)	0	0
上気道性喘鳴	1 (2.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.3)	0	1 (2.6)
発熱	2 (5.3)	0	0
死亡	0	0	1 (2.6)
神経系障害	3 (7.9)	0	0
頭痛	1 (2.6)	0	0
不全片麻痺	1 (2.6)	0	0
失神	1 (2.6)	0	0
血管障害	1 (2.6)	0	0
低血圧	1 (2.6)	0	0

［5.3.5.2-3 Table 14.3.8 を引用］

2.7.6.9.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

追跡期間中の死亡の一覧は 5.3.5.2-3 Listing 16.3.2、重篤な有害事象一覧は Listing 16.3.1.2 に、それぞれの症例ごとの叙述は 5.3.5.2-3 Section 16.4 に示す。

（1） 死亡

治療期間中の死亡は認められなかった。追跡期間中に 12 例が死亡した（5.3.5.2-3 Table 15）。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。そのうち死亡に至った有害事象（Grade 5 の有害事象）として収集された 1 例について、表 2.7.6.9.5.3-1 に示す。

表 2.7.6.9.5.3-1 死亡に至った有害事象一覧

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/J 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） 重篤な有害事象

重篤な有害事象及び重篤な副作用を表 2.7.6.9.5.3-2 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、10%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%であった。重篤な副作用発現率は 52.6%（20/38 例）で、5%以上に発現した重篤な副作用は、発熱性好中球減少症 28.9%、斑状丘疹状皮疹 15.8%、肺感染、大腸炎が各 5.3%であった。

表 2.7.6.9.5.3-2 重篤な有害事象発現率

MedDRA ver.21.0	有害事象			副作用		
SOC	用量探索期	有効性評価	全体	用量探索期	有効性評価	全体
PT	(N=6)	期(N=32)	(N=38)	(N=6)	期(N=32)	(N=38)
発現例数	6 (100)	15 (46.9)	21 (55.3)	5 (83.3)	15 (46.9)	20 (52.6)
血液およびリンパ系障害	2 (33.3)	9 (28.1)	11 (28.9)	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)	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)	4 (66.7)	5 (15.6)	9 (23.7)
肺感染	0	2 (6.3)	2 (5.3)	0	2 (6.3)	2 (5.3)
肛門直腸感染	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1 (16.7)	0	1 (2.6)
菌血症	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
医療機器関連感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
感染性腸炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	0	0
大腸菌感染	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1 (16.7)	0	1 (2.6)
毛包炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
腎感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	0	0
敗血症	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1 (16.7)	0	1 (2.6)
敗血症性ショック	1 (16.7)	0	1 (2.6)	0	0	0
皮膚感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
軟部組織感染	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
ブドウ球菌感染	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1 (16.7)	0	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	0	6 (18.8)	6 (15.8)	0	6 (18.8)	6 (15.8)
斑状丘疹状皮疹	0	6 (18.8)	6 (15.8)	0	6 (18.8)	6 (15.8)
胃腸障害	1 (16.7)	3 (9.4)	4 (10.5)	0	3 (9.4)	3 (7.9)
大腸炎	0	2 (6.3)	2 (5.3)	0	2 (6.3)	2 (5.3)
嚥下障害	1 (16.7)	0	1 (2.6)	0	0	0
口内炎	0	1 (3.1)	1 (2.6)	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)	0	2 (6.3)	2 (5.3)
発熱	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (5.3)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
死亡	1 (16.7)	0	1 (2.6)	0	0	0
気腫	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
臨床検査	2 (33.3)	2 (6.3)	4 (10.5)	2 (33.3)	2 (6.3)	4 (10.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
駆出率減少	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1 (16.7)	0	1 (2.6)
リンパ球数減少	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
レンサ球菌検査陽性	1 (16.7)	0	1 (2.6)	1 (16.7)	0	1 (2.6)
白血球数減少	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	0	3 (9.4)	3 (7.9)	0	2 (6.3)	2 (5.3)
高血糖	0	2 (6.3)	2 (5.3)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
食欲減退	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
神経系障害	1 (16.7)	2 (6.3)	3 (7.9)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
頭痛	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
不全片麻痺	1 (16.7)	0	1 (2.6)	0	0	0
失神	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (5.3)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
低酸素症	1 (16.7)	0	1 (2.6)	0	0	0
上気道性喘鳴	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
腎および尿路障害	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)
頻尿	0	1 (3.1)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (2.6)

［5.3.5.2-3 Table 14.3.4、Table 14.3.7 を改変］

表 2.7.6.9.5.3-3 重篤な有害事象一覧

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	NS-87 との因果関係
用量探索期	[redacted]	女	[redacted]	1 サイクル	大腸菌感染	23	3	重篤	probable
	[redacted]	男	1[redacted]	1 サイクル	発熱性好中球減少症	7	3	重篤	probable
					敗血症	19	3	重篤	probable
	[redacted]	男	[redacted]	1 サイクル	肛門直腸感染	31	3	重篤	definite
	[redacted]	女	1[redacted]	1 サイクル	発熱性好中球減少症	13	3	重篤	possible
					レンサ球菌検査陽性	20	3	重篤	possible
					発熱	21	3	重篤	unlikely
					低酸素症	24	3	重篤	unlikely
	[redacted]	男	1[redacted]	1 サイクル	ブドウ球菌感染	26	3	重篤	possible
					駆出率減少	45	3	重篤	probable
				2 サイクル	敗血症性ショック	57	4	重篤	－
	[redacted]	女	2[redacted]	1 サイクル	不全片麻痺	31	3	重篤	unlikely
					嚥下障害	33	2	重篤	unrelated
				追跡調査期	死亡	50	5	重篤	－
有効性評価期	[redacted]	女	1[redacted]	1 サイクル	発熱性好中球減少症	4	3	重篤	possible
					医療機器関連感染	27	3	重篤	possible
	[redacted]	男	[redacted]	1 サイクル	斑状丘疹状皮疹	4	3	重篤	definite
	[redacted]	男	1[redacted]	1 サイクル	斑状丘疹状皮疹	2	3	重篤	possible
					発熱性好中球減少症	9	3	重篤	definite
	[redacted]	女	[redacted]	1 サイクル	上気道性喘鳴	20	3	重篤	possible
	[redacted]	男	[redacted]	1 サイクル	発熱性好中球減少症	6	3	重篤	probable
					気腫	41	2	重篤	possible
					肺感染	41	2	重篤	possible
	[redacted]	女	1[redacted]	1 サイクル	血中ビリルビン増加	6	3	重篤	possible
	[redacted]	男	1[redacted]	1 サイクル	頭痛	11	3	重篤	possible
					発熱性好中球減少症	12	3	重篤	possible
					感染性腸炎	14	3	重篤	unlikely
	[redacted]	女	1[redacted]	1 サイクル	発熱性好中球減少症	7	4	重篤	definite
					斑状丘疹状皮疹	7	2	重篤	possible
				2 サイクル	発熱性好中球減少症	54	4	重篤	－
	[redacted]	男	[redacted]	1 サイクル	菌血症	18	3	重篤	probable
					菌血症	24	3	重篤	probable
	[redacted]	女	1[redacted]	1 サイクル	斑状丘疹状皮疹	3	2	重篤	possible
					発熱性好中球減少症	7	3	重篤	possible
					頻尿	10	1	重篤	possible
					毛包炎	11	1	重篤	possible
					皮膚感染	15	2	重篤	possible
					大腸炎	21	3	重篤	possible
					発熱性好中球減少症	27	3	重篤	possible
					肺感染	31	3	重篤	possible
	[redacted]	女	[redacted]	1 サイクル	発熱性好中球減少症	1	3	重篤	probable
					腎感染	8	3	重篤	unrelated
					斑状丘疹状皮疹	8	3	重篤	possible
					口内炎	16	3	重篤	probable
					食欲減退	17	3	重篤	probable
				2 サイクル	発熱性好中球減少症	47	3	重篤	－
	[redacted]	女	[redacted]	1 サイクル	斑状丘疹状皮疹	3	3	重篤	probable
					高血糖	7	3	重篤	unlikely
					失神	9	3	重篤	unlikely
					大腸炎	23	3	重篤	possible
					発熱	25	3	重篤	possible

表 2.7.6.9.5.3-3 重篤な有害事象一覧（続き）

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	NS-87 との因果関係
有効性評価期	[redacted]	女	[redacted]	1 サイクル	軟部組織感染	23	3	重篤	possible
	[redacted]	女	1[redacted]	1 サイクル	発熱性好中球減少症	5	3	重篤	probable
					白血球数減少	6	4	重篤	definite
					リンパ球数減少	9	4	重篤	definite
				2 サイクル	リンパ球数減少	50	4	重篤	－
					白血球数減少	54	4	重篤	－
	[redacted]	女	1[redacted]	1 サイクル	高血糖	4	3	重篤	possible
					発熱性好中球減少症	5	3	重篤	possible

a：MedDRA/J 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 Listing16.3.1.2 を引用］

（3） 中止に至った有害事象

本試験では許容できない毒性により投与を中止した被験者は認められなかった。

（4） DLT

用量探索期では、6 例中 1 例で DLT が認められた。この症例では、Grade 3 の駆出率減少が投与開始後 45 日目に発現し、4 日後に Grade 2 となった。

表 2.7.6.9.5.3-4 DLT 一覧

群	被験者 No.	性別	年齢	発現期	有害事象名 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	Grade	重篤/非重篤	NS-87 との因果関係
用量探索期	[redacted]	男	1[redacted]	1 サイクル	駆出率減少	45	4	3	重篤	probable

a：MedDRA/J 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）
c：Grade 2 となるまでの期間：発現日を 1 日目として起算（日）

［5.3.5.2-3 Listing 16.3.1.1 を引用］

2.7.6.9.5.4 臨床検査値

本試験では、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。

（1） 末梢血球数回復までの期間

CR 又は CRp に到達した被験者における ANC 回復までの期間を表 2.7.6.9.5.4-1 に示す。

全体における ANC 回復までの平均期間（標準偏差）は 1 サイクル終了時で 44.3（7.21）日、2 サイクル終了時で 74.2（11.16）日であった。

表 2.7.6.9.5.4-1 CR 又は CRp 到達患者における ANC 回復までの期間（安全性解析対象集団）

	用量探索期 (N=6)	有効性評価期 (N=32)	全体 (N=38)
1 サイクル終了時			
n	4	12	16
平均値（標準偏差）（日）	43.3 (9.25)	44.6 (6.86)	44.3 (7.21)
中央値（日）	39.5	46.5	44.0
最小値, 最大値（日）	37, 57	35, 55	35, 57
2 サイクル終了時			
n	4	16	20
平均値（標準偏差）（日）	80.5 (10.66)	72.6 (11.02)	74.2 (11.16)
中央値（日）	81.5	70.5	72.0
最小値, 最大値（日）	67, 92	57, 96	57, 96

ANC 回復までの期間とは、1 サイクルの投与開始から ANC≧1000 μL となるまでの期間の中央値（日）とする。

［5.3.5.2-3 Table 21 を引用］

2.7.6.9.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

本試験では、測定したバイタルサインを試験データとして収集しておらず、特定された有害事象のみ収集した。

（1） 心機能

心機能測定として、心エコーにて評価した左心室短縮率（LVSF）及び左室駆出率（LVEF）、並びに心電図にて評価した補正 QT 間隔最大値を表 2.7.6.9.5.5-1～表 2.7.6.9.5.5-3 に示す。

LVSF 及び LVEF の平均値及び中央値は、ほぼ正常又は正常範囲内であった。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 サイクルで発現した 7 例は、いずれも Grade 1 で、4 例は因果関係が否定された。

これらの心機能の測定から、試験期間中の NS-87 の影響は限定的であることが示唆された。

表 2.7.6.9.5.5-1 LVSF（%）の記述統計量推移

測定時期	測定例数	平均値（標準偏差）	中央値	最小値, 最大値
登録時	35	34.6 (4.06)	34.0	27, 45
1 サイクル	35	32.7 (4.76)	32.0	23, 48
2 サイクル	19	32.3 (3.97)	32.0	26, 44
追跡期間（6 ヵ月）	22	32.1 (5.86)	32.5	16, 41
追跡期間（1 年）	13	33.6 (4.54)	33.0	28, 44
追跡期間（2 年）	2	30.0 (5.66)	30.0	26, 34
追跡期間（3 年）	2	32.5 (7.78)	32.5	27, 38

［5.3.5.2-3 Table 18 を引用］

表 2.7.6.9.5.5-2 LVEF（%）の記述統計量推移

測定時期	測定例数	平均値（標準偏差）	中央値	最小値, 最大値
登録時	34	63.0 (5.28)	62.5	54, 76
1 サイクル	35	59.8 (7.59)	60.0	36, 78
2 サイクル	20	58.9 (8.46)	59.5	40, 75
追跡期間（6 ヵ月）	22	58.3 (8.90)	60.5	34, 73
追跡期間（1 年）	14	62.3 (6.97)	61.0	52, 77
追跡期間（2 年）	2	54.5 (3.54)	54.5	52, 57
追跡期間（3 年）	1	49.0 (NC)	49.0	49, 49

NC：算出せず

［5.3.5.2-3 Table 19 を引用］

表 2.7.6.9.5.5-3 補正 QTc 間隔最大値（ms）の記述統計量推移

測定時期	測定例数	平均値（標準偏差）	中央値	最小値, 最大値
登録時	35	416.8 (34.38)	424.0	306, 456
1 サイクル	33	426.4 (32.69)	435.0	328, 477
2 サイクル	20	444.0 (25.08)	441.0	405, 494
追跡期間（6 ヵ月）	20	444.8 (38.94)	440.0	389, 524
追跡期間（1 年）	9	424.8 (49.80)	418.0	340, 499
追跡期間（2 年）	2	407.0 (7.07)	407.0	402, 412
追跡期間（3 年）	1	497.0 (NC)	497.0	497, 497

NC：算出せず

［5.3.5.2-3 Table 20 を引用］

2.7.6.9.6 結論

小児の再発又は難治性 AML 患者に、NS-87 135 units/m^2 を 1 サイクルの Day 1、Day 3、Day 5 に投与したところ、安全で忍容性が良好であることが示された。

また、患者の多くが前治療を受けた集団であったにもかかわらず、NS-87 投与後に有効性が示された。これらの結果は、NS-87 が小児の再発又は難治性 AML 患者に対して現在の寛解導入療法と比較して転帰を改善し、さらなる臨床的利益をもたらす可能性を示唆している。