2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 4
2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面 4
2.5.1.3 申請医薬品の試験を行った科学的背景 7
2.5.1.4 臨床開発計画 7
2.5.1.5 規制当局によるガイダンスや助言 10
2.5.1.6 臨床データパッケージ 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1 市販予定製剤と治験用製剤の相違 13
2.5.2.2 生体試料分析法 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 BPDCN 患者の薬物動態 14
2.5.3.2 PopPK 解析 15
2.5.3.3 ER 解析 16
2.5.3.4 免疫原性の解析 17
2.5.4 有効性の概括評価 18
2.5.4.1 対象となった患者集団の特性 19
2.5.4.2 試験デザイン 19
2.5.4.3 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点 20
2.5.4.4 有効性の主要な結果 21
2.5.4.5 部分集団解析 26
2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 28
2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義 29
2.5.4.8 小児患者における有効性 29
2.5.4.9 推奨される用法・用量の根拠 30
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害事象 32
2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法 32
2.5.5.3 動物における毒性学的情報 33
2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度 33
2.5.5.5 安全性の主要な結果 33
2.5.5.6 各試験結果の類似性及び相違点 37
2.5.5.7 部分集団における有害事象発現率の差異 37
2.5.5.8 小児患者における安全性 38
2.5.5.9 投与量、投与期間と有害事象 39
2.5.5.10 長期投与時の安全性 39
2.5.5.11 有害事象の予防、軽減、管理方法 40
2.5.5.12 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用 41
2.5.5.13 世界における市販後使用経験 41
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 42
2.5.6.1 治療の背景 42
2.5.6.2 ベネフィット 43
2.5.6.3 リスク 45
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 46
2.5.7 参考文献 47

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ADA	anti drug antibodies：抗薬物抗体
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ芽球性白血病
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24hr}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hr：0 から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite：無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to last quantifiable observed point：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BPDCN	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍
CL	clearance：クリアランス
CLS	capillary leak syndrome：毛細血管漏出症候群
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CNS	central nervous system：中枢神経系
CR	complete remission：完全寛解
CRc	complete remission with minimal residual skin abnormality：微小残存皮膚異常を伴う臨床的完全寛解
CRi	complete remission with incomplete blood count recovery；血球数の回復が不完全な完全寛解
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
ECL-IA	electrochemiluminescence-immunoassay：電気化学発光免疫測定法
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東部臨床腫瘍研究グループ
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
ER	exposure response：曝露-反応
FAS	full analysis set：最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬局
F1	fraction of dose escaping immediate ADA binding in plasma：ADA との即時結合を免れる割合
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
hIL-3	human interleukin-3：ヒトインターロイキン-3
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation：造血幹細胞移植
IL-3	interleukin-3：インターロイキン-3
IND	investigational new drug application
IRC	independent review committee：独立評価委員会
K_2EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid, dipotassium salt：エチレンジアミン四酢酸二カリウム
LAT	linker for activation of T cells
mITT	modified intent-to-treat

mSWAT	modified Severity-Weighted Assessment Tool
MM	multiple myeloma：多発性骨髄腫
MPDCP	mature plasmacytoid dendritic cell proliferation：成熟形質細胞様樹状細胞増殖
MPN	myeloproliferative neoplasms：骨髄増殖性腫瘍
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
MTeD	maximum tested dose：最大試験用量
NA	not applicable：該当なし
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
NCCN	National Comprehensive Cancer Network：全米を代表するがんセンターで結成されたガイドライン策定組織
NE	not evaluable：推定不能
NK	natural killer：ナチュラルキラー
OS	overall survival：全生存期間
PD	progressive disease：疾患進行
pDC	plasmacytoid dendritic cell：形質細胞様樹状細胞
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics：薬物動態
popPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PR	partial remission：部分寛解
PS	performance status：全身状態
QOL	quality of life：生活の質
QTc	corrected QT：補正 QT 時間
QTcF	Fridericia-corrected QT interval：Fridericia 補正法により補正した QT 間隔
ΔQTcF	Fridericia-corrected QT interval, adjusted by baseline at start of treatment：投与開始時のベースラインの値を用いて調整した QTcF
ΔQTcFcyc	Fridericia-corrected QT interval, adjusted by baseline in respective cycle：各サイクルのベースラインの値を用いて調整した QTcF
ΔRR	RR, adjusted by baseline at start of treatment：投与開始時のベースライン値を用いて調整した RR 間隔
ΔRRcyc	RR, adjusted by baseline in respective cycle：各サイクルのベースラインを用いて調整した RR 間隔
SD	stable disease：病勢の安定
TF-1	human bone marrow erythroleukemia cell line：ヒト白血病細胞株
TF-1 H-ras	human bone marrow erythroleukemia cell line transfected with H-ras gene：ヒト IL-3 受容体発現赤白血病細胞株
t_{max}	time to reach maximum serum drug concentration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	half life：半減期
WHO	World Health Organization：世界保健機関
λ_z	elimination rate constant：消失速度定数

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

NS-401（タグラキソフスプ、以下、本剤）は、ジフテリア毒素とヒトインターロイキン-3（hIL-3）の遺伝子組換え融合タンパク質であり、IL-3 受容体 α サブユニットである CD123 を発現する腫瘍細胞に取り込まれることで、抗腫瘍効果を発揮する。CD123 は、ある種の腫瘍細胞に特異的に発現しており、正常細胞では発現が限られる。本剤は伸長因子-2 を不活性化することで、標的細胞のタンパク質合成を阻害し、アポトーシス（細胞死）を誘導する。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.2.1 疾患概念及び診断

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）は、形質細胞様樹状細胞（plasmacytoid dendritic cell: pDC）あるいはその前駆細胞由来の予後不良な希少造血器腫瘍である。皮膚に好発し、骨髄、末梢血、リンパ節、脾臓又は中枢神経系等への浸潤も認められる。主な lineage marker が陰性で CD56 陽性であることから、かつては Natural killer（NK）細胞由来と考えられ blastic NK-cell lymphoma と呼ばれていたが、現在は pDC が正常対照とされており、WHO 分類第 4 版（2008 年）以降は BPDCN という名称に統一されている [1)]。また、WHO 分類改訂第 4 版（2017 年）以降、急性骨髄性白血病（AML）関連腫瘍から独立したカテゴリーとなっている [2, 3)]。

成人、小児ともに、国内外において BPDCN の診断は、組織病理標本あるいは新鮮検体を用いて、形態学的評価、免疫染色やフローサイトメトリーによる免疫形質の評価が行われ、WHO 分類に準じて実施される [3)]。形態に関して、腫瘍細胞は、びまん性の均一な浸潤を特徴とする中型細胞であり、微細なクロマチンと複数の核小体が見られる異形（不整形）の核を持つ。細胞質は乏しくギムザ染色では灰青色で顆粒はない。皮膚浸潤病変では、腫瘍細胞は主に真皮に浸潤し、最終的には皮下脂肪まで達する。リンパ節では濾胞間、髄質にびまん性の浸潤が見られる。骨髄生検で免疫組織化学によって確認される浸潤は軽度～大量と様々であり、残存している造血細胞では特に巨核球等の異形成が見られる。末梢血や骨髄のギムザ染色スメア標本では、腫瘍細胞は細胞質に小空胞を認めることもある。細胞表面マーカーに関して、腫瘍細胞は CD4、CD43、CD45RA、CD56 に加え、CD123、CD303、TCL1A、CD2AP、SPIB、MX1（インターフェロン依存性分子）も陽性である。また、近年、pDC の分化に不可欠な転写因子である TCF4 が、BPDCN の重要な診断マーカーであることが明らかとなった。約 8%の症例で CD4 又は CD56 が陰性であるが、他の pDC 関連抗原（特に CD123、TCL1A、又は CD303）が陽性の場合は診断可能である。一方で、CD3、CD13、CD16、CD19、CD20、LAT（linker for activation of T cells）、リゾチーム及びミエロペルオキシダーゼは陰性である。また、AML や mature plasmacytoid dendritic cell proliferation（MPDCP）との鑑別も重要である [1, 2)]。

2.5.1.2.2 疫学

国内における BPDCN の発症頻度は類似疾患である AML 患者の 1%[4)]、あるいは皮膚リンパ腫の 1.9%[5)]と報告されており、2022 年の学会新規登録例数は、日本血液学会で 45 例 [6)]、日本皮膚悪性腫瘍学会で 9 例であった [7)]。男女比は約 3.3~6：1 で男性に多く、罹患者の診断時平均年齢は 60

歳以上で高齢者に多いが[2,8]、小児患者も少数例報告されており、2022 年の日本血液学会登録数は 4 例（0-14 歳：2 例、15-19 歳：2 例）であった[6]。

2.5.1.2.3 治療の現状及び予後

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（2024 年 ver. 3）[9]において、本剤は未治療及び再発又は難治性 BPDCN に対する治療選択肢として記載されており、未治療で強力寛解導入療法が可能な患者及び本剤の治療を受けていない再発又は難治性の患者における最適な治療方法として推奨されている（図 2.5.1.2.3-1 及び図 2.5.1.2.3-2）。

未治療で強力寛解導入療法が可能な患者では、本剤の他、AML、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、悪性リンパ腫に準じた寛解導入療法が治療選択肢となる。造血幹細胞移植（HSCT）は BPDCN 患者で根治が見込める治療法であり、寛解導入療法により寛解に至った場合は、HSCT の施行が検討される。しかしながら、BPDCN 患者は高齢者が多く、HSCT を実施することが困難な場合は、本剤の継続投与が考慮される。強力寛解導入療法が困難である患者では、ベネトクラクス療法やステロイド等が治療選択肢となる。再発又は難治性患者では有用な治療法はなく、本剤、あるいは臨床試験が推奨されている。

また、HOVON（オランダ）のガイドライン[10]では HSCT の実施が可能な未治療患者に対して、Onkopedia（ドイツ）のガイドライン[11]では全身療法が適さない患者を除き未治療患者に対して本剤による治療が推奨されている。

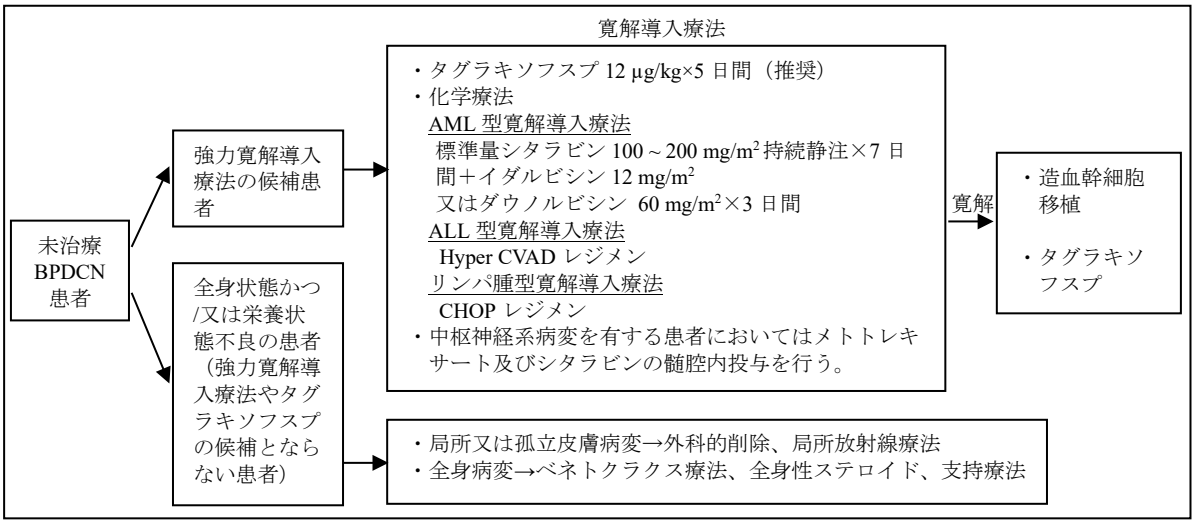


図 2.5.1.2.3-1 未治療 BPDCN 患者に対する治療法（NCCN ガイドライン：2024 年 ver. 3）

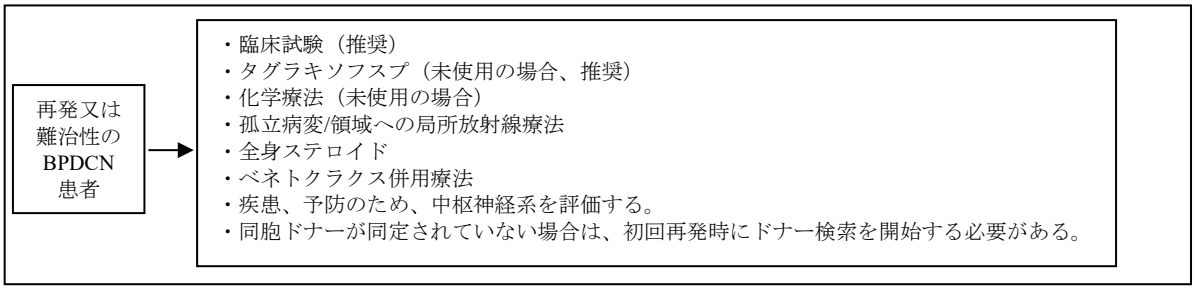


図 2.5.1.2.3-2 再発又は難治性 BPDCN 患者に対する治療法
（NCCN ガイドライン：2024 年 ver. 3）

国内ではBPDCNの適応を取得している薬剤はなく、現時点で「標準的な治療」は存在しない。そのため、強力寛解導入療法が可能な患者においては、NCCNガイドラインに従い、悪性リンパ腫や急性白血病に対する多剤併用療法が経験的に使用されている[12, 13]。

未治療BPDCNに対する、本剤が使用される以前の既存治療の海外臨床成績を表2.5.1.2.3-1に示す。BPDCNの診断基準及び有効性の評価基準は報告ごとに異なるため本成績の解釈には注意が必要であるが、各化学療法により37～92%で完全寛解（CR）が得られている[14~18]。しかしながら、早期に再発しやすく長期の寛解維持は困難であるため、全生存期間（OS）中央値は、7～13ヵ月と予後不良である[15~18]。

小児でも成人と同様に悪性リンパ腫や急性白血病に準じた治療が実施されており、小児患者は成人患者よりも治療反応性が良好であることが報告されている[19~21]。米国では、本剤が2歳以上の小児患者を含めた適応で承認されており、小児においても本剤の良好な成績が報告されている。

表 2.5.1.2.3-1 未治療BPDCN患者に対する既存治療の海外臨床成績

実施国 症例数[a]	平均年齢 （範囲）	治療	完全寛解率	RFS中央値	移植実施率	OS中央値
フランス[14] 47例（44例）	67.1 （8-96）	多剤併用療法 32例 放射線療法 5例 骨髄移植 4例 単独療法 3例 無治療 3例	23/44（52%）	多剤併用療法 5ヵ月[b]	4/44（9%）	16.7ヵ月[b]
フランス[15] 90例	67.2 （8-103）	データなし	データなし	データなし	データなし	12ヵ月
イタリア[16] 21例（19例）	中央値 64 （9-84）	ALL型 9例 NHL型 4例 造血幹細胞移植 2例 放射線療法 2例 単剤療法 2例 無治療 2例	13/19（68%）	奏効持続期間 中央値10ヵ月	2/19（11%）	13ヵ月
スペイン[17] 46例（32例）	61 （8-91）	AML型 12例 ALL型 8例 NHL型12例 同種造血幹細胞移植 5例 症状緩和 10例 無治療 3例	積極的治療 23/25（92%）	データなし （早期再発が 認められた）	5/32（16%）	積極的治療 （移植なし） 11ヵ月 全治療法 7ヵ月
イタリア[18] 43例（41例）	中央値 68 （20-80）	AML型 26例 ALL/ NHL型 15例 治療前早期死亡 2例	寛解導入療法後 15/41（37%） 地固め療法後 17/41（41%）	8.6ヵ月	5/41（12%）	8.7ヵ月

a：（ ）は症状緩和例及び無治療例を除いた評価可能例数（完全寛解率及び移植実施率の算出に使用）
b：平均値
AML：急性骨髄性白血病、ALL：急性リンパ芽球性白血病、NHL：非ホジキンリンパ腫、RFS：無再発生存期間

2.5.1.3 申請医薬品の試験を行った科学的背景

本剤は、ジフテリア毒素と hIL-3 の遺伝子組換え融合タンパク質であり、欧米では SL-401 の開発記号で 2006 年から Stemline Therapeutics 社（現 Menarini 社）により開発が進められた。

海外医師主導試験（50047 試験）において、BPDCN 患者 11 例（評価可能例 9 例）を対象に本剤 12.5 μg/kg/日を投与した結果、奏効［CR＋部分寛解（PR）］率 77.8%（7/9 例）であり、そのうち 5 例は CR であった [22)]。Stemline Therapeutics 社は、本成績より BPDCN に対して本剤の有効性が期待できると判断し、海外第 I/II 相試験（STML-401-0114 試験、以下「0114 試験」）を実施した。その結果、BPDCN に対する本剤の有効性及び安全性を確認し、米国で 2018 年 12 月に、欧州で 2021 年 1 月に承認を取得した（米国では、成人及び 2 歳以上の小児における BPDCN、欧州では成人の未治療 BPDCN の効能・効果で承認された）。なお、本剤は、BPDCN 治療薬として米国及び欧州において希少疾病用医薬品の指定を受けており、米国においては BPDCN 治療薬として、2016 年 8 月に画期的治療薬の指定を受けている。

日本新薬株式会社は、国内において有効な治療法のない BPDCN に対する新規治療薬の医療上の必要性は高く、新たな治療選択肢になり得ると判断し、本剤を Stemline Therapeutics 社より導入し、本疾患に対する開発に着手することとした。

なお、本剤は本邦において、2023 年 8 月、BPDCN 治療剤として希少疾病用医薬品の指定を受けた［指定番号（R5 薬）第 580 号］。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 成人における海外開発

本剤は、成人を対象として、Stemline Therapeutics 社により表 2.5.1.4.1-1 に示す 4 つの海外臨床試験が実施され、成人の BPDCN 患者に対する有効性及び安全性が確認された。

表 2.5.1.4.1-1 海外臨床試験概要

試験名	概要
STML-401-0114	18 歳以上の BPDCN 及び AML 患者を対象とした本剤の第 I/II 相試験
STML-401-0214	18 歳以上の完全寛解状態の予後不良の AML 患者を対象とした本剤の第 I/II 相試験
STML-401-0314	18 歳以上の高リスク MPN 患者を対象とした本剤の第 I/II 相試験
STML-401-0414	18 歳以上の MM を対象とした本剤と POM 及び DEX との併用に関する第 I/II 相試験

BPDCN：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、AML：急性骨髄性白血病、MPN：骨髄増殖性腫瘍、MM：多発性骨髄腫、POM：ポマリドミド、DEX：デキサメタゾン

0114 試験は、18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者を対象に本剤の薬物動態（PK）、免疫原性、安全性及び有効性を評価した第 I/II 相、非対照のオープンラベル試験である。用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。本試験は 4 つのステージから構成され、ステージ 1 では未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に NS-401［7、

9、12、16 μg/kg/日（16 μg/kg/日は AML のみで計画）］が 3+3 デザインに従って 7 μg/kg/日から投与を開始され、NS-401 の最大耐用量（MTD）又は複数例で用量制限毒性（DLT）が認められない最大試験用量（MTeD）が決定された。ステージ 2 以降ではステージ 1 で決定された 12 μg/kg/日が投与された。拡大期であるステージ 2 では、未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に対する有効性及び安全性が確認された。ピボタル期であるステージ 3 では、未治療 BPDCN 患者に対して MTeD において、有効性の主要評価項目である寛解［CR+微小残存皮膚異常を伴う CR（CRc）］率及び安全性が評価された。継続アクセス期であるステージ 4 ではステージ 2 終了後に登録された再発又は難治性 BPDCN 患者及びステージ 3 終了後に登録された未治療 BPDCN 患者における更なる有効性及び安全性が評価された。なお、ステージ 1 から 3 では NS-401 凍結溶液製剤を、ステージ 4 では凍結乾燥製剤が用いられた（ただし、ステージ 4 初期に登録された再発又は難治性 BPDCN 患者 2 例では凍結溶液製剤が用いられた）。

有効性の主要評価項目は寛解（CR+CRc）率であり、副次評価項目として OS、寛解（CR+ CRc）持続期間、HSCT 実施率、奏効［CR+CRc+血球数の回復が不完全な CR（CRi）+PR］率、奏効（CR+CRc+CRi+PR）持続期間、無増悪生存期間（PFS）、骨髄寛解率及び骨髄寛解持続期間が設定された。

主要評価項目であるステージ 3 における寛解率は 53.8%（7/13 例）であり、95%信頼区間（25.1～80.8%）の下限は事前に設定した閾値寛解率の 10%を上まわり、成功基準を達成した。

また、0114 試験と並行して、他の対象疾患を対象とした 3 試験［STML-401-0214 試験（以下「0214 試験」）、STML-401-0314 試験（以下「0314 試験」）、STML-401-0414 試験（以下「0414 試験」）］が実施された。

0214 試験は 18 歳以上の完全寛解状態の予後不良の AML 患者を対象とした第 I/II 相、非対照のオープンラベル試験である。用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 23 日間休薬する 28 日間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクルまで繰り返した。本試験は 2 つのステージで構成され、ステージ 1 では、3+3 デザインに従って 7 μg/kg/日から投与が開始され、DLT 発現状況を基に NS-401 の忍容性が確認された。ステージ 2 では、ステージ 1 で忍容性が確認された 12 μg/kg/日が投与された。本試験は、被験者集積の遅延のため早期に中止となった。

0314 試験は 18 歳以上の高リスク骨髄増殖性腫瘍（MPN）患者を対象とした第 I/II 相、非対照のオープンラベル試験である。用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 3 日間 15 分かけて静脈内投与した。1～4 サイクル目は 21 日間を、5 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。なお、ステージ 1 及び 2 では 8 サイクル目以降は 42 日間を 1 サイクルとした。本試験は 3 つのステージで構成され、ステージ 1 では、3+3 デザインに従って 7 μg/kg/日から投与が開始され、DLT 発現状況を基に NS-401 の忍容性が確認された。ステージ 2 及びステージ 3A では、ステージ 1 で決定された 12 μg/kg/日が投与された。

0414 試験は 18 歳以上の再発又は難治性多発性骨髄腫（MM）患者を対象としたポマリドミド（POM）及びデキサメタゾン（DEX）併用の第 I/II 相、非対照のオープンラベル試験である。用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 23 日間休薬する 28 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。本試験は 2 つのパートで構成され、第 I 相パートの run-in cycle では、3+3 デザインに従って開始用量である 7 μg/kg/日から NS-401 が

単独投与された。DLT 発現が認められなければ、サイクル 1 として run-in cycle の用量の NS-401 に POM 及び DEX を追加することとし、POM は 1～21 日目に 4 mg/日が経口投与され、DEX は各併用療法サイクルの 1、8、15、22 日目に 40 mg/日が経口投与された。サイクル 2 以降もサイクル 1 と同様に 3 剤併用で投与された。本試験は被験者集積の遅延及び開発プログラムの優先順位の変更のため早期に中止となり、第 II 相パートは実施されなかった。

2.5.1.4.2 成人における国内開発

国内では、0114 試験において本剤の BPDCN に対する有効性が確認されたことを受け、日本新薬株式会社が、日本人の 18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 患者を対象に本剤の PK、免疫原性、安全性及び有効性を検討する第 I/II 相試験（NS401-P1-02 試験、以下「P1-02 試験」）を実施した。対象患者等、具体的な試験計画は、0114 試験を参考に設定した。

用法・用量は、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。本試験は 2 つのパートで構成され、第 I 相パートでは、3+3 デザインに従って開始用量である 12 μg/kg/日を投与し、DLT 発現状況を基に NS-401 の忍容性を確認した。第 I 相パートにおいて、DLT の発現は DLT 解析対象集団 6 例中 1 例以下であり、NS-401 12 μg/kg/日投与の忍容性が確認され、第 II 相パートに移行した。第 II 相パートでは、第 I 相パートで忍容性が確認された 12 μg/kg/日を投与した。なお、本試験では NS-401 凍結乾燥製剤を用いた。

0114 試験同様、有効性の主要評価項目は寛解（CR+CRc）率であり、副次評価項目として OS、寛解（CR+CRc）持続期間、HSCT 実施率、奏効（CR+CRc+CRi+PR）率、奏効（CR+CRc+CRi+PR）持続期間、PFS、骨髄寛解率及び骨髄寛解持続期間を設定した。

主要評価項目である未治療 BPDCN 患者における寛解率は 57.1%（4/7 例）であり、90%信頼区間（22.5～87.1%）の下限は事前に設定した閾値寛解率の 10%を上まわり、成功基準を達成した。

BPDCN は希少な疾患であり、当該患者を対象とした検証的試験は実施できていないものの、P1-02 試験の結果を踏まえ、以下の点から、0114 試験及び P1-02 試験を評価資料とした臨床データパッケージにて日本人の BPDCN 患者に対する本剤の有効性及び安全性を示せると判断し、BPDCN を効能・効果とする国内承認申請を計画した。

- 0114 試験及び P1-02 試験において、主要評価項目である寛解率が事前に設定した成功基準を達成し、臨床的に意義のある本剤の有効性が確認されたこと。
- 0114 試験及び P1-02 試験において、本剤は忍容可能であり、かつ本剤の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められなかったこと。
- BPDCN の定義、診断に明確な国内外差は認められず、治療法も国内外で同様であると考えること。
- 0114 試験及び P1-02 試験の結果から、本剤の PK に明確な国内外差は認められないと考えること
- BPDCN は希少な疾患であり、当該患者を対象とした検証的試験の実施は困難であると考えること

2.5.1.4.3 小児における開発

現在までに小児 BPDCN 患者を対象とした臨床試験結果はないが、外国人小児 BPDCN 患者 11 例に対する本剤の使用経験が報告されている。

医師主導の Single-patient Investigational New Drug Application（IND）により、単施設において小児患者 3 例［未治療 BPDCN 患者 1 例（12 歳女性）、再発/難治性 BPDCN 患者 2 例（10 歳女性及び 15 歳女性）］に、成人同様、本剤 12 μg/kg/日が 2～3 週間ごとに 5 日間 15 分間かけて静脈内投与された。その結果、3 例中 2 例で本剤による一定の効果が認められ、新たな安全性所見も確認されなかった。BPDCN では、年齢によらず腫瘍細胞に CD123 が発現していることから[21]、本剤は 2 歳以上の小児の BPDCN 患者に対しても、成人患者と同様に腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられた。小児特有の安全性の懸念もないことから、米国では、本使用成績を根拠として 2 歳以上の小児 BPDCN 患者を含めた適応で承認を取得した。

その後、2～21 歳の外国人小児患者 8 例（未治療 BPDCN 患者 5 例、再発/難治性 BPDCN 患者 3 例）に本剤を投与した結果が報告されており、事例は限定的であるものの、全 11 例の外国人小児 BPDCN 患者における本剤の使用経験から、成人と同様の用法・用量において、小児 BPDCN 患者に対しても一定の有効性が確認された（2.7.3.2.3 項参照）。また、外国人小児 BPDCN 患者の安全性プロファイルは外国人成人 BPDCN 患者の既知の安全性プロファイル（0114 試験）と概ね同様であり、小児に特異的な有害事象は認められなかった（2.7.4.5.5 項参照）。

また、母集団薬物動態（popPK）解析を用いたシミュレーションにより、成人の用量と同一の 12 μg/kg/日を投与した場合の本剤の血漿中薬物濃度推移を推定した結果、仮想日本人小児と仮想日本人成人で同程度の曝露量が得られた（2.7.2.3.4.3 項参照）。

BPDCN の診断及び治療法に年齢による明らかな差異はなく[19,21]、2 歳以上の小児の BPDCN 患者に対しても本剤の臨床的有用性は期待できると考える。

本邦における小児のBPDCN患者は希少であり[6,7]、当該患者を対象とした臨床試験の実施は困難であることから、海外における小児BPDCN患者に対する本剤の使用報告及び年齢や人種による曝露量への影響がないことを示すpopPK解析を申請資料として加え、2歳以上の小児のBPDCNを含めた適応で申請をすることを計画した。

2.5.1.5 規制当局によるガイダンスや助言

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

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

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

- [redacted]において、[redacted]することは受け入れ可能と考える。
- [redacted]を、[redacted]し、[redacted]することについ

ては、受入れ可能と考える。ただし、[redacted]ことに留意する必要がある。

- [redacted]もって[redacted]を行える可能性はあると考える。ただし、[redacted]を説明するにあたっては、[redacted]における[redacted]ことに留意する必要がある。
- [redacted]をもって、[redacted]を行える可能性はあると考える。

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

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

- [redacted]をもって、[redacted]を行うことは可能と考える。
- [redacted]について[redacted]として、[redacted]をもって、[redacted]を行うことは許容可能と考える。
  ①[redacted]すること。
  ②[redacted]において、[redacted]を行うこと。
  ③[redacted]において、[redacted]における[redacted]すること。なお、[redacted]における[redacted]をすることも受け入れられる可能性はあると考える。

  なお、[redacted]場合には、[redacted]しなければならない。また、[redacted]については[redacted]ことに留意する必要がある。また、[redacted]には、その[redacted]について、[redacted]する必要がある。
- [redacted]について[redacted]として、[redacted]をもって、[redacted]を行える可能性はあると考える。

2.5.1.6 臨床データパッケージ

本承認申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.6-1 に示す。

本承認申請では、成人 BPDCN 患者を対象とした P1-02 試験及び 0114 試験を評価資料とした。

表 2.5.1.6-1 成人及び小児の BPDCN を適応とした臨床データパッケージ

地域	試験番号等	試験デザイン	対象	試験の目的	資料区分
国内	NS401-P1-02	第 I/II 相 単群、オープンラベル	18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN	PK 安全性 有効性	評価
海外	STML-401-0114	第 I/II 相 単群、オープンラベル	18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 及び AML	PK 安全性 有効性 QTc/曝露分析	評価
海外	STML-401-0214	第 I/II 相 単群、オープンラベル	18 歳以上の完全寛解状態の予後不良の AML	PK 安全性	参考
海外	STML-401-0314	第 I/II 相 単群、オープンラベル	18 歳以上の高リスク MPN	PK 安全性	参考
海外	STML-401-0414	第 I/II 相 単群、オープンラベル	18 歳以上の再発又は難治性 MM	PK 安全性	参考
海外	小児投与例（3 例）の公表文献（Single patient IND）	—	10～15 歳の未治療及び再発又は難治性 BPDCN	有効性 安全性	参考
海外	小児投与例（3 例）の報告書（Single patient IND）	—	10～15 歳の未治療及び再発又は難治性 BPDCN	安全性	参考
海外	小児投与例（8 例）の公表文献	—	2～21 歳の未治療及び再発又は難治性 BPDCN	有効性 安全性	参考

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤と治験用製剤の相違

海外の臨床試験では凍結溶液製剤及び凍結乾燥製剤の 2 種類を使用し、国内の臨床試験では凍結乾燥製剤を使用した。海外では凍結溶液製剤が市販されていることから、安定供給の面を考慮し、国内の市販製剤は海外と同じ凍結溶液製剤とする予定である。国内の市販予定製剤は、海外で使用した治験薬と同じ凍結溶液製剤で、1 バイアル中にタグラキソフスプ（遺伝子組換え）を 1000 μg 含有する。

2.5.2.2 生体試料分析法

血漿中で抗体に結合していない NS-401（遊離型 NS-401）は、エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）を抗凝固剤として用いて採取したヒト血漿サンプルを用いて、電気化学発光検出ラベルを用いた二重抗体サンドイッチ電気化学発光免疫測定法（ECL-IA 法）により測定した。

NS-401 の免疫原性は、抗薬物抗体（ADA）の検出を行うスクリーニング試験、ADA の確認試験、中和抗体（NAb）を特定する試験、及び抗体価の定量を行う試験の 4 段階からなる段階的アプローチを用いて確認した。

血清中の NS-401 に対する ADA は、ヒト血清サンプルを用いて電気化学発光検出ラベルを用いたサンドイッチ ECL-IA 法により測定した。乳児期のワクチン接種により、抗ジフテリア毒素抗体を有している被験者が多く、抗ジフテリア毒素抗体を含まないヒト血清検体は稀であるため、試験サンプルの分析の際の希釈液には免疫原性試験で一般的に用いられる陰性対照の血清プールではなく緩衝液を用いた。

血清中の NS-401 に対する NAb は、ヒト血清サンプルを用いて hIL-3 受容体発現赤白血病細胞株（TF-1 H-ras）を用いた細胞生存アッセイによって測定した。

血清中の NS-401 の hIL-3 部位に対する ADA は、ヒト血清サンプルを用いて化学発光ラベルを用いた直接酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により測定した。

血清中の NS-401 の hIL-3 部位に対する NAb は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）又は IL-3 により増殖するヒト赤白血病細胞株（TF-1）を用いて細胞増殖アッセイにより測定した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理は、BPDCN 患者を対象とした P1-02 試験及び BPDCN 及び AML 患者を対象とした 0114 試験の成績に基づき評価した。また、完全寛解状態の予後不良の AML 患者を対象とした 0214 試験、高リスク MPN 患者を対象とした 0314 試験、再発又は難治性 MM 患者を対象とした 0414 試験の臨床薬理データを含めて、popPK 解析及び曝露-反応（ER）解析を実施した。さらに、日本人小児 BPDCN 患者への本剤の投与量の適切性を評価するため popPK モデルを用いたシミュレーションを実施した。

また、海外で実施された 4 試験（0114 試験、0214 試験、0314 試験、0414 試験）の統合解析及び P1-02 試験にて免疫原性を評価した。

2.5.3.1 BPDCN 患者の薬物動態

2.5.3.1.1 日本人 BPDCN 患者の薬物動態

P1-02 試験において、日本人成人 BPDCN 患者 7 例への本剤 12 μg/kg/日投与後の血漿中の遊離型 NS-401 濃度の平均値は、投与後 240 分までのいずれの時点においてもサイクル 1/Day 1 がサイクル 3/Day 1 を上回っており、サイクル 1 と比較してサイクル 3 で遊離型 NS-401 の曝露量が減少した。サイクル 3/Day 1 では投与後 120 分には半数（3/6 例）の被験者で定量下限（1.56 ng/mL）未満の濃度となった。

2.5.3.1.2 外国人 BPDCN 患者の薬物動態

0114 試験において、外国人成人 BPDCN 及び AML 患者 96 例への本剤投与後の血漿中の遊離型 NS-401 濃度は、いずれの用量（7、9、12 及び 16 μg/kg/日）及び測定日（Day 1 及び Day 5）においても一相性の消失を示し、サイクル 1 と比較してサイクル 3 で遊離型 NS-401 の曝露量は顕著に減少した。また、サイクル 1 ではいずれの用量においても Day 1 に比べて Day 5 で遊離型 NS-401 濃度が高かった。サイクル 3 では、7 μg/kg/日のみ Day 1 に比べて Day 5 において遊離型 NS-401 濃度が高かったが、他の 3 用量においてはその傾向がみられない又は定量下限未満であった。

2.5.3.1.3 日本人 BPDCN 患者と外国人 BPDCN 患者の比較

血漿中の遊離型 NS-401 における PK パラメータ（サイクル 1/Day 1）について、日本人（P1-02 試験）と外国人（0114 試験）の結果を比較した（表 2.5.3.1.3-1）。最高血漿中濃度（C_{max}）、定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）及び無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の平均値（155 ng/mL、10600 ng· min/mL 及び 12400 ng· min/mL）のいずれも、外国人と比較して日本人で高値を示した。

さらに、ADA 抗体価ごとに日本人と外国人の PK パラメータを比較したところ、被験者数は限られるものの、日本人の ADA 抗体価ごとの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は外国人と比較して顕著な差異は認められなかった（表 2.5.3.1.3-2）。

表 2.5.3.1.3-1 日本人と外国人の PK パラメータの比較（サイクル 1/Day 1）

C1D1	NS401-P1-02		STML-401-0114	
	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)
C_{max} (ng/mL)	7	155 (63.0)	79	66.4 (70.8)
t_{max} (min)	7	2.00[a]	79	18.0[a]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·min/mL)	7	10600 (3140)	79	4970 (5290)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·min/mL)	7	12400 (3780)	50	8460 (5550)
λ_z (1/min)	7	0.0132 (0.00722)	50	0.0116 (0.00688)
$t_{1/2}$ (min)	7	54.4[a]	50	73.2[a]

a：中央値

［5.3.5.2-2 表 11.1.1-3 を引用］

表 2.5.3.1.3-2 日本人と外国人の ADA 抗体価ごとの PK パラメータの比較
（サイクル 1/Day 1）

試験名	ベースライン時の ADA抗体価	N	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·min/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·min/mL)
NS401-P1-02	Not detected	3	175 (24.6)	11300 (1880)	11800 (2240)
	8	1	139 (NA)	9130 (NA)	9560 (NA)
	80	1	251 (NA)	16100 (NA)	17500 (NA)
	800	2	85.8 (48.4)	7590 (321)	12200 (6380)
STML-401-0114	Not detected	5	162 (58.1)	11000 (7800)	13800 (7350)[a]
	8	3	162 (48.1)	12500 (6540)	13100 (6920)
	80	14	111 (64.5)	8580 (4320)	10000 (4490)[b]
	800	37	53.6 (64.2)	4000 (4180)	6680 (5070)[c]
	8000	17	23.3 (36.9)	1860 (3370)	6750 (4520)[d]
	80000	3	6.80 (1.66)	238 (170)	NA (NA)[e]

平均値 (標準偏差)
a：N=4 b：N=12 c：N=26 d：N=5 e：全例 $AUC_{0\text{-}inf}$ が算出できないため、算出せず
NA：該当せず、Not detected：検出せず

［5.3.5.2-2 表 11.1.1-4 を引用］

2.5.3.2 PopPK 解析

外国人成人患者のデータを用いた popPK 解析（2.7.2.3.4 項参照）において、内因性及び外因性の要因が本剤投与後の遊離型 NS-401 の PK に及ぼす影響について共変量を検討した。

内因性要因は典型的な人口統計学的特性［体重、年齢、性別、人種及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）］のほか、腎機能、肝機能、血清アルブミン、疾患分類について、外因性要因は製剤（凍結溶液製剤、凍結乾燥製剤）について解析した。人種については、「白人、黒人、アジア人、アメリカンインディアン及びその他」と「日本人及び外国人」で評価した。

種々の内因性及び外因性の共変量を検討した結果、日本人であること及び製剤は統計学的に有意な共変量であったが、いずれも臨床的意義のある共変量ではなかった。また、それ以外の要因は有意な共変量ではなかった。

日本人であることは ADA との即時結合を免れた血漿中の遊離型 NS-401 の割合（F1）に対する有意な共変量であり、日本人では外国人と比較して F1 が大きくなる傾向が認められ、AUC が約 38%高くなると推定された。ただし、日本人成人 BPDCN 患者への投与実績（7 例）は解析集団に対して 3.1%と少数であり、AUC の比の 95%信頼区間は 0.775～2.50 と 1 を含み広くばらついていることから、臨床的意義はないと考えられた。また、日本人及び外国人において、ADA 抗体価の

分布を揃えたうえで 2000 例分の $AUC_{0\text{-}24hr}$ をそれぞれ発生させ、その分布を比較したところ同程度であった。ベースライン時の ADA 抗体価は日本人で低かったことから、日本人における人種の影響は ADA 抗体価によって部分的に説明できることが示された。

製剤は ADA との即時結合を免れた血漿中の遊離型 NS-401 の割合（F1）に対する有意な共変量であり、凍結乾燥製剤では凍結溶液製剤と比較して F1 が小さくなる傾向が認められ、AUC が約 21.5%低くなると推定された。しかし、AUC の比の 95%信頼区間が 0.561～1.08 と 1 を含むことから、臨床的意義はないと考えられた。

なお、体重はクリアランス（CL）及び分布容積に対する共変量ではあるものの、有意ではなかった。体重が大きい被験者では NS-401 の CL 及び分布容積が大きくなる傾向が認められたが、本剤は体重に応じて投与量を設定していることから CL が PK 全体に与える影響は大部分が相殺されると考えられた。共変量として ADA を組み入れた popPK モデルにおいても、体重を連続変数の共変量要因として検討したところ、体重は NS-401 の PK に対する有意な共変量ではなかった。

最終 popPK モデルとパラメータ推定値を用いて、サイクル 1/Day 1 及びサイクル 1/Day 5 の曝露指標（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24hr}$）のシミュレーションを実施した。日本人小児及び成人の体重（2019 年 国民健康・栄養調査における年齢区分ごとの体重分布）をもとに仮想日本人小児（年齢区分：2～5 歳、6～11 歳、12～17 歳）及び成人をそれぞれ 2000 例発生させ、解析に用いた。

12 μg/kg/日投与時において、小児患者の各年齢区分の曝露指標（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24hr}$）を成人と比較したところ、分布に大きな差異は認められなかった。

2.5.3.3 ER 解析

（1） 心臓安全性に関する ER 解析

NS-401 が心再分極に及ぼす影響を検討するため、0114 試験の BPDCN 及び AML 患者のデータを用いて ER 解析を実施し、血漿中の遊離型 NS-401 濃度と Fridericia 補正法により補正した QT 間隔（QTcF）及び RR 間隔との関係を評価した（2.7.2.3.5.1 項参照）。

遊離型 NS-401 濃度がエンドポイントに直接影響すると仮定した線形混合効果モデルで解析したところ、QTcF、ΔQTcF（投与開始時のベースラインの値を用いて調整した QTcF）及び ΔQTcFcyc（各サイクルのベースラインの値を用いて調整した QTcF）について、傾きの推定値がそれぞれ -0.0481、-0.0469、-0.0428 ms/μg/L であったことから、NS-401 は濃度依存的な QT 延長効果を示さないことが示唆された。RR、ΔRR（投与開始時のベースラインの値を用いて調整した RR 間隔）及び ΔRRcyc（各サイクルのベースラインの値を用いて調整した RR 間隔）についても、傾きの推定値がそれぞれ-0.767、-0.840、-0.877 ms/μg/L であったことから、NS-401 は濃度依存的な RR 間隔延長効果は示さないが、RR 間隔を短縮させる傾向が認められた。これは濃度依存的に心拍数を増加させることを表しているが、投与に関連したものとも考えられ、臨床的に重要ではないと考えられた。

また、NAb が QTcF 及び RR 間隔に与える影響について検討したが、NAb の有無及び抗体価のいずれにおいても明らかな傾向は認められなかった。

（2） 有効性及び安全性に関する ER 解析

有効性［寛解率、寛解持続期間、modified Severity Weighted Assessment Tool（mSWAT）スコア］、バイオマーカー（末梢血好中球数及び骨髄芽球比率）及び安全性（低アルブミン血症、トランスアミナーゼ上昇及び毛細血管漏出症候群）に対する本剤の曝露の影響を検討するため、外国人成人患者のデータを用いて ER 解析を実施した（2.7.2.3.5.2 項参照）。

BPDCN 患者（0114 試験）を対象に寛解率と曝露量の関係を多重ロジスティック回帰分析により検討したところ、サイクル 1/Day 1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ と寛解率の間に正の相関が認められた。サイクル 1 における NAb の存在は寛解率の低下と関連していた。また、寛解持続期間と曝露量の関係を多状態の移行を仮定したマルコフモデルにより検討したところ、サイクル 1/Day 1 における高曝露量群では低曝露量群と比較して、寛解状態から疾患進行による中止への移行に関するハザード比が 0.549 倍に減少することが示されたが、被験者数が限られ 95%信頼区間が 1 を含み広くなっており有意差は認められなかった。サイクル 3 における定量可能な NS-401 の有無についても平均寛解持続期間の短縮との関連がみられたが、95%信頼区間が 1 を含み広くなっており、推定値の精度は低かった。mSWAT スコア及びバイオマーカー（末梢血好中球数及び骨髄芽球比率）については、多くの被験者で本剤の効果を示唆する時間反応プロファイルが示されたが、明らかな ER 関係は認められなかった。

外国人成人患者（0114 試験、0214 試験及び 0314 試験）を対象に 6 つの安全性エンドポイント（有害事象：低アルブミン血症、トランスアミナーゼ上昇及び毛細血管漏出症候群、臨床検査値異常：アルブミン低下、AST 上昇及び ALT 上昇）と曝露量の関係を多重ロジスティック回帰分析により検討したところ、毛細血管漏出症候群、アルブミン低下及び AST 上昇はサイクル 1/Day 1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ と統計学的に有意な関連があることが示された。安全性エンドポイントのうち、3 つの有害事象（低アルブミン血症、トランスアミナーゼ上昇及び毛細血管漏出症候群）の重症度は、サイクル 1/Day 1 における $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の増加に伴い増悪傾向を示した。また、サイクル 1 における NAb の存在は毛細血管漏出症候群及びアルブミン低下に対して予測因子でないと考えられた。

2.5.3.4 免疫原性の解析

外国人成人患者（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験）を対象に、ベースライン時における本剤のジフテリア毒素ドメインに反応する抗体レベル、本剤投与後の ADA の増加及び抗 hIL-3 抗体の発現を評価するため、統合解析を実施した（2.7.2.4.1 項参照）。また日本人成人 BPDCN 患者（P1-02 試験）の成績についても併せて評価した。本項では、本剤に対する ADA 及び NAb に関する結果を示し、抗 hIL-3 抗体の発現状況は 2.7.2.4.1 項に示した。

本剤に対するベースライン時における ADA 及び NAb の陽性率は、海外試験の統合解析で 96.6%（198/205 例）及び 27.8%（45/162 例）、P1-02 試験で 72.7%（8/11 例）及び 0%（0/11 例）であった。本剤投与後の ADA 及び NAb の陽性率は、海外試験の統合解析で 99.5%（204/205 例）及び 91.7%（155/169 例）、P1-02 試験で 100.0%（11/11 例）及び 90.9%（10/11 例）であった。NS-401 の免疫原性の特徴としてベースライン時から ADA 陽性率が高い一方で NAb 陽性率は低いが、本剤投与後には両抗体の陽性率、ADA 抗体価が高くなる傾向が認められた。外国人（0114 試験）と日本人（P1-02 試験）で ADA 抗体価に顕著な差異は認められなかった。

サイクル 1/Day 1 における遊離型 NS-401 の曝露量は、ベースライン時に測定された ADA 抗体価に依存し、抗体価が大きい被験者では減少する傾向を示した。サイクル 3/Day 1 においてはベースライン時の ADA 抗体価に依存せず曝露量の大幅な減少が認められた。これは本剤投与後の免疫応答により本剤に対する ADA 抗体価が大幅に増加するためであると考えられた。ADA 抗体価が曝露量に及ぼす影響を分散分析によって検討したところ、本剤に対する ADA 抗体価は曝露量に対して統計学的に有意な影響を及ぼし、ベースライン時の ADA 抗体価が 800 以上の場合では ADA が検出されない場合と比較して統計学的に有意に曝露量を減少させることが示唆された。PopPK 解析においても、ベースライン時の ADA 抗体価は遊離型 NS-401 の曝露量の主要な変動要因であると考えられた。

サイクル 1 及び 3 における NS-401 に対する NAb が BPDCN 患者の有効性（寛解率）及び安全性に与える影響を ER 解析によって評価したところ、サイクル 1 における NAb の存在が共変量としてモデルに組み入れられ、有効性については、寛解率の低下（オッズ比 0.33）と関連していると考えられた。安全性については、6 つの安全性エンドポイントのうち 4 つ（低アルブミン血症、トランスアミナーゼ上昇、ALT 上昇、AST 上昇）が最終モデルに共変量として組み入れられ、有害事象の発現リスクの減少との関連が示唆されたが、有意差はいずれも認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

成人 BPDCN に対する本剤の有効性は、海外第 I/II 相試験（0114 試験）及び国内第 I/II 相試験（P1-02 試験）の結果を用いて評価した。なお、P1-02 試験は継続中であり、未治療 BPDCN の最終被験者の NS-401 投与開始後 6 ヵ月までのカットオフデータを用いて有効性を評価した。小児 BPDCN に対する有効性は、海外における小児患者 11 例に対する使用報告をもとに評価した。

各臨床試験及び使用報告の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験及び使用報告の概要

成人/小児	国内/海外 Phase	試験番号等	対象患者	有効性解析対象例数	主な有効性評価項目
成人	海外 第 I/II 相	STML-401-0114	18 歳以上の BPDCN 及び AML 患者	136 例［BPDCN 患者 87 例（未治療 68 例、再発又は難治性 19 例）、AML 患者 49 例］	寛解（CR+CRc）率
	国内 第 I/II 相	NS401-P1-02	18 歳以上の BPDCN 患者	11 例（未治療 7 例、再発又は難治性 4 例）	寛解（CR+CRc）率
小児	海外 —	小児投与例の公表文献（Single patient IND）	10, 12, 15 歳の BPDCN 患者	3 例（未治療 1 例、再発又は難治性 2 例）	最良総合効果
		小児投与例の公表文献	2～21 歳の BPDCN 患者	8 例（未治療 5 例、再発又は難治性 3 例）	最良総合効果

BPDCN：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、AML：急性骨髄性白血病、CR：完全寛解、CRc：微小残存皮膚異常を伴う臨床的完全寛解、IND：investigational new drug application

2.5.4.1 対象となった患者集団の特性

2.5.4.1.1 対象となった患者集団

0114 試験及び P1-02 試験の対象患者は、18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN とした。0114 試験では AML 患者も対象としていたが、本項では本申請の対象である BPDCN についてのみ記載する。いずれの試験も ECOG PS が 0～2、臓器機能（心臓、腎臓、肝臓）が保持されている患者を対象とした。なお、0114 試験では、本剤の特に注意すべき有害事象である毛細血管漏出症候群の発現リスクを軽減するため、血清アルブミン値（≧3.0 g/dL→≧3.2 g/dL）及び左室駆出率（40%以上→正常値）に関する選択基準が試験途中に変更され、P1-02 試験でも同様の選択基準が用いられた。

両試験の人口統計学的及び他の基準値の特性に顕著な差は認められなかった。年齢の中央値は 0114 試験で未治療 68.5 歳、再発又は難治性 72.0 歳、P1-02 試験で未治療 76.0 歳、再発又は難治性 57.0 歳であった。両試験ともに疾患分類によらず男性、ECOG PS 0～1、複数の病変を有する被験者がそれぞれ多かった（2.7.3.3.1.2 項参照）。

2.5.4.1.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異

0114 試験及び P1-02 試験に組み入れられた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性は、一般的な BPDCN 患者集団を反映していた [1, 2, 23]。

ただし、いずれの試験においても、全身状態や臓器機能（心臓、腎臓、肝臓）が一定基準値内の患者に限定し、NS-401 の効果判定に影響を与える活動性のがん（2 年以内の既往歴も含む）、臨床的に重大な心血管系疾患や呼吸器疾患、活動性の中枢神経系（CNS）白血病を有する患者等は除外した。市販後では、これらに該当する患者に投与することも想定されるため、患者の状態を十分に観察するよう注意を要する。

2.5.4.2 試験デザイン

0114 試験及び P1-02 試験の試験デザインは 2.5.1.4.1 項及び 2.5.1.4.2 項に概括した。

2.5.4.2.1 有効性評価項目

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

0114 試験、P1-02 試験のいずれの試験においても主要評価項目は寛解（CR+CRc）率とした。BPDCN には治療効果の判定基準が存在しないため、AML の IWG 判定基準（2003 年）[24]、悪性リンパ腫の治療効果判定基準（2007 年）[25]及び mSWAT による皮膚評価 [26]を参考に、Stemline Therapeutics 社と BPDCN の専門家が共同で 0114 試験の有効性に関する評価基準を作成した。「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（薬生薬審発 0331 第 1 号、令和 3 年 3 月 31 日）に記載のとおり、CR 率は生存期間の代替指標として臨床第 II 相試験の治療効果判定に一般的に用いられている。BPDCN の治療については、NCCN ガイドライン（2024 年 ver.3）において、CR 到達後に HSCT を実施することが推奨されており [9]、HSCT を実施した患者で予後が良好であったことが報告されている [13]。CRc は、微小残存皮膚異常を有する点以外は CR と同じ基準である。臨床的に活動性とはみなされない、あるいは重要ではない皮膚異常が残存することがあるため、本基準が設けられた。0114 試験開始当初、主要評価項目は CR＋CRc＋CRi 率であっ

たが、Food and Drug Administration（FDA）より CR 率への変更を指示された。そこで、CR、CRc 及び CRi の相対的な臨床的ベネフィットを評価するために、0114 試験のステージ 1 及び 2 の未治療 BPDCN 患者のデータを用い、有効性の指標を寛解持続期間として、CRc 例と CR 例の寛解持続期間を比較した。その結果、CRc 例と CR 例の寛解持続期間は非常に類似しており、CRc 例は CR 例と同様の利益が期待されると判断された。一方、CRi 例では、CR 例との同等性を示すには不十分であった。したがって、CRc が得られることで、CR 同様、HSCT 及び長期生存につなげられる可能性は高く、CR 又は CRc を達成することの臨床的意義はあると考え、FDA との合意を経て、有効性の主要評価項目を CR+CRc 率に変更した。

副次評価項目は両試験共に、真のエンドポイントである OS、類似疾患の治療剤で有効性評価に用いられている寛解（CR+CRc）持続期間、HSCT 実施率、奏効（CR+CRc+CRi+PR）率、奏効（CR+CRc+CRi+PR）持続期間、PFS、骨髄寛解率及び骨髄寛解持続期間とした。

0114 試験では治験責任医師による評価を主評価とし、P1-02 試験では評価者間のばらつきを最小限とするため独立評価委員会（IRC）による評価を主評価とした。

2.5.4.2.2 用法・用量

いずれの試験においても、NS-401 を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。

0114 試験は 4 つのステージから構成され、ステージ 1 では未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に NS-401［7、9、12、16 μg/kg/日（16 μg/kg/日は AML のみで計画）］を 3+3 デザインに従って 7 μg/kg/日から投与を開始し、NS-401 の MTD 又は複数例の DLT が認められない MTeD を決定した。ステージ 2 以降ではステージ 1 で決定した 12 μg/kg/日を投与した。

P1-02 試験は 2 つのパートで構成され、第 I 相パートでは、0114 試験で決定した 12 μg/kg/日を開始用量として選択し、3+3 デザインに従って DLT 発現状況を基に NS-401 の忍容性を確認した。第 II 相パートでは、第 I 相パートで忍容性が確認された 12 μg/kg/日を投与した。

2.5.4.3 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点

0114 試験及び P1-02 試験ではいずれも対照群を設定しておらず、主要評価項目の寛解（CR+CRc）率について、Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間（P1-02 試験では 90%信頼区間）の下限値が閾値寛解率の 10%を上まわることを成功基準とした。閾値寛解率は、臨床試験開始時に BPDCN に対する標準的な治療法が確立していなかったことから、臨床的に意味のない値として 10%と仮定した。

また、P1-02 試験では、未治療 BPDCN の最終被験者の NS-401 投与開始後 6 ヵ月時点でカットオフしたデータを用いて有効性評価を行っていることから、time to event に関する評価項目については、十分な追跡期間による結果が得られていないことに留意する必要がある。

2.5.4.4 有効性の主要な結果

0114 試験のステージ 3 の未治療 BPDCN 患者及び P1-02 試験の未治療 BPDCN 患者における本薬の投与継続期間、有効性の効果判定、奏効持続期間の swimmer plot を図 2.5.4.4-1 及び図 2.5.4.4-2 に示す。

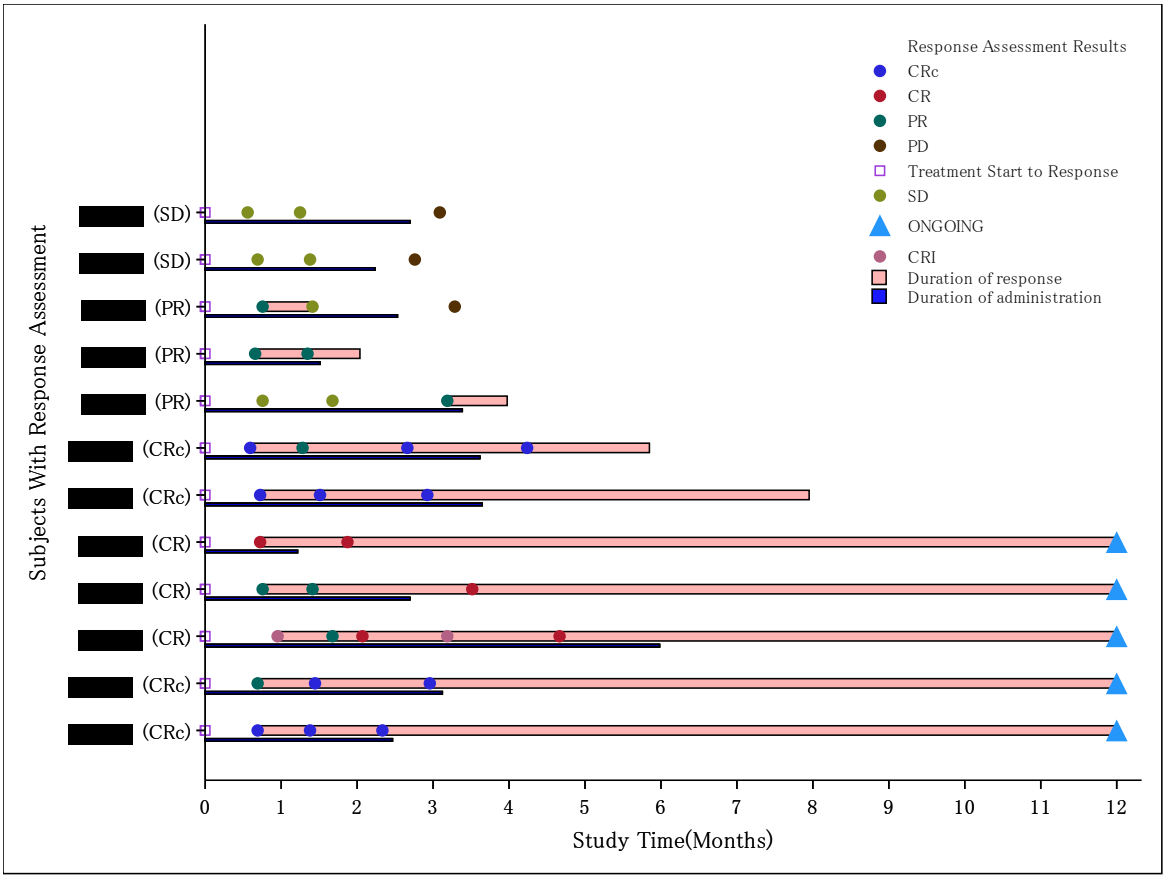


図 2.5.4.4-1 ステージ 3 の未治療 BPDCN 患者における
投与継続期間及び有効性評価に関する swimmer plot（0114 試験）

*13 例中 1 例（[redacted]）は response が発生していないため本解析から除外された。

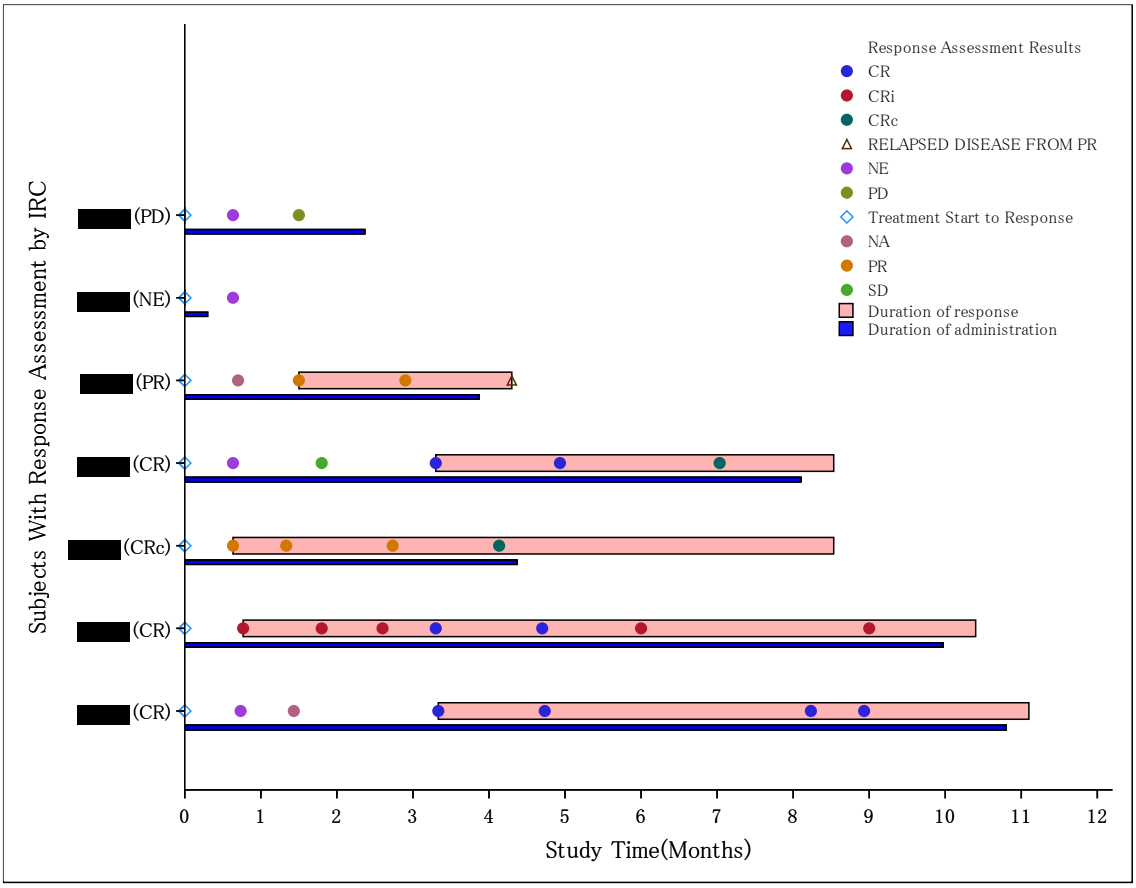


図 2.5.4.4-2 未治療の BPDCN 患者における
投与継続期間及び有効性評価に関する swimmer plot（P1-02 試験）

*被験者番号「NS401P102-」は省略

2.5.4.4.1 寛解（CR+CRc）率

0114 試験において、主要評価項目であるステージ 3（ピボタル期）の未治療 BPDCN 患者における寛解（CR+CRc）率は 53.8%（7/13 例）であり、95%信頼区間（25.1～80.8%）の下限値は事前に設定した閾値寛解率 10%を上まわり、成功基準を達成した。未治療 BPDCN 患者全体での寛解（CR+CRc）率は 56.9%（37/65 例）であり、37 例中 17 例は寛解後に疾患進行（PD）となったが、残りの 20 例は打ち切りとなった。寛解持続期間の中央値（範囲）は 24.9（0.99～57.36 超）ヵ月であり、6 ヵ月（180 日）を超えた被験者は 37 例中 19 例、12 ヵ月（360 日）を超えた被験者は 16 例であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者での寛解（CR+CRc）率は 21.1%（4/19 例）であり、寛解持続期間の中央値（範囲）は 3.3（2.79～13.93 超）ヵ月、寛解となった 4 例の寛解持続期間は 92、109、111 及び 424 超日であった（表 2.5.4.4.1-1、5.3.5.2-1 Erratum Table 11-13）。

P1-02 試験において、主要評価項目である未治療 BPDCN 患者における寛解（CR+CRc）率（IRC 評価）は 57.1%（4/7 例）であり、90%信頼区間（22.5～87.1%）の下限値は事前に設定した閾値寛解率 10%を上まわり、成功基準を達成した。寛解（CR 又は CRc）に到達したのはいずれも第 I 相パートの被験者であり、第 II 相パートでは被験者数が 2 例と少なかったこともあり、寛解（CR 又は CRc）に到達した被験者はいなかった。寛解持続期間の中央値（IRC 評価）は、データカット

オフ時点でイベント［PR、病勢の安定（SD）又は再発］が発生した被験者はいなかったため推定できなかった。

再発又は難治性 BPDCN 患者では、被験者数が 4 例と少なかったこともあり、寛解（CR 又は CRc）に到達した被験者はいなかった（表 2.5.4.4.1-2）。

未治療 BPDCN 患者における寛解（CR+CRc）率は P1-02 試験と 0114 試験で同程度であった。

表 2.5.4.4.1-1 寛解（CR+CRc）率及び寛解持続期間（0114 試験）－mITT－

	未治療				再発/難治
	ステージ 1、2 凍結溶液製剤 N=16	ステージ 3 凍結溶液製剤 N=13	ステージ 4 凍結乾燥製剤 N=36	全体 N=65	N=19
寛解（CR+CRc）率					
n (%)	14 (87.5)	7 (53.8)	16 (44.4)	37 (56.9)	4 (21.1)
（95%信頼区間）	(61.7, 98.4)	(25.1, 80.8)	(27.9, 61.9)	(44.0, 69.2)	(6.1, 45.6)
寛解持続期間（月）					
25th Percentile	2.5	NE	2.5	3.0	2.9
（95%信頼区間）	(1.3, 24.9)	(7.3, NE)	(1.0, 3.8)	(1.5, 5.9)	(2.8, 3.6)
中央値	24.9	NE	4.4	24.9	3.3
（95%信頼区間）	(1.5, NE)	(7.3, NE)	(2.3, NE)	(3.8, NE)	(2.8, NE)
75th Percentile	NE	NE	NE	NE	NE
（95%信頼区間）	(24.9, NE)	(NE、NE)	(3.8, NE)	(NE、NE)	(2.8, NE)
最小値，最大値	(1.31, 57.36+)	(3.91+, 36.14+)	(0.99, 24.90+)	(0.99, 57.36+)	(2.79, 13.93+)

NE：推定不能

［5.3.5.2-1 Table 11-9、5.3.5.3-2 Table_2.2.1.1, 2.2.4.1 を改変］

表 2.5.4.4.1-2 寛解（CR+CRc）率及び寛解持続期間（P1-02 試験）－IRC 評価、FAS－

	全体		第 I 相パート		第 II 相パート	
	未治療 (N=7)	再発/難治 (N=4)	未治療 (N=5)	再発/難治 (N=2)	未治療 (N=2)	再発/難治 (N=2)
寛解（CR+CRc）率						
n (%)	4 (57.1)	0	4 (80.0)	0	0	0
90%信頼区間	22.53, 87.12	NA	34.26, 98.98	NA	NA	NA
寛解持続期間（月）						
25th Percentile （90%信頼区間）	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)
中央値 （90%信頼区間）	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)
75th Percentile （90%信頼区間）	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)

NA：該当なし

［5.3.5.2-2 表 11.3.1.1.1-1, Table 14.2.5a を改変］

2.5.4.4.2 全生存期間（OS）

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者での OS 中央値（範囲）は 15.8（0.20～58.05 超）ヵ月であり、41 例が死亡し 24 例が打ち切りとなった。12、18、24 ヵ月時点での推定生存率（95%信頼区間）はそれぞれ 54.9（41.7～66.3）%、49.7（36.7～61.4）%、39.7（27.0～52.0）%であった。再発又は難治性 BPDCN 患者での OS 中央値（範囲）は 8.2（0.59～33.54 超）ヵ月であり、17 例が死亡し 2 例が打ち切りとなった。12、18、24 ヵ月時点での推定生存率（95%信頼区間）はそれぞれ 28.1（10.3～49.2）%、5.6（0.4～22.6）%、5.6（0.4～22.6）%であった。

P1-02 試験において、未治療 BPDCN 患者での OS 中央値は、データカットオフ時点で死亡した被験者が 7 例中 1 例であったため推定できなかった。再発又は難治性 BPDCN 患者の OS 中央値（90%信頼区間）は、6.67（5.53～NA）ヵ月であり、2 例が死亡し 2 例が打ち切りとなった。

2.5.4.4.3 HSCT 実施率

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者での HSCT 実施率は 32.3%（21/65 例）であり、HSCT 実施前の効果判定は 11 例が CR、8 例が CRc、2 例が PR であった。HSCT を実施した被験者の半数以上（13 例、62%）が最終追跡評価時点（追跡期間中央値 36.6 ヵ月）で生存しており、OS 中央値は推定できなかったが、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点での生存率は 81%、81%及び 69%であった。HSCT を実施した 21 例中 19 例（90.5%）で CR 又は CRc を達成し、2 例（9.5%）は PR であった。また、本剤投与後に別治療を挟んで HSCT を実施した 11 例中 8 例が奏効し、CR 又は CRc が 2 例、PR が 6 例であった。OS 中央値は 21.5（95%信頼区間：7.2～35.9）ヵ月であり、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点での生存率はそれぞれ 73%、62%及び 47%であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者における HSCT 実施率は 5.3%（1/19 例）であり、この被験者の HSCT 実施前の最良総合効果は CRc であり、寛解持続期間は 14 ヵ月超、OS は 16 ヵ月であった。

P1-02 試験において、未治療 BPDCN 患者における HSCT 実施率は 14.3%（1/7 例）であり、この被験者は CRc 到達後に非血縁ドナーによる同種移植を行い、データカットオフ時点で生存していた。

再発又は難治性 BPDCN 患者における HSCT 実施率は 25.0%（1/4 例）であり、この被験者は PD の判定後に血縁ドナーによる同種移植を行ったが、その後死亡した。

2.5.4.4.4 奏効（CR+CRc+CRi+PR）率

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者での奏効（CR+CRc+CRi+PR）率は 75.4%（49/65 例）であり、49 例中 26 例は奏効後に PD 又は死亡したが、残りの 23 例は再発せず打ち切りとなった。奏効持続期間の中央値（範囲）は 7.3（0.69～57.36 超）ヵ月であり、6 ヵ月（180 日）を超えた被験者は 49 例中 24 例、12 ヵ月（360 日）を超えた被験者は 18 例であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者の奏効（CR+CRc+CRi+PR）率は 57.9%（11/19 例）であり、奏効持続期間の中央値（範囲）は 2.9（0.72～13.93 超）ヵ月であった。

P1-02 試験において、未治療 BPDCN 患者における奏効（CR+CRc+CRi+PR）率（IRC 評価）は 71.4%（5/7 例）であり、奏効持続期間の中央値は、データカットオフ時点でイベント（再発又は PR 以上の基準を満たさない）が発生した被験者が 5 例中 1 例であったため推定できなかった。

再発又は難治性 BPDCN 患者における奏効（CR+CRc+CRi+PR）率（IRC 評価）は 50.0%（2/4 例）であり、奏効持続期間の中央値は、データカットオフ時点でイベントが発生した被験者が 2 例中 1 例（奏効持続期間：2.60 ヵ月）であったため推定できなかった。

P1-02 試験の奏効（CR+CRc+CRi+PR）率は 0114 試験と同程度であった。

2.5.4.4.5 無増悪生存期間（PFS）

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者での PFS 中央値（範囲）は 4.4（0.2～58.1 超）ヵ月であり、65 例中 37 例（56.9%）は PD、11 例（16.9%）は死亡し、残りの 17 例は打ち切りとなった。

再発又は難治性 BPDCN 患者 19 例における PFS 中央値（範囲）は 2.2（0.5～15.7）ヵ月であった。19 例中 17 例（89.5%）は PD、1 例（5.3%）は死亡し、残りの 1 例は打ち切りとなった。

P1-02 試験において、未治療 BPDCN 患者及び再発又は難治性 BPDCN 患者における IRC 評価による PFS 中央値は、データカットオフ時点でイベントが発生した被験者が 7 例中 2 例（PD：1 例、PD 前に死亡：1 例）及び 4 例中 2 例（PD：2 例）であったため推定できなかった。

2.5.4.4.6 骨髄寛解率

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者の骨髄寛解率は 70.0%（21/30 例）、骨髄寛解持続期間の中央値（範囲）は 6.4（0.72～52.27 超）ヵ月であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者の骨髄寛解率は 60.0%（6/10 例）、骨髄寛解持続期間の中央値（範囲）は 3.2（0.72～13.93 超）ヵ月であった。

P1-02 試験において、未治療 BPDCN 患者の骨髄寛解率（IRC 評価）は 66.7%（4/6 例）であり、骨髄寛解持続期間中央値は、データカットオフ時点でイベント（SD、再発又は骨髄芽球≧5%に増加）が発生した被験者が 4 例中 1 例であったため推定できなかった。

再発又は難治性 BPDCN 患者の骨髄寛解率（IRC 評価）は 50.0%（2/4 例）であり、骨髄寛解持続期間中央値は、データカットオフ時点でイベントが発生した被験者が 2 例中 1 例であったため推定できなかった。

P1-02 試験の骨髄寛解率は 0114 試験と同程度であった。

2.5.4.5 部分集団解析

（1） 年齢別の有効性

0114 試験における年齢（65 歳以上、65 歳未満）別の寛解（CR+CRc）率は、未治療 BPDCN で 65 歳未満 57.7%（15/26 例）、65 歳以上 56.4%（22/39 例）、再発又は難治性 BPDCN で 65 歳未満 16.7%（1/6 例）、65 歳以上 23.1%（3/13 例）であり、未治療及び再発又は難治性 BPDCN いずれにおいても年齢にかかわらず有効性が確認できた。OS は 65 歳以上と比べ 65 歳未満で延長する傾向が認められたが、これは HSCT 実施率の差によるものと考えられた（表 2.5.4.5-1）。

表 2.5.4.5-1 年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有効性の要約（0114 試験）－mITT 集団－

	未治療		再発/難治	
	65 歳未満 N=26	65 歳以上 N=39	65 歳未満 N=6	65 歳以上 N=13
寛解（CR+CRc）率				
n (%)	15 (57.7)	22 (56.4)	1 (16.7)	3 (23.1)
95%信頼区間	36.9, 76.6	39.6, 72.2	0.4, 64.1	5.0, 53.8
寛解持続期間（月）				
中央値（95%信頼区間）	NE (1.5, NE)	5.9 (3.4, NE)	NE (NE, NE)	3.0 (2.8, NE)
最小値，最大値	0.99, 51.75	1.31, 57.36	13.93, 13.93	2.79, 3.65
OS（月）				
中央値（95%信頼区間）	27.7 (11.5, NE)	11.9 (6.9, 18.2)	13.8 (0.6, NE)	7.1 (3.7, 10.1)
HSCT 実施率				
n (%)	11 (42.3)	10 (25.6)	1 (16.7)	0 (0.0)
95%信頼区間	23.4, 63.1	13.0, 42.1	0.4, 64.1	0.0, 0.0
奏効（CR+CRc+CRi+PR）率				
n (%)	18 (69.2)	31 (79.5)	3 (50.0)	8 (61.5)
95%信頼区間	48.2, 85.7	63.5, 90.7	11.8, 88.2	31.6, 86.1
奏効持続期間（月）				
中央値（95%信頼区間）	NE (1.5, NE)	4.4 (2.5, NE)	3.5 (1.2, NE)	2.8 (0.7, 3.0)
最小値，最大値	0.89, 51.75	0.69, 57.36	1.22, 13.93	0.72, 3.65

NE：推定不能

［5.3.5.3-2 Table_2.2.1.2, Table_2.2.2.2, Table_2.2.3.2, Table_2.2.4.2, Table_2.2.5.2, Table_2.2.6.2 を改変］

（2） 病変部位別の有効性

0114 試験におけるベースライン時の病変部位［皮膚病変のみ、皮膚以外（骨髄、血液、リンパ節又は内臓）の各種病変のみ、皮膚病変及び皮膚以外の各種病変の両方を持つ患者］別の寛解（CR+CRc）率は、未治療 BPDCN で皮膚病変のみ 72.2%（13/18 例）、皮膚以外の各種病変で 50.0%（2/4 例）、皮膚と皮膚以外の各種病変で 50.0%（21/42 例）、再発又は難治性 BPDCN で順に 33.3%（1/3 例）、25.0%（1/4 例）、16.7%（2/12 例）であり、未治療 BPDCN 患者、再発又は難治性 BPDCN 患者のいずれにおいても疾患部位にかかわらず有効性が確認できた（表 2.5.4.5-2）。

表 2.5.4.5-2 ベースライン時の病変部位別の有効性の要約（0114 試験）－mITT 集団－

	未治療[a]			再発/難治		
	皮膚 N=18	皮膚以外 N=4	皮膚+皮膚以外 N=42	皮膚 N=3	皮膚以外 N=4	皮膚+皮膚以外 N=12
寛解（CR+CRc）率						
n (%)	13 (72.2)	2 (50.0)	21 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (16.7)
95%信頼区間	46.5, 90.3	6.8, 93.2	34.2, 65.8	0.8, 90.6	0.6, 80.6	2.1, 48.4
寛解持続期間（月）						
中央値	24.9	NE	NE	3.0	3.6	NE
（95%信頼区間）	(2.5, NE)	(3.0, NE)	(2.3, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(2.8, NE)
最小値，最大値	0.99, 57.36	2.99, 52.27	1.31, 51.75	3.02, 3.02	3.65, 3.65	2.79, 13.93
OS（月）						
中央値	15.8	32.7	12.3	15.4	5.7	6.7
（95%信頼区間）	(7.2, 38.4)	(5.3, NE)	(8.6, 27.7)	(14.5, NE)	(1.1, NE)	(3.7, 11.9)
HSCT 実施率						
n (%)	8 (44.4)	0	13 (31.0)	0	0	1 (8.3)
95%信頼区間	21.5, 69.2	0.0, 60.2	17.6, 47.1	(0.0, 70.8)	(0.0, 60.2)	(0.2, 38.5)
奏効（CR+CRc+CRi+PR）率						
n (%)	13 (72.2)	3 (75.0)	32 (76.2)	3 (100.0)	1 (25.0)	7 (58.3)
95%信頼区間	46.5, 90.3	19.4, 99.4	60.5, 87.9	29.2, 100.0	0.6, 80.6	27.7, 84.8
奏効持続期間（月）						
中央値	24.9	4.6	7.0	2.3	3.6	2.8
（95%信頼区間）	(2.5, NE)	(1.5, NE)	(2.2, NE)	(1.6, NE)	(NE, NE)	(0.7, 3.5)
最小値，最大値	0.99, 57.36	1.54, 52.27	0.69, 51.75	0.76, 3.02	3.65, 3.65	0.72, 13.93

a：いずれにも該当しない 1 例を除く
NE：推定不能

［5.3.5.3-2 Table_2.2.12.1, Table_2.2.12.2, Table_2.2.12.3, Table_2.2.12.4, Table_2.2.12.5, Table_2.2.12.6, Table_2.2.12.7, Table_2.2.12.8, Table_2.2.12.9 を改変］

（3） HSCT 実施有無別の有効性

0114 試験の未治療 BPDCN 患者 65 例における HSCT 実施有無別［本剤投与後に HSCT 実施（21 例）、HSCT 実施後寛解（CR+CRc）達成（本剤投与後に HSCT 実施 21 例のうち 19 例）、代替治療後に HSCT 実施（11 例）、HSCT 未実施（33 例）］の OS 中央値（95%信頼区間）は、本剤投与後に HSCT 実施例では推定できず、HSCT 後寛解（CR+CRc）達成例では 38.4（18.9～NE）ヵ月、代替治療後に HSCT 実施例では 21.5（7.2～35.9）ヵ月、HSCT 未実施例では 9.0（5.9～12.0）ヵ月であった。なお、HSCT 未実施例において OS の最大値は 54 ヵ月であり、12 ヵ月及び 24 ヵ月時点で生存していた被験者は、それぞれ 9 例（CR 5 例、CRc 3 例、PR 1 例）及び 4 例（CR 3 例、CRc 1 例）であった（表 2.5.4.5-3、5.3.5.2-1 Table 11-8）。

表 2.5.4.5-3 未治療 BPDCN 患者における HSCT 有無別の OS の要約（0114 試験）
－mITT 集団－

	本剤投与後 HSCT 実施	本剤投与後 HSCT 実施 +CR/CRc 達成	代替治療後 HSCT 実施	HSCT 未実施
	N=21	N=19	N=11	N=33
死亡 n (%)	8 (38.1)	8 (42.1)	7 (63.6)	26 (78.8)
打ち切り n (%)	13 (61.9)	11 (57.9)	4 (36.4)	7 (21.2)
追跡期間（月）				
中央値（95%信頼区間）	36.6 (21.6, 51.7)	36.6 (17.8, 53.1)	31.2 (10.2, NE)	30.0 (12.6, NE)
OS（月）				
中央値（95%信頼区間）	NE (18.9, NE)	38.4 (18.9, NE)	21.5 (7.2, 35.9)	9.0 (5.9, 12.0)
最小値，最大値	3.45, 58.05	3.45, 58.05	6.80, 35.91	0.20, 53.95
12 ヵ月時点生存率	N=21	N=19	N=10	N=30
生存 n (%)	17 (81.0)	15 (78.9)	7 (70.0)	9 (30.0)
生存率[a] %（95%信頼区間）	81.0 (56.9, 92.4)	78.9 (53.2, 91.5)	72.7 (37.1, 90.3)	30.4 (15.3, 47.1)
18 ヵ月時点生存率	N=18	N=16	N=9	N=29
生存 n (%)	14 (77.8)	12 (75.0)	5 (55.6)	6 (20.7)
生存率[a] %（95%信頼区間）	81.0 (56.9, 92.4)	78.9 (53.2, 91.5)	62.3 (27.7, 84.0)	23.2 (10.0, 39.5)
24 ヵ月時点生存率	N=16	N=15	N=8	N=29
生存 n (%)	10 (62.5)	9 (60.0)	3 (37.5)	4 (13.8)
生存率[a] %（95%信頼区間）	69.4 (43.8, 85.1)	65.8 (38.6, 83.2)	46.8 (13.5, 74.9)	15.5 (5.1, 31.0)

a：Kaplan-Meier 推定量による生存率及び対数変換による信頼区間
NE：推定不能

［5.3.5.2-1 Table14.2.18.1.1, Table14.2.18.3.1 を改変］

（4） 製剤別の有効性

0114 試験における製剤（凍結溶液製剤、凍結乾燥製剤）別の未治療 BPDCN 患者における寛解（CR+CRc）率は、凍結溶液製剤で 53.8%（7/13 例）、凍結乾燥製剤で 44.4%（16/36 例）であり、両製剤で同程度であった。

（5） MYC 陽性/陰性別の有効性

P1-02 試験において、MYC 陽性例は未治療 BPDCN 患者で 7 例中 1 例、再発又は難治性 BPDCN 患者で 4 例中 2 例に確認された。未治療 BPDCN 患者における MYC 陽性/陰性別の寛解（CR+CRc）率は、陽性例で 100.0%（1/1 例）、陰性例で 50.0%（3/6 例）であった。再発又は難治性 BPDCN 患者の寛解（CR+CRc）率は陽性陰性ともに 0%であったが、奏効（CR+CRc+CRi+PR）率は陽性例で 50.0%（1/2 例）、陰性例で 50.0%（1/2 例）であった。

2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

0114 試験において、サイクル数の平均値及び最大値は、未治療 BPDCN 患者で 4 及び 76 サイクル、再発又は難治性 BPDCN 患者で 2 及び 7 サイクルであった。6 サイクル以上投与した被験者は未治療 BPDCN 患者で 34.8%（24/69 例）、再発又は難治性 BPDCN 患者で 15.0%（3/20 例）であった。

未治療 BPDCN 患者において、寛解（CR+CRc）持続期間の中央値（範囲）は 24.9（0.99～57.36 超）ヵ月であり、37 例中 16 例は 12 ヵ月を超えていた。また、OS 中央値（範囲）は 15.8（0.20～

58.05 超）ヵ月であり、12、18 及び 24 ヵ月時点での推定生存率はそれぞれ 54.9%、49.7%及び 39.7%であった。

再発又は難治性 BPDCN 患者において、寛解（CR+CRc）持続期間の中央値（範囲）は 3.3（2.79～13.93 超）ヵ月、寛解となった 4 例の寛解持続期間は 92、109、111 及び 424 超日であった。また、OS 中央値（範囲）は 8.2（0.59～33.54 超）ヵ月であり、12、18 及び 24 ヵ月時点での推定生存率はそれぞれ 28.1%、5.6%及び 5.6%であった。

本剤投与によって ADA 及び NAb の陽性率及びその抗体価が増加するものの、長期投与時においても本剤の有効性に問題はなく、耐薬性は認められなかった。

2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義

NCCN ガイドライン（2024 年 ver.3）において、BPDCN の治療では、寛解到達後に HSCT を実施することが推奨されており [9]、HSCT を実施した患者では予後が良好であったことが報告されている [13]。HSCT の治療成績は、特に第 1 寛解期に実施した場合、最も予後が優れていることが報告されており [27, 28]、寛解が得られ病勢のコントロールができている状態で HSCT を行うことが重要であると考えられる。

0114 試験及び P1-02 試験の未治療 BPDCN 患者において、本剤投与により寛解（CR+CRc）率で良好な成績が得られ、年齢に関わらず同程度の寛解率が確認された。0114 試験の未治療 BPDCN 患者では、寛解到達例の半数で本剤投与後に HSCT が実施され、本剤投与後の HSCT 実施例（PR 2 例を含む）では OS 中央値は推定できず、良好な予後が確認された。年齢等により HSCT が困難な被験者においても、CR 又は CRc 到達により、1 年以上の長期生存例が複数確認された。

また、0114 試験の再発又は難治性 BPDCN 患者では、寛解（CR+CRc）率は 21.1%（4/19 例）であり、寛解となった 4 例の寛解持続期間はそれぞれ 92、109、111 及び 424 超日であった。P1-02 試験では再発又は難治性 BPDCN 患者が 4 例と少数であり、CR 又は CRc を達成した患者は認められなかったものの、CRi 及び PR が各 1 例に認められ、一定の有効性は確認された。

移植の有無に関わらず、本剤投与により寛解に到達することで長期生存が得られる可能性があり、予後不良の BPDCN 患者において OS を延長する臨床的意義は大きいと考えられる。

2.5.4.8 小児患者における有効性

本剤は CD123 を標的とした薬剤であり、小児 BPDCN 患者の腫瘍細胞においても成人 BPDCN 患者と同様に CD123 の発現が認められること [21]、また、小児 BPDCN 患者は成人 BPDCN 患者よりも治療反応性が良好であることから [19]、本剤は小児 BPDCN 患者に対しても成人と同様の有効性が期待できると考えた。以下に外国人小児 BPDCN 患者 11 例に対する本剤の使用経験について示す。これら 11 例に対する本剤の使用経験から、事例は限定的であるものの、本剤は成人と同様の用法・用量において、2 歳以上の小児 BPDCN 患者に対しても一定の有効性が確認された。

（1） 米国における 3 例の使用経験

医師主導の Single-patient IND により、単施設において 10～15 歳の小児患者 3 例（未治療 BPDCN 患者 1 例、再発/難治性 BPDCN 患者 2 例）に本剤が投与された。0114 試験の有効性及び安全性を基に、3 例全例に成人同様、本剤 12 μg/kg/日を 2～3 週間ごとに 5 日間 15 分かけて静脈内投与し、

3 例中 2 例の患者で本剤による一定の効果（未治療 BPDCN 患者 1 例：サイクル 2 で病変縮小、再発又は難治性 BPDCN 患者 1 例：サイクル 1 で部分的奏効後、サイクル 2 で形態学的寛解）が認められた。

（2） 米国及び欧州における 8 例の使用経験

2～21 歳の小児患者 8 例（未治療 BPDCN 患者 5 例、再発/難治性 BPDCN 患者 3 例）に本剤 12 μg/kg/日が投与された。最良総合効果は、未治療 BPDCN 患者では CR3 例（そのうち 2 例はそれぞれアザシチジン及びベネトクラクス併用、髄腔内化学療法併用あり）、PR、SD が各 1 例、再発/難治性 BPDCN 患者では最小奏効、SD、PD が各 1 例であり、8 例中 7 例が本剤投与後に HSCT を実施した。最終フォローアップ時点で、5 例の患者が生存（6 ヵ月超～36 ヵ月超）していた。

2.5.4.9 推奨される用法・用量の根拠

（1） 成人における推奨用法・用量の根拠

0114 試験に先だって実施された BPDCN を含む造血器腫瘍患者を対象とした海外医師主導試験（50047 試験 [22]）では、2 種類の投与方法が評価された。レジメン A では、隔日で最大 6 回 5 用量（4.00、5.32、7.07、9.40 及び 12.50 μg/kg/日）を 15 分間静脈内投与したが DLT に達しなかった。患者のコンプライアンス等を改善するため変更したレジメン B では、1 日 1 回最大 5 回 5 用量（7.07、9.40、12.50、16.60 及び 22.12 μg/kg/日）を 15 分間静脈内投与したところ、DLT は 22.12 μg/kg/日、MTD は 16.60 μg/kg/日であり、リスクベネフィットを勘案して第 II 相推奨用量は 12 μg/kg/日とした（5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 4 3.7.2 項参照）。

0114 試験では、ステージ 1 において本剤 7、9 又は 12 μg/kg/日を 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与した後、16 日間休薬し（21 日間を 1 サイクル）、サイクルを繰り返した。この開始用量は、上記の医師主導試験から得られた安全性の結果に裏付けられた。ステージ 1 の結果、ステージ 2 以降は MTeD である 12 μg/kg/日が選択された。この用法・用量で本剤を投与した結果、有効性が確認され、忍容性は良好であり、安全性は管理可能で蓄積毒性は認められなかった。

そこで国内 P1-02 試験においても 0114 試験の MTeD であり、安全性及び有効性が確認されている 12 μg/kg/日を開始用量とし、0114 試験と同様の適格性基準及び用法・用量にて忍容性を検討した。その結果、日本人の BPDCN 患者においても、12 μg/kg/日の用量で忍容性が認められ海外 0114 試験と同様の有効性と安全性が確認された。

また、日本人（P1-02 試験）と外国人（0114 試験）BPDCN 患者における PK パラメータを比較した結果、ADA 抗体価ごとの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は日本人と外国人を比較して大きな差異は認められず、日本人患者に対しても外国人患者と同程度の曝露が得られると考えた（2.7.2.3 項参照）。

以上より、0114 試験及び P1-02 試験で設定した BPDCN 患者の用法・用量は適切であると考えられた。

（2） 小児における推奨用法・用量の根拠

本剤は CD123 を発現する腫瘍細胞に取り込まれることで、抗腫瘍効果を発揮する。小児 BPDCN 患者においても、成人と同様に腫瘍細胞に CD123 が発現しており [21]、本剤の曝露により抗腫瘍効果が期待される。

BPDCN の診断は成人及び小児共に、皮膚、リンパ節、骨髄及び末梢血の病理学的生検に基づき行われ、特異的マーカーの共発現の有無は免疫組織化学又はフローサイトメトリーにより確認される [3]。また、治療法は、小児でも成人と同様に ALL、AML、リンパ腫に準じた治療が実施されており、治療体系についても大きな差はない [19]。

2～21 歳の外国人小児 BPDCN 患者 11 例に 0114 試験及び P1-02 試験と同様の用法・用量で本剤を投与した結果、事例は限定的であるものの、小児 BPDCN 患者に対しても一定の有効性が確認され（2.5.4.8 項参照）、安全性プロファイルは成人患者と概ね同様であった（2.7.4.5.5 項参照）。また、市販後安全性報告による小児データにおいても小児患者に特有の有害事象は認められなかった（2.7.4.6 項参照）。

本剤を小児に投与した際の PK に関する情報は外国人も含め得られていないため、popPK 解析を用いたシミュレーションにより、0114 試験及び P1-02 試験の用法・用量と同一の 12 μg/kg/日を投与した場合の本剤の血漿中薬物濃度推移を推定した結果、仮想日本人小児（2～17 歳）と仮想日本人成人で同程度の曝露量が得られた（2.7.2.3.4.3 項参照）。また、0114 試験の BPDCN 患者データを用いて寛解率と曝露量の関係を検討したところ、サイクル 1/Day 1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ と寛解率の間に正の相関が認められた（2.7.2.3.5.2 項参照）。小児の曝露量は成人と同程度と推定されることから、ER 解析の結果を併せて考えると、2 歳以上の小児患者においても成人と同様の有効性が期待できることを支持する。

2 歳未満の BPDCN 患者への投与経験はなく、有効性及び安全性が確立していないこと、2 歳以上の小児患者で成人と同程度の曝露と有効性が期待できることを踏まえ、2 歳以上の小児患者を対象とし、これらの患者における用法・用量を成人患者と同じ用法・用量に設定することは適切であると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

成人 BPDCN に対する本剤の安全性は、国内第 I/II 相試験（P1-02 試験）及び海外第 I/II 相試験（0114 試験）の結果を用いて評価した。P1-02 試験は継続中であり、未治療 BPDCN の最終被験者の NS-401 投与開始後 6 ヵ月までのカットオフデータを用いて安全性を評価した。小児 BPDCN に対する安全性は、海外における小児患者 11 例に対する使用報告及び市販後データをもとに示した。

また、NS-401 の安全性を裏付ける目的で、BPDCN 以外の造血器腫瘍を対象とした海外第 I/II 相試験の 0114 試験（対象：AML）、0214 試験（対象：完全寛解状態の予後不良の AML）、0314 試験（対象：高リスク MPN）及び 0414 試験（対象：再発又は難治性 MM）の安全性情報を参考情報として本申請資料に含め、2.7.4 項に示した。

2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害事象

本剤は IL-3 受容体 α サブユニットである CD123 を発現する腫瘍細胞のタンパク合成を阻害し、伸長因子-2 を不活性化することで、アポトーシス（細胞死）を誘導し、抗腫瘍効果を発揮する。

本剤を用いた治療により、毛細血管漏出症候群、肝機能障害、視力障害及び色覚異常、過敏症、骨髄抑制に伴う好中球減少による感染症、血小板減少による出血傾向、ヘモグロビン減少及び出血による貧血等が懸念される。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

毛細血管漏出症候群の発現及び回復を確認するために、体重、血清アルブミン、浮腫、体液過剰又は低血圧をモニタリングした。毛細血管漏出症候群の症状や徴候が認められた場合は、治験実施計画書で規定した基準（表 2.5.5.11-1）に基づき、本剤の休薬や対症療法を行った。

肝機能障害の発現及び回復を確認するために、AST、ALT 及び総ビリルビン等をモニタリングし、AST 又は ALT の増加が認められた場合は、治験実施計画書で規定した基準に基づき、本剤を休薬した。また、肝機能検査値に基づき、潜在的薬剤誘発性肝障害を評価した。

BPDCN の CNS 浸潤等による視力障害のリスクがあること、また類似の作用機序を有するデニロイキン ジフチトクスで視力障害又は色覚異常が認められていることから [29]、異常が認められた場合は、眼科検査にて視力及び色覚異常の有無を評価した。視力障害が発現した場合、画像検査や脳脊髄液検査にて BPDCN の CNS 浸潤の有無を確認することが推奨され、CNS 浸潤が認められた場合、本剤を中止することとした。

過敏症の発現及び回復を確認するために、本剤投与後には過敏症の症状や徴候をモニタリングした。症状や徴候が認められた場合は、治験実施計画書で規定した基準に基づき、本剤の休薬や中止、対症療法を行った。また、過敏症の発現を防ぐために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤を投与した。

骨髄抑制に伴う血球減少及び回復を確認するために、白血球数、好中球数、血小板数など血液学的検査値をモニタリングし、血球減少が認められた場合は、医師判断により必要に応じて休薬や減量を行った。

2.5.5.3 動物における毒性学的情報

本剤を用いた遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は、ICH S6(R1)ガイドライン（「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について、平成 24 年 3 月 23 日付 薬食審査発 0323 第 1 号）又は ICH S9 ガイドライン（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて、平成 22 年 6 月 4 日付 薬食審査発 0604 第 1 号）に基づき実施しなかった。

なお、マウスを用いた検討で、IL-3 受容体を標的とした薬剤（IL-3 受容体抗体など）によって IL-3 受容体を介したシグナル伝達を阻害すると胎児の造血幹細胞の減少が認められたとの報告があることから、タグラキソフスプが正常細胞における IL-3 受容体を介したシグナル伝達経路を阻害することによって、胎児造血幹細胞の発達（分化や増殖）に有害な影響を及ぼす可能性が懸念される（2.6.6.9（5）項参照）。

2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴

BPDCN を対象とした P1-02 試験及び 0114 試験における被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は 2.5.4.1 項に示した。

2.5.5.4.2 曝露の程度

P1-02 試験のデータカットオフまでの未治療 BPDCN 及び再発又は難治性 BPDCN に対する曝露期間の中央値（範囲）は 131.0（9～324）日及び 66.5（3～120）日、サイクル数の中央値は 7 サイクル及び 4 サイクル、累積投与量の中央値は 21957.60 μg 及び 8378.95 μg であった。

0114 試験における未治療 BPDCN 及び再発又は難治性 BPDCN に対する曝露期間の中央値（範囲）は 68.0（1～1622）日及び 40.0（3～138）日、サイクル数の中央値は 4 サイクル及び 2 サイクル、累積投与量の中央値は 18750.00 μg 及び 9000.00 μg であった。

両試験ともに未治療 BPDCN 患者では、再発又は難治性 BPDCN 患者と比較して NS-401 の曝露期間が長かった。

2.5.5.5 安全性の主要な結果

2.5.5.5.1 有害事象

2.5.5.5.1.1 比較的よくみられる有害事象

P1-02 試験及び 0114 試験共に有害事象発現率は 100.0%であり、副作用発現率は P1-02 試験で 100.0%（11/11 例）、0114 試験で 89.9%（80/89 例）であった。

いずれかの試験で 50%以上に発現した有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（P1-02 試験 81.8%、0114 試験 64.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（72.7%、59.6%）、低アルブミン血症（54.5%、50.6%）、低カリウム血症（54.5%、20.2%）及び毛細血管漏出症候群（54.5%、21.3%）であった。

また、いずれかの試験で 30%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（63.6%、30.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（54.5%、31.5%）、好中球数減少（45.5%、0%）、血小板数減少（36.4%、0%）及び血小板減少症（18.2%、32.6%）であった。

本剤投与により懸念される有害事象について、両試験の成績を以下に示す（2.7.4.2.1.7 項参照）。

（1） 毛細血管漏出症候群（CLS）関連の有害事象

CLS 関連の有害事象発現率は、P1-02 試験で 81.8%（9/11 例）、0114 試験で 56.2%（50/89 例）であり、Grade 3、Grade 4 及び Grade 5 の有害事象は P1-02 試験で 9.1%（1/11 例）、9.1%（1/11 例）及び 0%、0114 試験で 2.2%（2/89 例）、2.2%（2/89 例）及び 3.4%（3/89 例）であった。重篤な有害事象は P1-02 試験で 36.4%（4/11 例）、0114 試験で 12.4%（11/89 例）であった。

CLS 関連の有害事象の内訳は、P1-02 試験で毛細血管漏出症候群及び低アルブミン血症が各 54.5%（6/11 例）、0114 試験で低アルブミン血症 50.6%（45/89 例）、毛細血管漏出症候群 21.3%（19/89 例）及び蛋白尿 4.5%（4/89 例）であった。

毛細血管漏出症候群について、Grade 3 以上の事象は P1-02 試験で 18.2%（2/11 例）、0114 試験で 7.9%（7/89 例）であり、多くの事象は Grade 2 以下であった。0114 試験の初期に Grade 5 が発現したことから選択基準や休薬基準が見直され、また、後に CLS 管理ガイダンス（表 2.5.5.11-1）が作成された。その結果、0114 試験の Grade 3 以上の発現率は 8%（10/132 例）［変更前 17%（1/6 例）］、Grade 5 の発現率は 2%（3/132 例）［変更前 17%（1/6 例）］と毛細血管漏出症候群の発現リスクは軽減された（変更前後の発現率は AML も含めて算出）。

毛細血管漏出症候群の発現までの期間中央値は P1-02 試験で 24.5 日、0114 試験で 6.0 日、回復までの期間中央値は P1-02 試験で 15.5 日、0114 試験で 6.0 日であった。P1-02 試験では 0114 試験と比較して毛細血管漏出症候群の発現が遅く、回復に時間を要したが、両試験ともに多くの毛細血管漏出症候群はサイクル 1 及び 2 の投与期間中又は投与後数日以内に認められ、1～2 週間以内に回復する傾向が認められた。

両試験で認められた低アルブミン血症及び蛋白尿はいずれも非重篤であった。

（2） 薬剤に関連する肝障害の有害事象

薬剤に関連する肝障害の有害事象発現率は、P1-02 試験で 100.0%（11/11 例）、0114 試験で 79.8%（71/89 例）であり、Grade 3 及び Grade 4 の有害事象は P1-02 試験で 63.6%（7/11 例）及び 9.1%（1/11 例）、0114 試験で 39.3%（35/89 例）及び 4.5%（4/89 例）であった。両試験ともに Grade 5 の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は P1-02 試験で 9.1%（1/11 例）、0114 試験で 3.4%（3/89 例）であり、ほとんどの事象は非重篤であった。

10%以上に発現した薬剤に関連する肝障害の有害事象は、P1-02 試験でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 81.8%（9/11 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 72.7%（8/11 例）及び低アルブミン血症 54.5%（6/11 例）、0114 試験でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 64.0%（57/89 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 59.6%（53/89 例）及び低アルブミン血症 50.6%（45/89 例）であった。

（3） 過敏症の有害事象

過敏症の有害事象発現率は、P1-02 試験で 45.5%（5/11 例）、0114 試験で 44.9%（40/89 例）であり、Grade 3、Grade 4 及び Grade 5 の有害事象は P1-02 試験では認められず、0114 試験で 3.4%（3/89 例）、1.1%（1/89 例）及び 1.1%（1/89 例）であった。重篤な有害事象は P1-02 試験では認められず、0114 試験で 3.4%（3/89 例）であり、ほとんどの事象は非重篤で Grade 2 以下であった。

10%以上に発現した過敏症の有害事象は、P1-02 試験で発疹 18.2%（2/11 例）、0114 試験でそう痒症 12.4%（11/89 例）、発疹 10.1%（9/89 例）であった。

（4） 視力関連の有害事象

視力関連の有害事象発現率は、P1-02 試験で 9.1%（1/11 例）、0114 試験で 5.6%（5/89 例）であった。

P1-02 試験では失明 9.1%（1/11 例）が認められ、Grade 4 かつ重篤で未回復であったが、原因は原疾患の中枢神経浸潤によるものと判断された。

0114 試験では視力障害 3.4%（3/89 例）及び視力低下 2.2%（2/89 例）が認められた。いずれも非重篤かつ Grade 1 であった。

（5） 造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症の有害事象

P1-02 試験では、NS-401 治療後に 2 例が移植を実施したが、移植後の肝中心静脈閉塞症の有害事象は認められなかった。

0114 試験では、NS-401 治療後に移植を実施した 35 例中 3 例（未治療 BPDCN : 2 例、再発又は難治性 BPDCN : 1 例）が移植後に肝中心静脈閉塞症を発現した。このうち 2 例は NS-401 治療後、移植までに BPDCN に対する別治療を受けていた。

2.5.5.5.1.2 死亡

P1-02 試験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。なお、データカットオフ時点までに、11 例中 3 例（未治療 BPDCN 患者 1 例、再発又は難治性 BPDCN 患者 2 例）が死亡し、原因はいずれも原疾患によるものであった。

0114 試験において、死亡に至った有害事象は 10.1%（9/89 例）に認められ、その内訳は、毛細血管漏出症候群 3 例、心筋梗塞 2 例、急性腎障害、頭蓋内出血、肺感染及び呼吸不全が各 1 例であったが、いずれも治験薬投与終了後に死亡した。毛細血管漏出症候群 3 例及び心筋梗塞 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.5.5.5.1.3 重篤な有害事象

P1-02 試験において、重篤な有害事象は 63.6%（7/11 例）に認められ、その内訳は、毛細血管漏出症候群 36.4%（4/11 例）、失明、直腸炎、肝機能異常、医療機器関連感染、尿路感染、腫瘍崩壊症候群、急性腎障害及び出血性ショックが各 9.1%（1/11 例）であった。このうち、失明、医療機器関連感染及び出血性ショックは治験薬との因果関係が否定された。

0114 試験において、重篤な有害事象は 52.8%（47/89 例）に認められ、2 例以上に発現した重篤な有害事象は、毛細血管漏出症候群 12.4%（11/89 例）、発熱 4.5%（4/89 例）、心房細動、敗血症

が各 3.4%（3/89 例）、発熱性好中球減少症、心筋梗塞、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腫瘍崩壊症候群、筋力低下、頭蓋内出血、急性腎障害及び高血圧が各 2.2%（2/89 例）であった。このうち、毛細血管漏出症候群 11 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例、発熱性好中球減少症、心房細動、心筋梗塞及び腫瘍崩壊症候群の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.5.5.5.1.4　投与中止に至った有害事象

P1-02 試験において、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

0114 試験において、投与中止に至った有害事象は 6.7%（6/89 例）に認められ、その内訳は急性腎障害、低アルブミン血症、毛細血管漏出症候群、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アシドーシス・毛細血管漏出症候群・心筋梗塞、トランスアミナーゼ上昇が各 1 例であった。このうち急性腎障害 1 例を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.5.1.5　休薬に至った有害事象

P1-02 試験において、休薬に至った有害事象は 90.9%（10/11 例）に認められ、2 例以上に発現した休薬に至った有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低アルブミン血症、毛細血管漏出症候群が各 54.5%（6/11 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 45.5%（5/11 例）及び発熱 18.2%（2/11 例）であった。このうち、発熱 1 例を除き治験薬との因果関係が否定されなかった。

0114 試験において、休薬に至った有害事象は 68.5%（61/89 例）に認められ、10%以上に発現した休薬に至った有害事象は、体重増加 27.0%（24/89 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 19.1%（17/89 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 16.9%（15/89 例）、低アルブミン血症 15.7%（14/89 例）及び発熱 10.1%（9/89 例）であった。このうち、体重増加 7 例、発熱 2 例、心房細動、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.5.1.6　減量に至った有害事象

P1-02 試験において、減量に至った有害事象は認められなかった。

0114 試験において、減量に至った有害事象は 2.2%（2/89 例）に認められ、その内訳は多発性硬化症再発・発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 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。

2.5.5.5.1.7　臨床検査値及び生理学的所見

（1）　血液学的検査値の変動

0114 試験において、ベースライン時のヘモグロビン濃度及び血小板数の中央値は比較的低値であったが、投与期間中、ヘモグロビン濃度、血小板数及び好中球絶対数の中央値の推移に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

P1-02 試験においても、0114 試験と同様の傾向が認められ、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

両試験で認められた骨髄抑制による血球減少について、P1-02 試験で休薬に至った好中球数減少 1 例を除き、投与中止や休薬することなく管理可能であった。

（2） 肝機能検査値の変動

0114 試験において、肝機能検査値（AST 及び ALT）の中央値はサイクル 1 の投与後にベースラインから徐々に増加した。その後、サイクル 2 の初回投与日までにベースラインへの回復が認められた。ALT についてはサイクル 2 でもサイクル 1 と同様のパターンが見られたが顕著ではなく、サイクル 3～6 では中央値の変化は小さかった。AST についてはサイクル 2～6 で中央値の変化は小さかった。

P1-02 試験において、肝機能検査値（AST 及び ALT）はサイクル 1～2 の投与後に増加し、次サイクルの初回投与日までにベースラインへ回復する傾向が認められた。

両試験で認められた肝機能検査値の推移は概ね同様であり、必要に応じて本剤を休薬することで管理可能であった。

（3） 身体的所見

視力又は色覚の異常所見について、P1-02 試験で再発又は難治性 BPDCN 患者 1 例で失明が認められた。サイクル 5 の退院後（Day 9）から両目の視野の暗さを自覚し、徐々に悪化、Day 11 に完全に視力を消失した。原因は原疾患の中枢神経浸潤によるものと判断された。0114 試験では、BPDCN 患者で視力障害 3.4%（3/89 例）及び視力低下 2.2%（2/89 例）が認められたが、いずれも非重篤で治験薬との因果関係は否定された。

体重について、P1-02 試験では体重増加及び体重減少の有害事象は認められなかったが、0114 試験では、BPDCN 患者に体重増加 34.8%（31/89 例）及び体重減少 2.2%（2/89 例）が認められた。

2.5.5.6 各試験結果の類似性及び相違点

日本人成人患者を対象とした P1-02 試験と外国人成人患者を対象とした 0114 試験で、日本人と外国人で発現率の違いが認められた有害事象はあるものの、有害事象の発現傾向は概ね類似しており、国内外で大きな差異は認められなかった（2.7.4.2.1.1 項参照）。

また、疾患別（BPDCN、AML、MPN、MM）の有害事象においても、発現傾向に大きな差異は認められなかった（2.7.4.2.1.1 項参照）。

2.5.5.7 部分集団における有害事象発現率の差異

（1） 性別

0114 試験の未治療 BPDCN 患者において、性別で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は同程度であった。再発又は難治性 BPDCN 患者において、女性の被験者が 3 例と少なく比較は困難であったものの、重篤な有害事象を除いて、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象等の発現率に性別で大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象は男性のみに 82.4%（14/17 例）認められた。

各有害事象について、男女で発現率の違いが認められた事象はあるものの、全般的な安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった（2.7.4.5.1.1 項参照）。

（2） 年齢別

P1-02 試験、0114 試験ともに年齢別（65 歳未満、65 歳以上）で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は同程度であった。

各有害事象について、年齢によって発現率の違いが認められた事象はあるものの、全般的な安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった（2.7.4.5.1.2 項参照）。

（3） BPDCN 疾患分類別

P1-02 試験、0114 試験ともに疾患分類別（未治療、再発又は難治性）で Garde 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は概ね同程度であった。

各有害事象について、高頻度に発現した有害事象の多くは両疾患分類で共通していた（2.7.4.5.1.4 項参照）。

（4） NS-401 に対する ADA の検出状況別

NS-401 に対する ADA の検出状況別の有害事象として、ベースラインの ADA 発現有無別（陽性、陰性）とサイクル 1 又は 2 の ADA 抗体価別（サイクル 1 又は 2 中に ADA 抗体価がベースラインと比較して 100 倍以上に増加、100 倍未満の増加）の有害事象発現率を評価した。

P1-02 試験において、ベースラインの ADA 発現有無別及びサイクル 1 又は 2 の ADA 抗体価別で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は同程度であった。

0114 試験において、ベースラインの ADA 発現有無別では、ベースライン時に ADA が陰性であった被験者が 6 例と少なく比較は困難であったものの、休薬に至った有害事象を除いて、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率に大きな差異は認められなかった。休薬に至った有害事象はベースライン時に陽性であった被験者で 63.6%（49/77 例）に認められたのに対し、陰性であった被験者では 6 例全例に認められた。サイクル 1 又は 2 の ADA 抗体価別で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率に大きな差異は認められなかった。

各有害事象について、ADA の検出状況によって違いが認められた事象はあるものの、全般的な安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった（2.7.4.5.1.5 項参照）。

（5） 製剤別

0114 試験において、製剤別（凍結溶液製剤、凍結乾燥製剤）で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は同程度であった。

各有害事象について、高頻度に発現した有害事象の多くは両製剤で共通していた（2.7.4.5.2.1 項参照）。

2.5.5.8 小児患者における安全性

以下に 2～21 歳の外国人小児 BPDCN 患者 11 例に対する本剤の使用経験における安全性情報を示す。小児患者に認められた有害事象は、いずれも成人患者で認められた事象であり、小児患者特有の有害事象は認められなかった。

（1） 米国における 3 例の使用経験

医師主導の Single-patient IND により、単施設において小児患者 3 例［未治療 BPDCN 患者 1 例（12 歳女性）、再発/難治性 BPDCN 患者 2 例（10 歳女性及び 15 歳女性）］に本剤が投与された。2 例の疾患進行を除き、複数の患者に認められた有害事象は体重増加が 3 例、低リン血症、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、悪心、発熱及び食欲不振が各 2 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（Grade 3）、カテーテル由来感染症（Grade 3）及び白血球数減少（Grade 4）が 1[redacted]歳の患者に認められた。

（2） 米国及び欧州における 8 例の使用経験

2～21 歳の小児患者 8 例（未治療 BPDCN 患者 5 例、再発/難治性 BPDCN 患者 3 例）に本剤が投与された。本剤を投与した 8 例中 6 例に有害事象が認められ、複数の患者に認められた有害事象は高トランスアミナーゼ血症が 3 例、低アルブミン血症、毛細血管漏出症候群及び頭痛が各 2 例であった。毛細血管漏出症候群はいずれも Grade 2 でサイクル 1 に発現したが、休薬及びアルブミン投与等の対症療法で管理可能であった。他の高トランスアミナーゼ血症、低アルブミン血症、頭痛等の有害事象も管理可能であった。

2.5.5.9 投与量、投与期間と有害事象

2.5.5.9.1 投与量

0114 試験のステージ 1（用量漸増期）において、本剤 7、9、12、16 μg/kg/日が投与されたが、16 μg/kg/日が投与された AML 患者 6 例のうち 2 例に DLT として、毛細血管漏出症候群及び注入に伴う反応が認められ、本剤の MTD（BPDCN 患者では MTeD）は 12 μg/kg/日に決定した。

2.5.5.9.2 投与期間

P1-02 試験及び 0114 試験ともに大部分の有害事象はサイクル 1 及び 2 に発現し、サイクルが進むにつれ減少する傾向にあり、遅発性の有害事象は特に認められなかった（2.7.4.2.1.1（3）項参照）。

本剤投与による毛細血管漏出症候群はサイクル 1 及び 2 の投与期間中又は投与後数日以内に認められ、1～2 週間以内に回復する傾向が認められた。また、薬剤に関連する肝障害の有害事象もサイクル 1 及び 2 に認められ、早期に回復する傾向にあった（2.7.4.2.1.7 項参照）。

本剤の投与期間はサイクル内の Day1～10 の中で延期可能とし、次サイクル開始時までに各検査値が回復しなかった場合は投与の延期を行うことで、本剤による治療の継続が可能であった。

2.5.5.10 長期投与時の安全性

本剤を 7 サイクル以上投与された BPDCN 患者の割合は、P1-02 試験で 36.4%（4/11 例、いずれも未治療 BPDCN）、0114 試験で 11.2%（10/89 例、1 例を除いて全て未治療 BPDCN）であった。これらの BPDCN 患者において長期投与による蓄積性の有害事象は認められず、いずれの試験においても経時的に有害事象発現率が増加する傾向は認められなかった。したがって、患者の状態を定期的にモニタリングし、本剤の休薬及び/又は有害事象に対する対症療法等の適切な措置を実施することにより、患者の利益が続く限り本剤の投与継続は可能と考える。

2.5.5.11 有害事象の予防、軽減、管理方法

有害事象の予防、軽減、管理方法について、以下に概括する。

(1) 毛細血管漏出症候群

本剤投与により毛細血管漏出症候群が発現することがあり、血清アルブミン、体重、浮腫、体液過剰及び低血圧について十分にモニタリングする必要がある。0114 試験のステージ 1（用量漸増期）中に 7 μg/kg/日で死亡例が認められたことから、治験実施計画書を改訂し、選択基準の変更（左室駆出率正常、血清アルブミン最低値の厳格化等）、血清アルブミン値低下時の対処方法等治験中の休薬基準の見直しを行った。その結果、それ以降の Grade 3 以上の毛細血管漏出症候群の発現率は低下したことから、毛細血管漏出症候群が発現した場合も適切な処置により治療の継続は可能であると考える。また、CLS 管理ガイダンス（表 2.5.5.11-1）が作成され、P1-02 試験においても、本内容を休薬・減量基準（5.3.5.2-2 付録 16.1.1 表 9.2-1）に含めたが、死亡に至った事象は認められず、管理可能であった。

表 2.5.5.11-1 CLS 管理ガイダンス（0114 試験）

<table>
<tr><th>時期</th><th>CLSの徴候/症状</th><th>推奨処置</th><th>NS-401
管理</th></tr>
<tr><td>サイクル1の
NS-401初回投与前</td><td>血清アルブミン3.2 g/dL未満</td><td colspan="2">血清アルブミンが3.2 g/dL以上の場合、NS-401を投与する</td></tr>
<tr><td rowspan="4">投与中</td><td>血清アルブミン3.5 g/dL未満</td><td rowspan="2">血清アルブミンが3.5 g/dL以上になり、かつ当該サイクルの投与開始前に測定された値より0.5 g/dL以上減少しなくなるまで、25 gのアルブミンを12時間ごとに（又は臨床的に必要であれば、より頻回に）静脈内投与する</td><td rowspan="3">関連するCLSの徴候/症状がなくなるまで休薬する[a]</td></tr>
<tr><td>血清アルブミンが当該サイクルの投与開始前のアルブミン値から0.5 g/dL以上減少</td></tr>
<tr><td>投与前の体重が前日より1.5 kg以上増加</td><td>体重増加が改善するまで（すなわち、前日の体重より1.5 kg以上増加しなくなるまで）、25 gのアルブミンを静脈内投与し（12時間ごと又は臨床的に必要であれば、より頻回に）、臨床上必要に応じて、体液状態を管理する（一般に、低血圧の場合は静脈内輸液及び昇圧薬を投与し、正常血圧又は高血圧の場合は利尿薬を投与する）</td></tr>
<tr><td>浮腫、体液過剰及び/又は低血圧</td><td>血清アルブミン値が3.5 g/dL以上になるまで、25 gのアルブミンを静脈内投与する（12時間ごと、又は臨床的に必要であれば、より頻回に）
CLSの徴候/症状が消失するまで、又は臨床上必要に応じて、メチルプレドニゾロン（又は同等の薬剤）を1日1 mg/kg投与する
CLSの徴候/症状が消失するまで、又は臨床上必要に応じて、輸液及び/又は利尿剤、その他の血圧管理を含む、体液状態及び低血圧の積極的な管理をする</td></tr>
</table>

a：全ての CLS 徴候/症状が消失し、治療が必要な血行動態不安定を伴わない場合、同サイクル内で NS-401 の投与を再開できる。一方、CLS の徴候/症状が消失しない場合、又は治療が必要な血行動態不安定が認められた場合、当該サイクルでは NS-401 の投与を再開しない。全ての CLS 徴候/症状が回復し、血行動態が安定した場合、次サイクルから NS-401 の投与を再開できる。

（2） 肝機能障害

本剤投与時には AST 及び ALT について十分にモニタリングし、必要に応じて、本剤を休薬する必要がある。

（3） 視力障害

本剤投与時に視力異常があれば眼科検査、画像検査や脳脊髄液検査を実施することが推奨される。

（4） 骨髄抑制（感染症、出血）

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

（5） 過敏症

本剤投与時には過敏症について十分にモニタリングする必要がある。本剤投与 60 分前に前処置として抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤を投与することが推奨される。

（6） 悪心・嘔吐

本剤投与後、半数程度の被験者で悪心の有害事象が認められており、必要に応じて悪心・嘔吐の予防のため制吐剤の投与を行う。

2.5.5.12 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.5.12.1 過量投与

国内外の臨床試験において、BPDCN 患者に対する本剤の過量投与は認められなかった。

2.5.5.12.2 依存性、反跳現象、乱用

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

2.5.5.13 世界における市販後使用経験

2.5.5.13.1 世界における使用経験

本剤は、2025 年 1 月時点で 40 ヵ国以上の国及び地域にて承認されている。

最新（2022 年 12 月 21 日～2023 年 12 月 20 日）の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）の情報に基づくと、2023 年 12 月までの市販後の推定累積曝露患者数は約 560 例である。

2023 年 12 月 20 日までに報告された自発報告及び文献情報からの市販後の副作用 872 件（非重篤 339 件、重篤 533 件）のうち、10 件以上報告された重篤な副作用は、毛細血管漏出症候群 79 件、疾患進行 25 件、死亡 18 件、血小板減少症 16 件、腫瘍崩壊症候群 14 件、低アルブミン血症 13 件、肝毒性 12 件、血中アルブミン減少 11 件、トランスアミナーゼ上昇 10 件であった。

560 例のうち、小児患者は 17 例（うち 6 例は 2.5.4.8（2）項の症例）含まれていた。本報告で小児患者に認められた有害事象は、いずれも成人患者で認められた事象であり、小児患者特有の有害事象は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

BPDCN は pDC 由来の希少造血器腫瘍であり、初発症状として皮膚に好発し、骨髄、末梢血、リンパ節又は中枢神経系を含むその他の節外病変への浸潤も見られ、多様な臨床症状を伴う。病勢が進行すると白血化する予後不良な疾患であり、既存治療における未治療 BPDCN の OS 中央値は、7～13 ヵ月で[15~18]、再発又は難治性の BPDCN はさらに予後が不良である[30, 31]。がん遺伝子 MYC の遺伝子再構成及び発現異常が BPDCN の約 1/3 で認められ、MYC 陽性の BPDCN ではより予後が不良であることが示されている[8]。BPDCN の腫瘍細胞には CD123 が高発現しており[32, 33]、年齢によらず腫瘍細胞に CD123 が発現していることが知られている[21]。

2.5.6.1.2 現行の治療

本剤は CD123（IL-3 受容体 α サブユニット）を標的とするタンパク製剤であり、海外において、BPDCN の適応で承認された唯一の薬剤である。NCCN ガイドライン（2024 年 ver. 3）において、本剤は未治療及び再発又は難治性 BPDCN に対する治療選択肢として記載されており、未治療で強力寛解導入療法が可能な患者及び本剤の治療を受けていない再発又は難治性の患者における最適な治療方法として推奨されている[9]。

国内では BPDCN の効能効果で承認販売された薬剤はなく、現時点で標準的な治療は存在しない。過去に悪性リンパ腫や AML に分類されていた疾患であるため、強力寛解導入療法が可能な患者においては、NCCN ガイドラインに従い、悪性リンパ腫や急性白血病に対する化学療法が経験的に使用されている。これらの治療は一時的に奏効するものの、再発率が高いため、長期生存を得るためには CR が得られた時点で HSCT を実施することが推奨されており[9, 31]、HSCT を実施した症例で予後が良好であったことが報告されている[13]。HSCT の治療成績は、特に第 1 寛解期に実施した場合に最も予後が良好であることが報告されており[27, 28]、HSCT の成功可能性を最大限に高めるには、病勢がコントロールされており、全身状態が良好であることが重要と考えられる。したがって、HSCT につなげることができる高い有効性及び忍容性のある治療法の臨床的意義は大きい。また、BPDCN は高齢者に多いことから、HSCT の実施が困難である場合もある。既存治療では奏効しても早期に再発することが報告されており[14, 16, 18]、HSCT なしでも長期生存につなげることができる治療法の必要性も高い。

BPDCN は特に高齢の男性に多く見られるが、小児を含めた広い年齢層で発症し、二峰性の分布が確認されている[19, 34]。小児に対する標準治療に関して明記されたガイドライン等は存在しないが、小児でも成人と同様に悪性リンパ腫や急性白血病に準じた治療が実施されており、HSCT 実施例では、HSCT 未実施例と比べ OS の延長傾向が認められている[19]。

以上、日本では、成人・小児共に、BPDCN における標準的な治療がないことからアンメットメディカルニーズは高く、有効性が期待できる新たな治療剤の開発が求められている。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 未治療 BPDCN に対する有効性

2.5.6.2.1.1 寛解（CR 又は CRc）率及び寛解持続期間の改善

0114 試験において、ステージ 3（未治療 BPDCN、ピボタル期）の寛解（CR+CRc）率は 53.8%（7/13 例）であり、95%信頼区間（25.1～80.8%）の下限値は事前に設定した閾値寛解率 10%を上まわった。また、未治療 BPDCN 患者全体での寛解（CR+CRc）率は 56.9%（37/65 例）であり、寛解持続期間の中央値は 24.9（範囲：0.99～57.36 超）ヵ月であった。12 ヵ月を超えた被験者は 37 例中 16 例であり、長期的な有効性の持続が確認された。

また、P1-02 試験においても、未治療 BPDCN 患者における寛解（CR+CRc）率は 57.1%（4/7 例）であり、90%信頼区間（22.5～87.1%）の下限値は事前に設定した閾値寛解率 10%を上まわった。寛解持続期間の中央値は、データカットオフ時点で推定できなかったが、全例で寛解が持続していた。

BPDCN 患者において寛解に導入させることで、HSCT を実施し長期生存が得られる可能性があること、また、HSCT が困難な患者においても、病勢進行の遅延が期待でき、病勢コントロールにより QOL の向上に繋がる可能性があることから、本剤投与により高い寛解率が得られることの臨床的な意義は大きいと考えられる。

2.5.6.2.1.2 HSCT 移行率の向上

BPDCN の治療については、NCCN ガイドライン（2024 年 ver. 3）において、CR 到達後に HSCT を実施することが推奨されており [9]、HSCT は BPDCN の根治的治療となる可能性がある。

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者における HSCT 実施率は 32.3%（21/65 例）であった。HSCT を実施した 21 例全例が奏効し、19 例（90.5%）で CR 又は CRc を達成し、2 例（9.5%）は PR であった。HSCT を実施した被験者の半数以上（13 例、62%）が最終追跡評価時点（追跡期間中央値 36.6 ヵ月）で生存しており、OS 中央値は推定できなかったが、12、18 及び 24 ヵ月時点での生存率はそれぞれ 81%、81%及び 69%であった。また、本剤投与後に別治療を挟んで HSCT を実施した 11 例中 8 例が奏効し、CR 又は CRc が 2 例、PR が 6 例であった。OS 中央値（95%信頼区間）は 21.5（7.2～35.9）ヵ月であり、12、18 及び 24 ヵ月時点での生存率はそれぞれ 73%、62%及び 47%であった。このように、本剤投与後に HSCT を実施した被験者において、良好な OS の成績が得られた。

P1-02 試験においては、有効例に高齢者が多く、未治療 BPDCN 患者における HSCT 実施率が 14.3%（1/7 例）であり、0114 試験と比べ低値であったが、HSCT を実施した 1 例は CRc 到達後に非血縁ドナーによる同種移植を行い、データカットオフ時点で奏効は持続していた。

以上より、本剤投与により HSCT の移行率が向上したことが OS 成績に寄与したと考えられた。

2.5.6.2.1.3 生存期間の延長

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者での OS 中央値（範囲）は 15.8（0.20～58.05 超）ヵ月であり、12、18 及び 24 ヵ月時点での推定生存率（95%信頼区間）はそれぞれ 54.9（41.7～66.3）%、49.7（36.7～61.4）%及び 39.7（27.0～52.0）%であった。

P1-02 試験においては、未治療の最終被験者の治験薬投与開始後 6 ヵ月時点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おり、追跡期間が限られていたため、未治療 BPDCN 患者での OS 中央値は推定できなかったが、データカットオフ時点で死亡した被験者は 6 ヵ月時点の 1 例のみであり、早期死亡例が多い傾向は認められなかった。

別試験のため単純な比較はできないものの、既存治療で報告されている OS 中央値が 7～13 ヵ月 [15～18)]であることを考慮すると、本剤による長期生存が期待できると考える。

2.5.6.2.1.4 その他の有効性

HSCT を実施しなかった被験者でも本剤投与による一定の有効性は認められている。

0114 試験において、未治療 BPDCN 患者の HSCT 未実施例 33 例中 16 例（48.5%）で CR 又は CRc、20 例（60.6%）で PR 以上であった。また、OS 中央値（95%信頼区間）は 9.0 ヵ月（5.9～12.0）ヵ月であり、9 例は 12 ヵ月、4 例は 24 ヵ月を超えており、OS 最長値は 54 ヵ月であった。P1-02 試験において HSCT 未実施で CR に到達した未治療 BPDCN 患者 3 例は、いずれもカットオフ時点で奏効は持続していた。

また、P1-02 試験において、未治療 BPDCN 患者 1 例が MYC 陽性であったが CRc となり、予後不良である MYC 陽性の BPDCN 患者に対しても有効性が確認された。再発又は難治性 BPDCN 患者では 2 例が MYC 陽性例であり、1 例で PR となった。

2.5.6.2.2 再発又は難治性 BPDCN に対する有効性

0114 試験における再発又は難治性 BPDCN 患者での寛解（CR+CRc）率は 21.1%（4/19 例）であり、寛解となった 4 例の寛解持続期間はそれぞれ 92、109、111 及び 424 超日であった。P1-02 試験では再発又は難治性 BPDCN 患者が 4 例と少数であり、CR 又は CRc を達成した患者は認められなかったものの、CRi 及び PR が各 1 例に認められ、一定の有効性は確認された。

再発又は難治性の BPDCN は、未治療 BPDCN と比べ予後が非常に不良であり [30, 31)]、現時点で有効な治療は確立されていないことを考慮すると、新たな治療選択肢として本剤投与は臨床的意義があると考える。

2.5.6.2.3 小児患者に対する有効性

2～21 歳の外国人小児 BPDCN 患者 11 例における本剤の使用経験から、小児 BPDCN 患者に対しても一定の有効性が確認された（2.7.3.2.3 項参照）。また、0114 試験の BPDCN 患者集団データを用いて、曝露と有効性の関係を検討するために ER 解析を実施した結果、統計学的に有意ではなかったものの、曝露量（サイクル 1/Day1 の AUC_{0-24hr} と C_{max}）が有効性（CR、CRc、CRi、PR）に対して正の相関を示す傾向が認められたこと（2.7.2.3.5.2 項参照）、日本人小児患者（2～17 歳）の曝露量シミュレーションの結果、曝露量は小児と成人と同程度と推定されたこと（2.7.2.3.4.3 項参照）を考慮すると、2 歳以上の小児患者においても成人と同様の有効性が期待できる。

なお、安全性に関しても、小児 BPDCN 患者の安全性プロファイルは成人 BPDCN 患者の既知の安全性プロファイル（0114 試験）と概ね同様であり、小児特有の有害事象は認められていない。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 毛細血管漏出症候群

本剤で特に注意すべき有害事象は毛細血管漏出症候群であり、重症化すると死亡するリスクがある。大部分の患者で本剤投与後早期にアルブミンの低下が認められるため、アルブミンの数値に十分留意する必要がある。

0114 試験で発現した毛細血管漏出症候群の発現率は、21.3%（19/89 例）であり、関連する事象として、低アルブミン血症 50.6%（45/89 例）及び蛋白尿 4.5%（4/89 例）が認められた。毛細血管漏出症候群は 19 例中 11 例が重篤であり、3 例が本有害事象により死亡した。治験初期に Grade 5 の毛細血管漏出症候群が発現したことから選択基準や休薬基準が見直され、また、後に CLS 管理ガイダンス（表 2.5.5.11-1）が作成された。その結果、Grade 3 以上の発現率は 8%（変更前 17%）、Grade 5 の発現率は 2%（変更前 17%）と毛細血管漏出症候群のリスクは軽減された。なお、低アルブミン血症及び蛋白尿はいずれも非重篤であった。

また、P1-02 試験で発現した毛細血管漏出症候群の発現率は 54.5%（6/11 例）であり、関連する事象として、低アルブミン血症 54.5%（6/11 例）が認められた。毛細血管漏出症候群は 6 例中 4 例で重篤であり、低アルブミン血症はいずれも非重篤であった。

両試験ともに多くの毛細血管漏出症候群はサイクル 1 及び 2 の投与期間中又は投与後数日以内に認められ、1～2 週間以内に回復する傾向が認められた。また、毛細血管漏出症候群の大部分は Grade 2 以下であり、Grade 3 以上であっても発現及び回復までの期間は全体と同程度であった。死亡例を除き、ほとんどの毛細血管漏出症候群は適切に休薬やアルブミン投与等を実施することにより回復し、投与を再開することができた。

2.5.6.3.2 肝機能障害

本剤で最も発現率が高い有害事象であり、大部分の患者で本剤投与後早期に AST 及び ALT の増加が認められるため、AST 及び ALT の数値に十分留意する必要がある。

0114 試験で発現した主な薬剤に関連する肝障害の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 64.0%（57/89 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 59.6%（53/89 例）及び低アルブミン血症 50.6%（45/89 例）であった。重篤な薬剤に関連する肝障害の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.2%（2/89 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 1.1%（1/89 例）に認められた。

P1-02 試験で発現した主な薬剤に関連する肝障害の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 81.8%（9/11 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 72.7%（8/11 例）及び低アルブミン血症 54.5%（6/11 例）であった。重篤な薬剤に関連する肝障害の有害事象は、肝機能異常が 9.1%（1/11 例）に認められた。

薬剤に関連する肝障害の有害事象の多くはサイクル 1 及び 2 に発現し、一過性で可逆的であった。

2.5.6.3.3 過敏症

0114 試験で発現した過敏症に関連する主な有害事象は、そう痒症 12.4%（11/89 例）、発疹 10.1%（9/89 例）であった。重篤な過敏症の有害事象はサイトカイン放出症候群、呼吸不全及び血管浮腫が各 1.1%（1/89 例）であったが、大部分の事象は非重篤で Grade 2 以下であった。

P1-02 試験で発現した過敏症に関連する主な有害事象は、発疹 18.2%（2/11 例）、薬疹、潮紅及び注入に伴う反応が各 9.1%（1/11 例）であった。いずれも非重篤であり、Grade 2 以下であった。

両試験において致死的な過敏症は確認されていないが、過敏症の発現を防ぐために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤を投与し、本剤投与後には十分モニタリングする必要がある。

2.5.6.3.4 評価の限界及び不確実性

本剤の臨床試験においては、妊婦、授乳婦及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象から除外しており、これらの特定の背景を有する患者集団におけるリスクは不明である。また、小児患者における有効性及び安全性データは限られている。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

BPDCN は予後不良な疾患であるにもかかわらず、国内では標準治療が確立していないため、新たな治療法が望まれている。

海外第 I/II 相試験である 0114 試験において、未治療 BPDCN 患者を対象に本剤の有効性を確認したところ、主要評価項目である寛解率で良好な成績が得られ、年齢に関わらず同様の寛解率が確認された。寛解持続期間及び OS も既存治療で報告されている成績[14～18]と比べ良好であり、本剤投与により長期生存につながる可能性が示唆された。本剤投与により HSCT に移行することができ、良好な予後が確認されただけでなく、HSCT を実施できなかった患者においても一定の有効性が認められ、長期生存例も確認された。また、より予後が不良で有効な治療は確立されていない再発又は難治性 BPDCN においても、本剤投与により一部の患者で有効性が確認された。

本試験成績を踏まえ、海外では NCCN ガイドラインに BPDCN の治療に関する記述が追加され、本剤は未治療で強力寛解導入療法が可能な患者及び本剤の治療を受けていない再発又は難治性の患者における最適な治療方法として推奨されている[9]。

国内では、P1-02 試験において、主要評価項目である寛解率で、0114 試験と同様の成績が得られ、その他の副次評価項目においても、海外試験と遜色ない成績が得られた。これらの結果から、本剤は日本人 BPDCN 患者においても有効性が期待できる薬剤であることが示唆された。

以上より、本剤は、BPDCN 患者に対して、既存治療を上回るベネフィットをもたらすと考えられる。本剤は BPDCN の適応で承認された唯一の薬剤であり、NCCN ガイドライン（2024 年 ver. 3）[9]でも既存治療より本剤の使用が推奨されていることから、本剤は強力寛解導入療法が実施可能な患者における BPDCN 治療の第 1 選択薬になりうると考える。

本剤の安全性に関して、0114 試験における本剤の有害事象の種類や発現率は、BPDCN 以外の造血器腫瘍（AML、MPN、MM）と大きな違いはなく、予測可能で管理可能な安全性プロファイルであった。大部分の有害事象は最初の 2 サイクルで発現し、サイクルが進むにつれ減少する傾向が見られ、蓄積毒性も認められなかった。本剤で最も注意しなければならない有害事象は毛細

血管漏出症候群であるが、大部分は Grade 2 以下であり、休薬基準に従い適切に対応することで管理可能であった。また、P1-02 試験において、日本人における有害事象の発現傾向は海外と同様であり、日本人特有のリスクは確認されなかった。

小児 BPDCN 患者においては、患者数が極めて少なく臨床試験の実施が困難であり、臨床試験結果はないものの、外国人小児 BPDCN 患者における本剤の使用経験、popPK 解析及び ER 解析結果を踏まえると、小児 BPDCN 患者に対しても成人と同様の有効性が期待でき、小児特有の安全性上の問題も認められていないことから、日本人小児 BPDCN 患者に本剤を投与することで得られるベネフィットは大きいと考える。

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

2.5.7 参考文献

1. 坂本佳奈, 竹内賢吾. 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍. 血液内科. 2020; 80: 718-23. ＜資料番号 5.4-1＞
2. Facchetti F, Petrella T, Pileri SA. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. IARC; 2017. p.174-7. ＜資料番号 5.4-2＞
3. Pagano L, Zinzani PL, Pileri S, Quaglino P, Cuglievan B, Berti E, et al. Unmet clinical needs and management recommendations for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A consensus-based position paper from an ad hoc international expert panel. Hemasphere. 2023; 7: e841. ＜資料番号 5.4-3＞
4. 久保田翔. 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍におけるエンハンサーハイジャック. 臨床血液. 2020; 61: 47-51. ＜資料番号 5.4-4＞
5. Fujii K, Hamada T, Shimauchi T, Asai J, Fujisawa Y, Ihn H, et al. Cutaneous lymphoma in Japan, 2012-2017: A nationwide study. J Dermatol Sci. 2020; 97: 187-93. ＜資料番号 5.4-5＞
6. 2022 年血液疾患症例登録 集計解析結果 [database on the Internet]. 日本血液学会 統計調査委員会. Available from: http://www.jshem.or.jp/uploads/files/JSHregistrydata2022.pdf ＜資料番号 5.4-6＞
7. 皮膚がん予後統計報告 [database on the Internet]. 日本皮膚悪性腫瘍学会. Available from: http://www.skincancer.jp/report-skincancer_prognosis.html ＜資料番号 5.4-7＞
8. Sakamoto K, Katayama R, Asaka R, Sakata S, Baba S, Nakasone H, et al. Recurrent 8q24 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: association with immunoblastoid cytomorphology, MYC expression, and drug response. Leukemia. 2018; 32: 2590-603. ＜資料番号 5.4-8＞

9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Acute myeloid leukemia. ver.3. 2024. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx ＜資料番号 5.4-9＞

10. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. Richtlijn AML. 2021: 0-90. ＜資料番号 5.4-10＞

11. Onkopedia [homepage on the Internet]. Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN). 2022. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blastische-plasmazytoide-dendritische-zellneoplasie-bpdcn/@@guideline/html/index.html ＜資料番号 5.4-11＞

12. 日本皮膚科学会, 日本皮膚悪性腫瘍学会; 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン（第 2 版）第 2 部 皮膚リンパ腫 III. 各治療法の推奨度と解説; Available from: http://jsco-cpg.jp/guideline/21-2.html ＜資料番号 5.4-12＞

13. Laribi K, Baugier de Materre A, Sobh M, Cerroni L, Valentini CG, Aoki T, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. Blood Adv. 2020; 4: 4838-48. ＜資料番号 5.4-13＞

14. Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M, Lipsker D, Machet L, Joly P, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? Br J Dermatol. 2010; 162: 74-9. ＜資料番号 5.4-14＞

15. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, Bagot M, Lipsker D, Machet L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. Br J Dermatol. 2013; 169: 579-86. ＜資料番号 5.4-15＞

16. Lucioni M, Novara F, Fiandrino G, Riboni R, Fanoni D, Arra M, et al. Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. Blood. 2011; 118: 4591-4. ＜資料番号 5.4-16＞

17. Martín-Martín L, López A, Vidriales B, Caballero MD, Rodrigues AS, Ferreira SI, et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. Oncotarget. 2015; 6: 19204-16. ＜資料番号 5.4-17＞

18. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica. 2013; 98: 239-46. ＜資料番号 5.4-18＞

19. Kim MJ, Nasr A, Kabir B, Nanassy J, Tang K, Menzies-Toman D, et al. Pediatric blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A systematic literature review. J Pediatr Hematol Oncol. 2017; 39: 528-37. ＜資料番号 5.4-19＞

20. Cuglievan B, Connors J, He J, Khazal S, Yedururi S, Dai J, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a comprehensive review in pediatrics, adolescents, and young adults (AYA) and an update of novel therapies. Leukemia. 2023; 37: 1767-78. ＜資料番号 5.4-20＞

21. Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F, Raffeld M, Pittaluga S, Wayne AS, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. Haematologica. 2010; 95: 1873-9. ＜資料番号 5.4-21＞

22. Frankel AE, Woo JH, Ahn C, Pemmaraju N, Medeiros BC, Carraway HE, et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. Blood. 2014; 124: 385-92. ＜資料番号 5.4-22＞

23. Taylor J, Haddadin M, Upadhyay VA, Grussie E, Mehta-Shah N, Brunner AM, et al. Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pretargeted therapy benchmark. Blood. 2019; 134: 678-87. ＜資料番号 5.4-23＞

24. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2003; 21: 4642-9. ＜資料番号 5.4-24＞

25. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007; 25: 579-86. ＜資料番号 5.4-25＞

26. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011; 29: 2598-607. ＜資料番号 5.4-26＞

27. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, Polge E, Bron D, Carreras E, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2013; 121: 440-6. ＜資料番号 5.4-27＞

28. Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Kako S, Fujimoto K, Taguchi J, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Blood. 2015; 125: 3559-62. ＜資料番号 5.4-28＞

29. レミトロ点滴静注用 300 μg 添付文書（2023 年 7 月改訂版）. ＜資料番号 5.4-29＞

30. Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S, Renosi F, Poret E, Pagadoy M, et al. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? Blood Adv. 2019; 3: 4238-51. ＜資料番号 5.4-30＞

31. Pemmaraju N, Kantarjian H, Sweet K, Wang E, Senapati J, Wilson NR, et al. North American Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Consortium: position on standards of care and areas of need. Blood. 2023; 141: 567-78. ＜資料番号 5.4-31＞

32. Khoury JD. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Curr Hematol Malig Rep. 2018; 13: 477-83. ＜資料番号 5.4-32＞

33. Wang W, Khoury JD, Miranda RN, Jorgensen JL, Xu J, Loghavi S, et al. Immunophenotypic characterization of reactive and neoplastic plasmacytoid dendritic cells permits establishment of a 10-color flow cytometric panel for initial workup and residual disease evaluation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Haematologica. 2021; 106: 1047-55. ＜資料番号 5.4-33＞

34. Guru Murthy GS, Pemmaraju N, Atallah E. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Leuk Res. 2018; 73: 21-3. ＜資料番号 5.4-34＞