

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注射用ダウノルビシン塩酸塩・シタラビン リポソーム製剤

ビキセオス[®] 配合静注用
Vyxeos[®] Combination for I.V. Injection

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中：ダウノルビシン塩酸塩 47mg（ダウノルビシンとして 44mg）、シタラビン 100mg
一般名	和名：ダウノルビシン塩酸塩（JAN） シタラビン（JAN） 洋名：Daunorubicin Hydrochloride（JAN） Cytarabine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年3月26日 薬価基準収載年月日：2024年5月22日 販売開始年月日：2024年5月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://med.nippon-shinyaku.co.jp/

本 I F は 2024 年 3 月 作成 の 電子 添 文 の 記 載 に 基 づ き 作 成 し た。
最 新 の 情 報 は、独 立 行 政 法 人 医 薬 品 医 療 機 器 総 合 機 構 の 医 薬 品 情 報 検 索 ペ ー ジ で 確 認 し て く だ さ い。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性..... 1
3. 製品の製剤学的特性..... 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.... 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 4
2. 一般名..... 4
3. 構造式又は示性式..... 4
4. 分子式及び分子量..... 4
5. 化学名（命名法）又は本質..... 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 8
2. 製剤の組成..... 8
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 8
4. 力価..... 8
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 8
6. 製剤の各種条件下における安定性.... 9
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性..... 9
10. 容器・包装..... 10
11. 別途提供される資材類..... 10
12. その他..... 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
..... 29
2. 薬理作用 29

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 33
2. 薬物速度論的パラメータ 34
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .. 35
4. 吸収 35
5. 分布 35
6. 代謝 36
7. 排泄 37
8. トランスポーターに関する情報 38
9. 透析等による除去率 38
10. 特定の背景を有する患者 38
11. その他 40

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 41
2. 禁忌内容とその理由 41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
..... 41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
..... 41
5. 重要な基本的注意とその理由 41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意
..... 42
7. 相互作用 44

8. 副作用.....	44	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	50	1. 主な外国での発売状況.....	59
10. 過量投与.....	50	2. 海外における臨床支援情報.....	60
11. 適用上の注意.....	50		
12. その他の注意.....	51	XIII. 備考	
		1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	63
IX. 非臨床試験に関する項目		2. その他の関連資料.....	63
1. 薬理試験.....	52		
2. 毒性試験.....	53		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	56		
2. 有効期間.....	56		
3. 包装状態での貯法.....	56		
4. 取扱い上の注意.....	56		
5. 患者向け資材.....	56		
6. 同一成分・同効薬.....	56		
7. 国際誕生年月日.....	56		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 ...	56		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	56		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	56		
11. 再審査期間.....	56		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	57		
13. 各種コード.....	57		
14. 保険給付上の注意.....	57		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	58		
2. その他の参考文献.....	58		

略語一覧

語句略称	語句略称内容
ALL	acute lymphoblastic leukemia (急性リンパ性白血病)
ALP	alkaline phosphatase (アルカリフォスファターゼ)
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AML	acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病)
AML-MRC	AML with myelodysplasia-related changes (骨髄異形成関連の変化を伴う急性骨髄性白血病)
ANC	absolute neutrophil count (好中球絶対数)
APL	acute promyelocytic leukemia (急性前骨髄球性白血病)
AraC	cytarabine (シタラビン)
AraU	uracil arabinoside (ウラシルアラビノシド)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
AUC	area under the plasma concentration-time curve (血漿中濃度-時間曲線下面積) AUC _{24hr} (0 時点から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積) AUC _{48hr} (0 時点から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)
BSA	body surface area (体表面積)
CI	confidence interval (信頼区間)
CL	total body clearance (全身クリアランス)
CL _{ss}	total body clearance at steady state (定常状態における全身クリアランス)
C _{max}	maximum plasma concentration (最高血漿中濃度)
CMML	chronic myelomonocytic leukemia (慢性骨髄単球性白血病)
CR	complete remission (完全寛解)
CrCL	creatinine clearance (クレアチニンクリアランス)
CRi	complete remission with incomplete blood count recovery (血球数の回復が不完全な完全寛解)
CRp	complete remission with partial recovery of platelet count (血小板数の回復が不完全な完全寛解)
CTCAE	common terminology criteria for adverse events (有害事象共通用語規準)
DLT	dose limiting toxicity (用量制限毒性)
DNR	daunorubicin (ダウノルビシン)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸癌臨床試験グループ)
EFS	event-free survival (無イベント生存期間)
FLAG	フルダラビン/AraC/G-CSF
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor (顆粒球コロニー形成刺激因子)
HDW	hemoglobin distribution width (ヘモグロビン濃度分布幅)
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation (造血幹細胞移植)

語句略称	語句略称内容
ITT	intent to treat (治療企図)
LVEF	left ventricular ejection fraction (左室駆出率)
MDS	myelodysplastic syndromes (骨髄異形成症候群)
M/E	myeloid/erythroid (骨髄の顆粒球系/赤芽球系)
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology (ICH 国際医薬用語集)
MLFS	morphologic leukemia-free state (形態学的無白血病状態)
MPN	myeloproliferative neoplasm (骨髄増殖性腫瘍)
MST	median survival time (生存期間中央値)
MTD	maximum tolerated dose (最大耐用量)
NL	non-liposome (非リポソーム化合物)
OS	overall survival (全生存期間)
QTc	corrected QT (補正したQT間隔)
QTcF	corrected QT according to Fridericia (Fridericia 法により補正した QT 間隔)
RDW	red cell distribution width (赤血球容積粒度分布幅)
RFS	relapse free survival (無再発生存期間)
$t_{1/2}$	elimination half life (半減期)
t-AML	therapy-related AML (治療関連AML)
t_{max}	time to maximum concentration (最高濃度到達時間)
ULN	upper limit of normal (基準値上限)
V_{ss}	volume of distribution at steady-state (定常状態における分布容積)
V_z	volume of distribution based on the terminal phase (消失相から算出した分布容積)
%ILS	% increase in life span (生存期間延長率)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビキセオス（注射用ダウノルビシン塩酸塩・シタラビン リポソーム製剤）は、急性骨髄性白血病（AML）の標準治療薬であるダウノルビシン（DNR）とシタラビン（AraC）を抗腫瘍作用を發揮するのに最適な 1:5 のモル比で含有したリポソーム製剤である。DNR 及び AraC は血漿中で 99% 以上がリポソームに封入された状態で骨髄に移行するため、1:5 のモル比が長時間維持され、非リポソーム状態の DNR と AraC を用いた 7+3 療法よりも少ない累積投与量で有効性が期待できる。またビキセオスは、エンドサイトーシス等による取り込みに加え、骨髄では正常細胞に比べて白血病細胞に取り込まれやすいという性質があり、効率的に白血病細胞内に取り込まれた後、DNR 及び AraC を放出し、抗腫瘍効果を發揮すると考えられている。

ビキセオスの臨床開発は、海外にて 2006 年より進行性造血器腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（CLTR0305-101 試験）が開始され、続いて未治療の AML 患者を対象とした海外第 II 相試験（CLTR0308-204 試験）、初回寛解後再発 AML 患者を対象とした海外第 II 相試験（CLTR0308-205 試験）が実施され、ビキセオスの AML における有効性及び安全性が検討された。

2012 年には未治療の高リスク急性骨髄性白血病*（以下、高リスク AML）患者を対象とした海外第 III 相試験（CLTR0310-301 試験）が開始され、標準治療である 7+3 療法（DNR と AraC の併用療法）を対照として、有効性及び安全性が検討された。この結果をもとにビキセオスの創薬会社である Celator Pharmaceuticals 社（現 Jazz Pharmaceuticals 社、以下 Jazz 社）は、米国では 2017 年 8 月、欧州では 2018 年 8 月に「成人の新規に診断された治療関連 AML（t-AML）又は骨髄異形成関連の変化を伴う AML（AML-MRC）」に対する承認を取得した。

また、Jazz 社はビキセオスの小児開発に関して、成人対象の臨床試験成績に加え、小児対象の臨床試験（CPX-MA-1201 試験及び AAML1421 試験）の成績並びに、成人及び小児の薬物動態（PK）データを用いた解析結果をもとに、米国にて 2021 年 3 月に「成人及び 1 歳以上の小児の新規に診断された t-AML 又は AML-MRC」に対する承認を取得した。

本邦では海外での承認状況を受け、2019 年より日本人の未治療の高リスク AML 患者を対象とした PK、安全性及び有効性を検討する第 I/II 相試験（NS87-P1-2 試験）が実施された。これらの試験データに基づき、「高リスク急性骨髄性白血病」*の効能又は効果にて 2024 年 3 月に承認を取得した。なお、本剤は 2022 年 5 月に希少疾病用医薬品（指定番号：（R4 薬）第 540 号）の指定を受けている。

※ 高リスク AML 患者の定義は、WHO 分類（2008 年版又は 2017 年版）における AML のうち以下のいずれかに該当する患者とする。

- ・治療関連 AML
- ・骨髄異形成症候群（MDS）の既往がある AML（以下の①～③のいずれかに該当する患者）
 - ①過去に MDS と診断されたことがある患者
 - ②1 系統以上に 10% 以上の異形成、又は 10% 以上の巨核球系異形成がある患者
 - ③いずれの系統でも異形成が 10% 未満であるが、MDS に特徴的なクローナルな細胞遺伝学的異常を有する患者
- ・骨髄異形成関連変化を伴う AML（AML-MRC）と診断できる細胞遺伝学的異常を有する AML
- ・慢性骨髄単球性白血病（CMML）の既往がある AML

2. 製品の治療学的特性

- ・本剤はエンドサイトーシス等により腫瘍細胞に取り込まれた後、DNR と AraC を放出することで、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている（「VI. 2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）。
- ・本剤の投与対象となる高リスク AML の定義について、各種診療ガイドライン等で示されている高リスクや予後不良因子の定義と必ずしも一致していないため、電子添文「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。また、強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- 60～75歳の未治療の高リスク AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CLTR0310-301 試験）において、主要評価項目である全生存期間（OS）で AML の標準治療である 7+3 療法群に対するビキセオス群の有意な延長が認められた（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）。
- 60～75歳の未治療の高リスク AML 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（NS87-P1-2 試験）において、主要評価項目である寛解（CR+CRi）率は、第Ⅱ相パートでは 60.0%（21/35 例）であり、第Ⅰ相パートを含めた全体では 62.5%（25/40 例）であった（「V. 5.（3）用量反応探索試験」の項参照）。
- 1～30歳の再発又は難治性造血器腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CPX-MA-1201 試験）において、用量探索期で決定した推奨用量 100 ユニット/m² を投与された AML 患者 18 例における全寛解率（CR+CRp+CRi）は、33.3%（6 例）であった（「V. 5.（5）患者・病態別試験」の項参照）。
- 安全性
重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、過敏症、消化管障害、呼吸障害、間質性肺疾患、中枢神経系障害、シタラビン症候群、腫瘍崩壊症候群、ネフローゼ症候群を設定した（「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は、AML の治療薬である DNR と AraC を 1:5 のモル比で含有するリポソーム製剤で、モル比を長時間維持（24 時間維持）することができる（「Ⅶ. 2.（6）その他」の項参照）。
- DNR と添加剤のグルコン酸銅との相互作用により紫色を呈する（「Ⅳ. 1.（2）製剤の外観及び性状」の項参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和 6 年 5 月 21 日保医発 0521 第 1 号） （「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

本剤は「急性骨髄性白血病」を予定効能・効果として 2022 年 5 月 26 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（R4 薬）第 540 号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

- 1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2) 国内での小児患者の治験症例がないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、小児患者については全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤

の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・出血 ・骨髄抑制 ・心臓障害 ・過敏症 ・消化管障害 ・呼吸障害 ・中枢神経系障害 ・シタラビン症候群 ・腫瘍崩壊症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患 ・ネフローゼ症候群 ・二次性悪性腫瘍 	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下での高リスク急性骨髄性白血病の小児患者における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 ・小児患者を対象とした特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

(2024年5月時点)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビキセオス®配合静注用

(2) 洋名

Vyxeos® Combination for I.V. Injection

(3) 名称の由来

「VY」（発音は「VI」）はローマ数字「5」と「1」に由来し、有効成分であるシタラビン及びダウノルビシンのモル比「5:1」を示す。

「ExOS」は「extension of overall survival（全生存期間の延長）」に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ダウノルビシン塩酸塩（JAN）

シタラビン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Daunorubicin Hydrochloride（JAN）、daunorubicin hydrochloride（INN）

Cytarabine（JAN）、cytarabine（INN）

(3) ステム

ダウノルビシン塩酸塩：

抗腫瘍性抗生物質、ダウノルビシン誘導体：-rubicin

シタラビン：

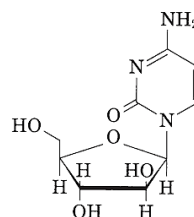
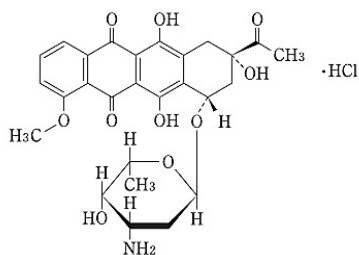
アラビノフラノシル誘導体：-(ar)abine

3. 構造式又は示性式

構造式：

ダウノルビシン塩酸塩

シタラビン



4. 分子式及び分子量

ダウノルビシン塩酸塩：

分子式： $C_{27}H_{29}NO_{10} \cdot HCl$

分子量：563.98

シタラビン：

分子式： $C_9H_{13}N_3O_5$

分子量：243.22

5. 化学名（命名法）又は本質

ダウノルビシン塩酸塩：

(2*S*,4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride (IUPAC)

シタラビン：

1- β -D-Arabinofuranosylcytosine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：NS-87、CPX-351

CAS 登録番号：ダウノルビシン塩酸塩：23541-50-6

シタラビン：147-94-4

その他の名称：ダウノルビシン塩酸塩：DNR

シタラビン：AraC

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ダウノルピシン塩酸塩：赤色の粉末である。

シタラビン：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ダウノルピシン塩酸塩：

溶媒	溶解性
水	やや溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	溶けにくい

シタラビン：

溶媒	溶解性
水	溶けやすい
酢酸 (100)	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	極めて溶けにくい
0.1mol/L 塩酸試液	溶ける

(3) 吸湿性

ダウノルピシン塩酸塩：吸湿性である。

シタラビン：該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

シタラビン：約 214°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ダウノルピシン塩酸塩：

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+250～+275°（乾燥物に換算したものの 15mg、メタノール、10mL、100mm）

pH：本品 0.15g を水 30mL に溶かした液の pH は 4.5～6.0 である。

シタラビン：

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+154～+160°（乾燥後、0.1g、水、10mL、100mm）

pH：本品 0.20g を水 20mL に溶かした液の pH は 6.5～8.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

ダウノルピシン塩酸塩：

確認試験法：日本薬局方「ダウノルピシン塩酸塩」の確認試験法による。

定量法：日本薬局方「ダウノルピシン塩酸塩」の定量法による。

シタラビン：

確認試験法：日本薬局方「シタラビン」の確認試験法による。

定量法：日本薬局方「シタラビン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥注射剤）

(2) 製剤の外観及び性状

紫色のケーキ状の塊

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.4～8.6

浸透圧比：約 1.2（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素
バイアル内は陰圧である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビキセオス配合静注用
有効成分	1 バイアル中 ダウノルビシン塩酸塩 47mg（ダウノルビシンとして 44mg）、シタラビン 100mg
添加剤	グルコン酸銅 100mg、コレステロール 32mg、1,2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン 454mg、ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム 132mg、精製白糖 2054mg、2,2',2''-ニトリロトリエタノール 4mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分由来の類縁物質及び添加剤由来の不純物である。製剤の製造過程で混在してくる新たな不純物及び安定性試験における新たな分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3°C	ガラス製バイアル /ゴム栓	36箇月	規格内 (試験継続中)
加速試験	25±2°C 60±5%RH	ガラス製バイアル /ゴム栓	6箇月	規格内
苛酷試験 (熱)	30±2°C 65±5%RH	ガラス製バイアル /ゴム栓	18箇月	規格内
	40±2°C 75±5%RH	ガラス製バイアル /ゴム栓	12箇月	3箇月以降でシタラビンの封入率が規格外 6箇月でダウノルビシン由来類縁物質の増加が認められたため規格外
苛酷試験 (光)	D65ランプ 近紫外蛍光ランプ	ガラス製バイアル /ゴム栓	120万lux・hr以上 200W・h/m ² 以上	ダウノルビシン由来類縁物質の増加が認められたため規格外
		ガラス製バイアル /ゴム栓/紙箱		規格内

測定項目：

長期保存試験/加速試験：性状、溶状、類縁物質、水分、再調製時間、封入率、不溶性微粒子、放出性、無菌、粒子径分布、脂質含量、脂質由来不純物、含量

苛酷試験（熱）：性状、確認試験、浸透圧、pH、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、再調製時間、封入率、不溶性微粒子、放出性、無菌、粒子径分布、脂質含量、脂質由来不純物、銅、含量、トリエタノールアミン

苛酷試験（光）：性状、確認試験、浸透圧、pH、溶状、類縁物質、再調製時間、封入率、不溶性微粒子、放出性、粒子径分布、脂質含量、脂質由来不純物、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は、「VIII. 1 1. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

本剤を5±3°C（最長24箇月）保存した試料につき、注射用水で溶解した液の室温で24時間の安定性を評価した。測定項目は確認試験、pH、溶状、類縁物質、封入率、放出性とした。すべての測定項目において、溶解直後から明確な変化を認めず、溶解した液は室温で24時間安定であった。

本剤を注射用水にて溶解した液を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈した液の室温での安定性を評価した。測定項目は浸透圧、pH、溶状、類縁物質、封入率、粒子径分布、含量とした。希釈後4時間経過してから90分かけて投与した点滴液の試験結果は、すべての測定項目において希釈直後から明確な変化を認めなかった。その結果、希釈後4時間かつ投与期間90分間の安定性が確認された。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

一次包装：

バイアル：無色ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

二次包装：

キャップ：アルミニウム及びプラスチック

紙箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高リスク急性骨髄性白血病

<解説>

本剤は、成人高リスク AML 患者を対象とした海外第III相試験（CLTR0310-301 試験）において、標準治療である 7+3 療法（AraC と DNR の併用療法）と比較して OS を有意に延長し、日本人の成人高リスク AML 患者を対象とした国内第I/II相試験（NS87-P1-2 試験）においても、CLTR0310-301 試験と同等の成績が確認された。また、小児に対しても、小児対象の海外臨床試験成績に加え、成人及び小児の PK データを用いた母集団薬物動態（Population PK）解析及び曝露反応解析結果をもとに、成人同様、効果が期待できることが示された。

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1本剤の投与対象となる高リスク急性骨髄性白血病の定義について、各種診療ガイドライン等で示されている高リスクや予後不良因子の定義と必ずしも一致はしていないため、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.1、17.1.2参照]

5.2強力な寛解導入療法の適応とならない急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

CLTR0310-301 試験及び NS87-P1-2 試験では、高リスク AML として治療関連 AML (t-AML) 及び骨髄異形成関連の変化を伴う AML (AML-MRC) 患者を対象に実施したものの、WHO 分類 (2008 年版及び 2017 年版) における基準とは厳密には異なること、また、AML-MRC の定義変更等を含む WHO 分類の改訂が予定されていることを踏まえ、本剤の適応となる具体的な患者集団については「効能又は効果に関連する注意」に示すこととした。

具体的には、WHO 分類 (2008 年版又は 2017 年版) の「骨髄異形成関連の変化を伴う AML」及び「治療に関連した骨髄性腫瘍」をもとに臨床試験で定義した「高リスク AML」に該当する患者を示すため、以下の内容を電子添文「17.臨床成績」項に記載し、適切に適応患者の選択を行うよう注意喚起した。また、本剤の臨床試験 (NS87-P1-2 試験及び CLTR0310-301 試験) は、強力な寛解導入療法が適応となる AML 患者を対象に実施したため、強力な寛解導入療法が適応とならない AML 患者における有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起として記載した。

高リスク AML 患者の定義は、WHO 分類 (2008 年版又は 2017 年版) における AML のうち以下のいずれかに該当する患者とする。

- ・治療関連 AML
- ・骨髄異形成症候群 (MDS) の既往がある AML (以下の①～③のいずれかに該当する患者)
 - ① 過去に MDS と診断されたことがある患者
 - ② 1 系統以上に 10%以上の異形成、又は 10%以上の巨核球系異形成がある患者
 - ③ いずれの系統でも異形成が 10%未満であるが、MDS に特徴的なクローナルな細胞遺伝学的異常を有する患者
- ・骨髄異形成関連変化を伴う AML (AML-MRC) と診断できる細胞遺伝学的異常を有する AML
- ・慢性骨髄単球性白血病 (CMML) の既往がある AML

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

(1) 寛解導入療法

通常、寛解導入療法として、本剤 100 ユニット (DNR/AraC として 44mg/100mg) /m² (体表面積) を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。

1 サイクル目として本剤を 1、3、5 日目に点滴静注する。1 サイクル目に寛解に到達しなかった患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の投与開始から 2～5 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。

(2) 地固め療法

通常、地固め療法として、本剤 65 ユニット (DNR/AraC として 29mg/65mg) /m² (体表面積) を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。

最後の寛解導入療法開始から 5～8 週間後に、1 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。1 サイクル目の投与開始後に病態が進行していない患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の地固め療法開始から 5～8 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。

本剤の用量単位である 1 ユニットには、DNR0.44mg 及び AraC1mg が含まれる。

<解説>

14. 適用上の注意 (抜粋)

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.2 溶解方法

- (1) 体表面積に対する DNR の投与量に基づいて、必要なバイアル数を決定する。バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温で 30 分間静置する。
- (2) 1 バイアルに注射用水 19mL を無菌的に注入する。30 秒ごとにゆっくりと上下反転させながら 5 分間ゆるやかに渦をまくように回しながら完全に溶解させ、室温で 15 分間静置する。加熱、攪拌又は激しく振とうしないこと。
- (3) 溶解液は紫色の不透明な均一分散液である。溶解液に微粒子がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合は使用しないこと。
- (4) 溶解後、直ちに希釈すること。やむを得ず保存する場合は、遮光した上で、2～8℃で保存し、溶解後 4 時間以内に投与を開始できるよう希釈すること。

14.1.3 希釈方法

- (1) 溶解液の入ったバイアルを 5 回ゆっくりと上下反転させ、均一にする。
- (2) 以下の式を使用して本剤の必要量を計算し、必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液 500mL 又は 5%ブドウ糖注射液 500mL の輸液バッグで無菌的に希釈する。輸液バッグの上下を穏やかに反転させ、混和する。
必要量 (mL) = DNR の投与量 (mg/m²) × 患者の体表面積 (m²) ÷ 2.2 (mg/mL)
- (3) 希釈液は、濃紫色の半透明な均一分散液である。希釈液に微粒子がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合は使用しないこと。
- (4) 希釈後、直ちに投与を開始すること。直ちに投与を開始しない場合は、2～8℃で保存し、希釈後 4 時間以内に投与を開始すること。もし、溶解液を希釈前に 4 時間保存した場合、希釈後さらに 4 時間保存することはできず、直ちに投与を開始すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴ポンプから中心静脈カテーテル又は末梢穿刺中心静脈カテーテルで 90 分かけて定速で点滴静注すること。また、インラインフィルターは使用しないこと。

14.2.2 点滴静注に際し、血管外漏出しないよう慎重に投与すること。血管外漏出した場合には注射部位に壊死を起こすことがある。血管外漏出が認められた場合は適切な処置を行うこと。

14.2.3 本剤は他の注射剤、輸液 (ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外) と混合しないこと。他剤と連続注入する場合には、投与前後にラインを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で洗浄すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

造血器腫瘍患者を対象に実施した海外第 I 相試験 (CLTR0305-101 試験) において、本剤 3~134 ユニット/m² を 1、3、5 日目に 90 分間点滴静注後の総 AraC 及び総 DNR の曝露量 (C_{max}、AUC) は、本剤の用量と相関し線形性を示した。また、最大耐用量は 101 ユニット/m² であったことから、寛解導入療法における用法・用量は 100 ユニット/m² (AraC100mg/m² 及び DNR44mg/m²) を 1、3、5 日目に、90 分間点滴静注と設定した。

寛解導入療法 2 サイクル及び地固め療法では、標準治療において 5+2 療法に減量されることを踏まえ、本剤を 1、3 日目の 2 回投与とした。また、地固め療法では、海外第 II 相試験 (CLTR0308-204 試験及び CLTR0308-205 試験) において、100 ユニット/m² 投与後に重篤な血小板減少症及び脳出血が発現したことから、安全性を考慮し、65 ユニット/m² (AraC65mg/m² 及び DNR29mg/m²) に減量することとした。

以上の用法・用量を用いて実施した CLTR0310-301 試験において、対照群 (7+3 療法) を上回る本剤の一貫した有効性が示され、安全性プロファイルも対照群と類似していた。日本人高リスク AML 患者を対象とした NS87-P1-2 試験においても、CLTR0310-301 試験と同じ用法・用量で同等の有効性及び安全性が示された。

また、日本人と外国人の PK パラメータ、並びに小児と成人の PK パラメータに大きな差異は認められず、Population PK において AraC、DNR ともに、クリアランス及び分布容積は体表面積に大きく依存していたが、年齢や人種は有意な共変量ではなかった。以上を踏まえ、BSA に基づく本剤投与量の補正を行うことで、本剤の適切な曝露量を得ることは可能であり、CLTR0310-301 試験で検証された用法・用量を本剤の申請用法・用量とすることは妥当と考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

- 7.1 地固め療法については、寛解に到達した患者に対し、好中球数 > 500/μL かつ血小板数 > 50,000/μL に回復した後に開始する。
- 7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

- 7.1 本剤の投与により重篤な骨髄抑制が起こる可能性があるため、安全性を考慮し、CLTR0310-301 試験及び NS87-P1-2 試験における地固め療法への移行基準に準じて設定した。
- 7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないことから、併用時の注意喚起のため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	相	試験番号	目的	対象患者 投与例数	試験デザイン	資料 区分
国内	I/II	NS87-P1-2	PK、安全性、有効性 (CR+CRi率)	60~75歳の未治療高リスク AML 47例	オープンラベル、 単群	評価
海外	I	CLTR0305-101	PK、安全性	再発、進行性造血器腫瘍 48例	オープンラベル、 単群	評価
	I	CPX351-102	PK、安全性	中等度又は重度の腎機能 障害を伴う造血器腫瘍 21例	オープンラベル、 単群	評価
	I	CPX-MA-1201	PK、安全性、有効性 (CR+CRp+CRi率)	小児及び若年成人の再発 又は難治性造血器腫瘍 27例	オープンラベル、 単群	評価
	I/II	AAML1421	PK、安全性、有効性 (CR+CRp率)	小児及び若年成人の再発 又は難治性 AML 38例	オープンラベル、 単群	評価
	II	CLTR0308-204	有効性 (CR率)、 安全性	60~75歳の未治療 AML 126例 (本剤: 85例)	オープンラベル、 ランダム化比較	評価
	II	CLTR0308-205	有効性 (1年生存率)、 安全性	18~65歳の初回再発 AML 125例 (本剤: 81例)	オープンラベル、 ランダム化比較	評価
	II	CLTR0310-206	QTcFへの影響、PK、 安全性	18~80歳の急性白血病 /MDS 26例	オープンラベル、 単群	評価
	III	CLTR0310-301	PK、安全性、有効性 (OS)	60~75歳の未治療高リスク AML 304例 (本剤: 153例)	オープンラベル、 ランダム化比較	評価

CR: 完全寛解、CRi: 血球数の回復が不完全な完全寛解、CRp: 血小板数の回復が不完全な完全寛解、OS: 全生存期間

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性

海外第 I 相試験 (CLTR0305-101 試験)^{1), 2)} (外国人データ)

19歳以上の再発、進行性造血器腫瘍患者 48 例 [AML43 例、急性リンパ性白血病 (ALL) 3 例、MDS2 例] に、寛解導入療法 1 サイクルとして、本剤 3~134 ユニット/m² を 1、3、5 日目に 90 分間点滴静注したとき、134 ユニット/m² (コホート 10) の 6 例中 3 例に、用量制限毒性 (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 ユニット/m² が最大耐用量 (MTD) と考えられた。主に発現した有害事象は、骨髄抑制及び感染症であり、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。なお、予期し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。

*コホートごとの用量

コホート	例数	投与量
コホート 1	1 例	3 ユニット/m ²
コホート 2	1 例	6 ユニット/m ²
コホート 3	2 例	12 ユニット/m ²
コホート 4	4 例	24 ユニット/m ²
コホート 5	4 例	32 ユニット/m ²
コホート 6	4 例	43 ユニット/m ²
コホート 7	3 例	57 ユニット/m ²
コホート 8	3 例	76 ユニット/m ²
コホート 9	20 例	101 ユニット/m ²
コホート 10	6 例	134 ユニット/m ²

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

海外第Ⅱ相試験 (CLTR0310-206 試験)^{3),4)} (外国人データ)

18～80歳の急性白血病患者26例 (AML24例、ALL2例)に、寛解導入療法1サイクルとして本剤100ユニット/m²を1、3、5日目に90分間点滴静注し、心再分極に対する影響をQT/QTcを用いて評価した。その結果、投与期間中の持続するQTc間隔延長は認められず、QTcに対する本剤の影響は認められなかった。また、薬物濃度—反応性解析において、本剤及びその代謝物のいずれの成分もQTcの変化に影響を及ぼさなかった。

(3) 用量反応探索試験

1) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (NS87-P1-2 試験)⁵⁾

【試験デザイン】

多施設、非盲検、単群

【対象】

60～75歳の未治療日本人高リスクAML患者*

*t-AML、MDSの既往歴があるAML、CMMLの既往歴があるAML及びMDSに関連する細胞遺伝学的異常を有するAML

【投与例数】

47例 (第Ⅰ相パート6例、第Ⅱ相パート41例)

【主な選択基準】

- ・WHO分類 (2017年版) においてAMLと診断されている患者
- ・以下のいずれかのAMLと診断されている患者
 - 治療関連AML
 - MDSの既往があるAML (以下の①～③のいずれかに該当する患者)
 - ①過去にMDSと診断されたことがある患者
 - ②1系統以上に10%以上の異形成、又は10%以上の巨核球系異形成がある患者
 - ③いずれの系統でも異形成が10%未満であるが、MDSに特徴的なクローナルな細胞遺伝学的異常を有する患者
 - MDSに関連する細胞遺伝学的異常を有するAML
 - CMMLの既往があるAML

【主な除外基準】

- ・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
- ・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)
- ・活動性の中樞神経系白血病を有する患者
- ・重複癌 (コントロール不良又は転移性) を有する患者
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)
- ・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験薬投与開始24時間前まで投与可能。AMLに対するメチル化阻害剤、AraCの単独投与 (>1g/m²/日)、AraC+アントラサイクリン系薬剤併用療法及び造血幹細胞移植 (HSCT) 等の治療歴がある患者を除外する。

- ・ 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 CTCAEver5.0 に基づくグレード 1 以下に軽快している必要がある。
- ・ アントラサイクリン系薬剤の累積投与量が DNR 換算で 368mg/m²（縦隔への放射線療法歴がある場合は 218mg/m²）を超える患者
- ・ ウィルソン病患者又はその他の銅代謝障害のある患者

【試験方法】

寛解導入療法第 1 サイクルとして、本剤 100 ユニット/m² を 1、3、5 日目に 90 分間かけて点滴静注した。寛解評価結果に応じて第 2 サイクルとして、100 ユニット/m² を 1、3 日目に 90 分間点滴静注した。また、寛解（CR 又は CRi）に到達した患者には、地固め療法（最大 2 サイクルまで）として 65 ユニット/m² を 1、3 日目に 90 分間点滴静注した。

【評価項目】

- ・ 主要評価項目
寛解（CR+CRi）率*1

*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）

<血液学的寛解評価の判定基準>

CR：骨髓芽球<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 $\geq 1000/\mu\text{L}$ 及び血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、赤血球輸血非依存
CRi：骨髓芽球<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 $\times 10^4/\mu\text{L}$ 、赤血球輸血非依存

- ・ 副次評価項目
全生存期間（OS）、無イベント生存期間（EFS）*2、無再発生存期間（RFS）*3、最良寛解率*4、形態学的無白血病状態（MLFS）率、HSCT 実施率

*2 理由を問わない死亡、疾患持続又は CR/CRi 後の再発の最も早い日までの期間

*3 理由を問わない死亡又は CR/CRi 後の再発のいずれか早い日までの期間

*4 治療期を通して最も良好な血液学的寛解評価の割合

本剤が投与された全患者 47 例を安全性解析対象集団とし、そのうちセントラルレビューにより対象外疾患と診断された 7 例を除外した 40 例（第 I 相パート 5 例、第 II 相パート 35 例）を有効性評価の最大の解析対象集団（FAS）とした。有効性評価のための主要な解析対象集団は第 II 相パートの FAS とした。

最終登録患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を評価した。

【結果】

<有効性>

- ・ 主要評価項目：寛解率

第 II 相パートの寛解導入療法中の寛解率は 60.0%（21/35 例）であった。到達の割合の点推定（90%信頼区間 [CI]）は 60.0%（44.7-74.0）で、90%CI の下限値 44.7%は閾値寛解率 30%を超え、本試験の成功基準を達成した。また、到達割合の点推定 60.0%は患者数設定時に用いた期待寛解率 50%を上回った。第 I 相パートを含めた寛解率を下表に示す。

寛解導入療法中の寛解率及び最良寛解評価

	第 I 相パート (n=5)	第 II 相パート (n=35)	全体 (n=40)
CR+CRi	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]	—
CR	4 (80.0)	14 (40.0)	18 (45.0)
CRi	0	7 (20.0)	7 (17.5)
無効 (=疾患持続)	1 (20.0)	10 (28.6)	11 (27.5)
評価不能	0	3 (8.6)	3 (7.5)

・ 副次評価項目

① OS

第 II 相パートでの OS 中央値は、8.58 カ月 (90%CI: 6.77-13.28) であり、1 年生存率は 36.58% (90%CI: 20.12-53.21) であった。また、第 I 相パートも含めた全体での OS 中央値は 8.58 カ月 (90%CI: 6.77-12.10) であり、1 年 OS は 40.11% (90%CI: 24.45-55.30) であった。

② EFS

第 II 相パートでの EFS 中央値は、4.67 カ月 (90%CI: 2.04-6.05)、全体では 3.81 カ月 (90%CI: 2.30-6.05) であった。

③ RFS

第 II 相パートでの RFS 中央値は、8.88 カ月 (90%CI: 3.91-12.13) で、全体では 5.29 カ月 (90%CI: 2.93-10.19) であった。

④ 最良寛解率

治療期中の最良寛解率は、寛解導入療法期間中の寛解率と同じであり、地固め療法中に最良寛解評価が変動した患者はいなかった。また、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 HSCT 実施率

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。

⑥ MLFS 率

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。

<安全性>

副作用は 47 例全例に認められ、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。

2) 海外第 II 相試験 (CLTR0308-204 試験)^{6),7)} (外国人データ)

【試験デザイン】

ランダム化、オープンラベル、並行群間比較

【対象】

60~75 歳の未治療 AML 患者

【投与例数】

126 例 (本剤群 85 例、7+3 療法群 41 例)

【主な選択基準】

- ・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（MDS 又は骨髄増殖性疾患）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

【主な除外基準】

- ・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。
- ・AML に対する治療歴がある患者（ヒドロキシウレアを除く）
- ・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
- ・アントラサイクリン系薬剤の累積投与量が DNR 換算で 368mg/m² を超える患者
- ・ウィルソン病患者又はその他の銅代謝障害のある患者

【試験方法】

本剤群

寛解導入療法 1 サイクル：1、3、5 日目に 100 ユニット/m² を約 90 分以上かけて点滴静注

寛解導入療法 2 サイクル：1、3 日目に 100 ユニット/m² 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）：1、3 日目に 100 ユニット/m² を約 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：1～7 日目に AraC100mg/m² を持続点滴静注

1、2、3 日目に DNR45mg/m² 又は 60mg/m² を 15 分間静脈内投与

寛解導入療法 2 サイクル*：1～5 日目に AraC100mg/m² を持続点滴静注

1、2 日目に DNR45mg/m² 又は 60mg/m² を 15 分間静脈内投与

地固め療法：治験責任医師が以下から適切な地固め療法を選択した。

- ・ AraC100～200mg/m² 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]
- ・ AraC1.0～1.5g/m² 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。

なお、7+3 療法群に割り付けられた患者は、以下のいずれかに該当する場合、本剤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

<本剤群へのクロスオーバー判定基準>

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

【評価項目】

- ・ 主要評価項目
CR 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、好中球数 ≥ 1000/μL、血小板数 > 10×10⁴/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/ μ L、血小板数< 10×10^4 / μ L

・副次評価項目

寛解持続期間*1、EFS*2、1年生存率、無形成率、HSCT 実施率

*1CR 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

*2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までの期間

【結果】

<有効性>

・主要評価項目：CR 率

CR 率は、本剤群 48.8% (41/84 例)、7+3 療法群 48.8% (20/41 例) であり、群間で有意差は認められなかった ($p=0.5745$ 、片側 Fisher の直接確率検定)。

事後解析による CR+CRi 率は、本剤群 66.7% (56/84 例)、7+3 療法群 51.2% (21/41 例) であり、本剤群の方が 7+3 療法群よりも高い傾向が認められた。

特に、二次性 AML [先行する血液疾患 (MDS 又は MPN) の既往歴のある AML 又は造血器腫瘍以外の悪性腫瘍に対し細胞傷害性治療歴がある AML] 患者集団における CR+CRi 率は本剤群 57.6% (19/33 例)、7+3 療法群 31.6% (6/19 例)、NCCN ガイドラインに従って定義された細胞遺伝学的リスク不良の患者集団における CR+CRi 率は本剤群 77.3% (17/22 例)、7+3 療法群 38.5% (5/13 例) であり、これらの患者集団において本剤群では 7+3 療法群と比較して良好な結果が得られた。

・副次評価項目

① 寛解持続期間

寛解持続期間の中央値 (最小値、最大値) は、本剤群で 275 日 (40 日、730 日)、7+3 療法群で 235 日 (36 日、703 日) であり、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、本剤群で 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、本剤群で遅い傾向が認められた。

② EFS

1年時点の EFS 中央値は本剤群 161 日、7+3 療法群 55 日、ハザード比 (95%CI) は 0.70 (0.5-1.1) であり、7+3 療法群に比べて、本剤群で長い傾向が認められた ($p=0.0971$ 、Log-rank 検定)。

③ 1年生存率

追跡調査期間が短かったことから、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。本剤群と 7+3 療法群のハザード比 (95%CI) は 0.89 (0.5-1.6) であり、1年後の生存率は本剤群 53.6% (45/84 例)、7+3 療法群 56.1% (23/41 例) であった。ただし、7+3 療法群の 1年生存率には、7+3 療法群から本剤群へクロスオーバーとなった患者 24% (10/41 例) の有効性解析データを含む。

④ 無形成率

治療期間中に無形成となった患者は、本剤群 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患者は、本剤群 65.5%、7+3 療法群 36.6% であった。

⑤ HSCT 実施率

HSCT 実施率は、本剤群 15.5% (13/84 例)、7+3 療法群 24.4% (10/41 例) であった。

<安全性>

副作用発現率は本剤群 97.6% (83/85 例)、7+3 療法群 97.6% (40/41 例) 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。

注) 承認された効能又は効果は、高リスク急性骨髄性白血病である。

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

承認された用法及び用量 (抜粋) は、以下の通りである。

(2) 地固め療法

通常、地固め療法として、本剤 65 ユニット (DNR/AraC として 29mg/65mg) /m² (体表面積) を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。

最後の寛解導入療法開始から 5~8 週間後に、1 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。1 サイクル目の投与開始後に病態が進行していない患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の地固め療法開始から 5~8 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。

「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相試験 (CLTR0310-301 試験)^{8),9),10)} (外国人データ)

【試験デザイン】

多施設共同、ランダム化、オープンラベル、標準治療対照、並行群間比較

【対象】

60~75 歳の未治療高リスク AML 患者*

*t-AML、MDS の既往歴がある AML、CMML の既往歴がある AML 及び MDS に関連する細胞遺伝学的異常を有する AML

【投与例数】

304 例 (本剤群 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)
- ・安全性解析対象例数 : 304 例 (NS-87 群 153 例、7+3 療法群 151 例)

【目的】

60~75 歳の高リスク AML 患者を対象に、初回治療として本剤と AraC 及び DNR の併用療法 (7+3 療法) の有効性及び安全性を比較する。

【主な選択基準】

- ・AML 診断時の年齢が 60~75 歳
- ・WHO 分類の 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
- ・以下のいずれかの AML と診断されている。
 - ー治療関連 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。
 - ー骨髄異形成症候群移行型 AML (MDSAML) : 骨髄所見で MDS の既往歴がある。
 - ー慢性骨髄単球性白血病移行型 AML (CMMLAML) : 骨髄所見で CMML の既往歴がある。
 - ー *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 分類に基づき 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]

【主な除外基準】

- ・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
- ・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

- ・活動性の中枢神経系白血病を示す臨床所見がある患者
- ・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
- ・AMLの寛解導入療法の治療歴がある患者
- ・MDS治療薬（既存薬又は治験薬）を本剤初回投与前2週間以内に投与した患者
- ・アントラサイクリン系薬剤の累積投与量がDNR換算で368mg/m²（又はそれに相当する量）を超えている患者
- ・ウィルソン病患者又はその他の銅代謝障害のある患者

【用法・用量】

本剤群

寛解導入療法1サイクル：1、3、5日目に100ユニット/m²を90分間点滴静注

寛解導入療法2サイクル：1、3日目に100ユニット/m²を90分間点滴静注

地固め療法（最大2サイクル）：1、3日目に65ユニット/m²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1～7日目に100mg/m²を持続点滴静注

DNRは1、2、3日目に60mg/m²を15分間静脈内投与

寛解導入療法2サイクル：AraCは1～5日目に100mg/m²を持続点滴静注

DNRは1、2日目に60mg/m²を15分間静脈内投与

地固め療法（最大2サイクル）：AraCは1～5日目に100mg/m²を持続点滴静注

DNRは1、2日目に60mg/m²を15分間静脈内投与

【投与方法】

<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>

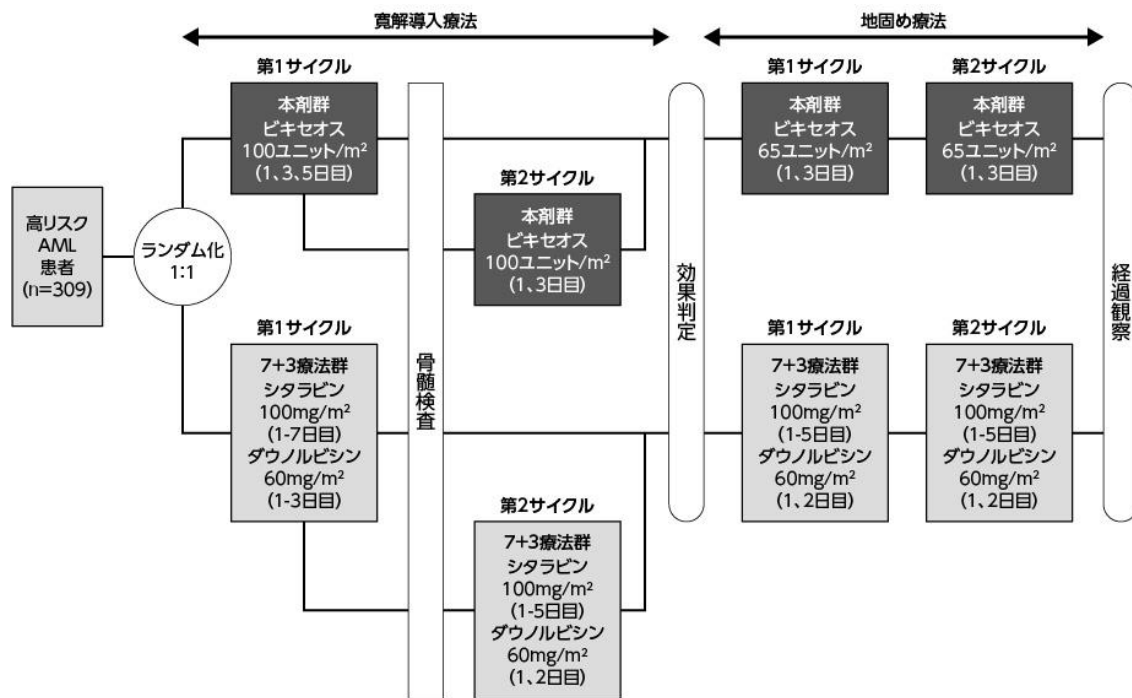
寛解導入療法1サイクルの14日目に骨髄検査を実施し、骨髄芽球が観察期と比較して>50%減少し、安全性に問題がない場合、2サイクルの実施を推奨した。14日目の骨髄検査で骨髄評価不能又はMLFS評価に疑義がある場合は医師の判断で5～10日後に再評価した。骨髄無形成（骨髄芽球<5%）の患者及び骨髄評価に疑義がある患者では2サイクルの実施は推奨しなかった。2サイクルは35日目までに開始した。

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に到達した患者に実施した。

地固め療法1サイクルはECOG PSが0～2、好中球絶対数（ANC）>500/μLかつ血小板数>50,000/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36～75日目までに開始した。地固め療法2サイクルはECOG PSが0～2、ANC>500/μLかつ血小板数>50,000/μLに到達後、地固め療法1サイクルの36～56日目に開始した。



【治療期間】

治療期：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：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

【評価項目】

・主要評価項目

全生存期間 (OS)

OS は、ランダム化又は治験薬投与日から理由を問わない死亡日までとし、死亡日が不明の場合は最終生存確認日において打ち切りとした。死亡前にデータカットオフを迎えた場合も打ち切りとした。OS は、層別 Log-rank 検定を用いて本剤と 7+3 療法を比較した (層別因子：年齢、AML サブタイプ)。さらに、Kaplan-Meier 法を用いて、各治療群の全生存率を推定した。なお、解析は死亡例が 236 例に達した段階及び追跡期間 5 年終了時に実施した。

・副次評価項目

- ① 寛解導入療法後の寛解 (CR、CR+CRi) 率^{*1}
- ② 治療後の最良寛解 (CR、CR+CRi) 率^{*2}
- ③ 無イベント生存期間 (EFS) ^{*3}
- ④ 寛解持続期間^{*4}
- ⑤ 形態学的無白血病状態 (MLFS) 率^{*5}
- ⑥ 造血幹細胞移植 (HSCT) 実施の患者数^{*6}

^{*1} 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 検定を用いて本剤と 7+3 療法を比較した (層別因子：年齢、AML サブタイプ)。

本試験における寛解の定義を下表に示す。

CR	骨髄芽球 < 5%、Auer 小体陽性芽球なし、髄外性白血病なし、ANC > 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、ANC < 1000/μL 又は血小板数 < 10 × 10 ⁴ /μL、赤血球輸血非依存

治療効果判定は European LeukemiaNet 基準 (Response criteria in AML According to European LeukemiaNet 2010) ¹¹⁾ に従った。

- *2 治療期を通して最も良好な血液学的寛解評価の割合とした。また、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 の基準をすべて満たした場合は、治療効果を CR に上方修正することとした。
- *3 ランダム化又は治験薬投与日から、イベント（疾患持続、CR 又は CRi 到達後の再発、理由を問わない死亡等）が最初に認められた日までの期間とした。層別 Log-rank 検定を用いて本剤と 7+3 療法を比較した（層別因子：年齢、AML サブタイプ）。
- *4 CR 又は CRi 到達日から再発又は理由を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間とした。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 へ上方修正された患者では、寛解持続期間は CRi 到達から再発又は死亡までとした。層別 Log-rank 検定を用いて本剤と 7+3 療法を比較した（層別因子：年齢、AML サブタイプ）。
- *5 MLFS（骨髄芽球<5%、Auer 小体陽性芽球なし及び／又は髄外性白血病なしの状態）に到達した患者数及びその割合を算出した。層別 Mantel-Haenszel 検定を用いて本剤と 7+3 療法を比較した（層別因子：年齢、AML サブタイプ）。
- *6 寛解導入療法後に HSCT に移行した患者数及びその割合を算出した。層別 Mantel-Haenszel 検定を用いて本剤と 7+3 療法を比較した（層別因子：年齢、AML サブタイプ）。

【患者背景】

		本剤群 (N=153)	7+3療法群 (N=156)	合計 (N=309)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	67.8 (4.19)	67.7 (4.10)	67.7 (4.14)
	中央値	68.0	68.0	68.0
	最小値、最大値	60,75	60,75	60,75
性別 n (%)	男性	94 (61)	96 (62)	190 (61)
	女性	59 (39)	60 (38)	119 (39)
人種 n (%)	インディアン又はアラスカ先住民	1 (0.7)	0	1 (0.3)
	アジア人	6 (3.9)	2 (1.3)	8 (2.6)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (4.6)	6 (3.8)	13 (4.2)
	白人	128 (84)	139 (89)	267 (86)
	その他	11 (7.2)	8 (5.1)	19 (6.1)
	複数人種	0	1 (0.6)	1 (0.3)
体重 (kg)	中央値	82.0	82.7	82.1
身長 (cm)	中央値	170.2	170.2	170.2
体表面積 (m ²)	中央値	2.0	2.0	2.0
ECOG PS n (%)	0	37 (24)	45 (29)	82 (27)
	1	101 (66)	89 (57)	190 (61)
	2	15 (9.8)	22 (14)	37 (12)
	3	0	0	0
	4	0	0	0
髄外性白血病 n (%)	あり	5 (3.3)	5 (3.2)	10 (3.2)
AMLサブタイプ n (%)	CMMLAML	11 (7.2)	12 (7.7)	23 (7.4)
	de novoAML	41 (27)	37 (24)	78 (25)
	MDSAML、低メチル化薬投与歴あり	50 (33)	55 (35)	105 (34)
	MDSAML、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 n (%)	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)

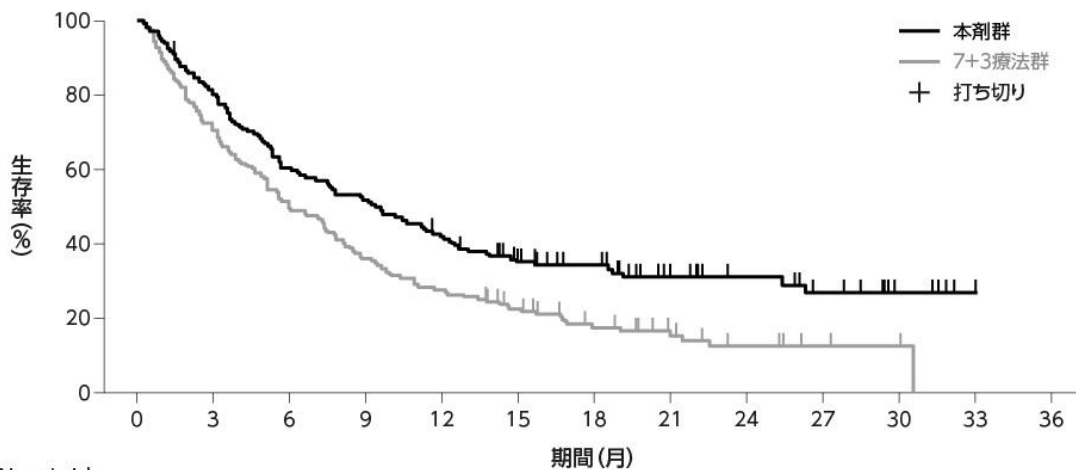
【結果】

<有効性>

・主要評価項目：OS

死亡例が 236 例に達した段階での OS 中央値は、本剤群 9.56 ヶ月、7+3 療法群 5.95 ヶ月、ハザード比 [95%信頼区間 (CI)] は 0.69 (0.52-0.90) であり、本剤群では 7+3 療法群と比較して OS の有意な延長が認められた (片側 p=0.003、層別 Log-rank 検定)。

OS の Kaplan-Meier 曲線



No. at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
本剤群	153	122	92	79	62	46	34	21	16	11	5	1
7+3療法群	156	110	77	56	43	31	20	12	7	3	2	0

また、追跡期間 5 年終了までの OS 中央値は本剤群で 9.33 カ月、対照群で 5.95 カ月であり、ハザード比 (95%CI) は 0.70 (0.55, 0.91) であった。

・副次評価項目

① 寛解導入療法後の寛解率

寛解導入療法終了時点のCR率は本剤群37.3% (57/153例)、7+3療法群25.6% (40/156例) であり、本剤群の方が7+3療法群よりも有意に高かった (片側 $p=0.020$ 、層別Mantel-Haenszel検定)。また、CR+CRi率は、本剤群47.7% (73/153例)、7+3療法群33.3% (52/156例) と本剤群の方が7+3療法群よりも有意に高かった (片側 $p=0.008$ 、層別Mantel-Haenszel検定)。

② 治療後の最良寛解率

寛解導入療法をCRi判定で完了した患者で、地固め療法の実施中又は完了後に治療効果判定がCRiからCRに上方修正された患者はなく、最良寛解率は寛解導入療法時点の寛解率と一致していた。

③ EFS

EFS中央値は本剤群2.53ヵ月、7+3療法群1.31ヵ月、ハザード比 (95%CI) は0.74 (0.58-0.96) であり、本剤群では7+3療法群と比較してEFSの有意な延長が認められた (片側 $p=0.011$ 、層別Log-rank検定)。

④ 寛解持続期間

CR+CRi到達例の寛解持続期間の中央値は、本剤群6.93ヵ月、7+3療法群6.11ヵ月、ハザード比 (95%CI) は0.77 (0.47-1.26) であり、本剤群と7+3療法群で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 MLFS率

MLFS率は本剤群69.0%、7+3療法群55.5%であり、本剤群の方が7+3療法群よりも有意に高かった (片側 $p=0.017$ 、層別Mantel-Haenszel検定)。

⑥ HSCT実施の患者数

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

<安全性>

副作用の発現率は本剤群95% (146/153例)、7+3療法群95% (143/151例) 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 (本剤群60%、7+3療法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。なお、群間で10%以上発現率が異なる副作用は、鼻出血 (24%、8.6%)、下痢 (33%、52%)、食欲減退 (23%、35%) であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 海外第 I 相試験 (CPX-MA-1201 試験)¹²⁾ (外国人データ)

<目的・対象>

小児及び若年成人 (用量探索期: 1~21 歳、維持期: 1~30 歳) の再発又は難治性造血器腫瘍 (AML、ALL) 患者を対象に、本剤の推奨用量、毒性、忍容性及び PK をオープンラベル、用量漸増、医師主導、Pilot 試験で検討した。投与例数は 27 例 (用量探索期: 9 例、維持期: 18 例) で、本剤を 1 回以上投与した全患者 27 例を安全性解析対象集団とし、有効性評価にも用いた。

<試験方法>

用量探索期において、Rolling 6 デザインを用いて 1、3、5 日目に本剤の用量レベル 1 (100 ユニット/m²) 又は用量レベル 2 (134 ユニット/m²) を 1 日 1 回 90 分間かけて点滴静注した。100 ユニット/m² を投与した 4 例に DLT が認められなかったため、134 ユニット/m² に移行した。134 ユニット/m² 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 ユニット/m² とした。

維持期では、用量探索期で決定した本剤の推奨用量 (100 ユニット/m²) を 1、3、5 日目に 1 日 1 回 90 分間かけて点滴静注した。AML、ALL 患者の治療効果判定は下記のとおりである。

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

全寛解率: CR+CRp+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 \geq 1000/ μ L、血小板数 \geq 10⁴/ μ L

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 \geq 1000/ μ L、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/ μ L 又は血小板数<10⁴/ μ L、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

<有効性>

本剤単回サイクル投与後、AML 患者のうち 100 ユニット/m² 合計群 (用量探索期と維持期の 100 ユニット/m² 群の合計) 18 例において CR 到達 3 例 (16.7%)、CRi 到達 3 例 (16.7%) で、全寛解率 (CR+CRp+CRi) は 33.3% (6 例) であった。AML 患者のうち、134 ユニット/m² 群 5 例では、CR 到達が 2 例 (40.0%) で、CRi 到達例は認められなかった (全寛解率 40.0%)。ALL 患者 4 例では CR に到達した患者はいなかった。

<安全性>

用量探索期、維持期ともに全例に副作用が認められた。50%以上に発現した副作用は、100 ユニット/m² 合計群 22 例では、血小板数減少 95.5%、貧血 86.4%、発熱性好中球減少症 81.8%、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%、134 ユニット/m² 群 5 例では、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 80.0%、白血球数減少、リンパ球数減少が各 60.0%であった。

注) 承認された効能又は効果は、高リスク急性骨髄性白血病である。

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

承認された用法及び用量（抜粋）は、以下の通りである。

(1) 寛解導入療法

通常、寛解導入療法として、本剤 100 ユニット (DNR/AraC として 44mg/100mg) /m² (体表面積) を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。

1 サイクル目として本剤を 1、3、5 日目に点滴静注する。1 サイクル目に寛解に到達しなかった患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の投与開始から 2～5 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。

(2) 地固め療法

通常、地固め療法として、本剤 65 ユニット (DNR/AraC として 29mg/65mg) /m² (体表面積) を 1 日 1 回、90 分かけて、最大 2 サイクルまで投与する。

最後の寛解導入療法開始から 5～8 週間後に、1 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。1 サイクル目の投与開始後に病態が進行していない患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1 サイクル目の地固め療法開始から 5～8 週間後に、2 サイクル目として本剤を 1、3 日目に点滴静注する。

「V. 3. 用法及び用量」の項参照

2) 海外第 I / II 相試験 (AAML1421 試験)^{13),14)} (外国人データ)

<目的・対象>

小児及び若年成人 (1～21 歳) の再発又は難治性 AML 患者を対象に、本剤の有効性評価期での推奨用量及び毒性を明らかにする、並びに小児の初回再発 AML 患者を対象に、1 サイクルに本剤、2 サイクルに FLAG (フルダラビン/AraC/顆粒球コロニー形成刺激因子 [G-CSF]) を投与した際の有効性を検討するため、オープンラベル、多施設、単群、非ランダム化試験を実施した。1 回以上 AraC 髄腔内投与又は本剤静脈内投与された全患者 38 例 (用量探索期 6 例、有効性評価期 32 例) を安全性解析対象集団とした。そのうち、追跡調査期間が不十分で 1 サイクル終了時の疾患評価が不可能であった有効性評価期の 1 例を除いた 37 例 (用量探索期 6 例、有効性評価期 31 例) を有効性解析対象集団とした。

<試験方法>

1 サイクル目

用量探索期においては修正 Rolling 6 デザインを用い、1 サイクル目は本剤 135 ユニット/m² を 1、3、5 日目に 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 ユニット/m² に漸減することとした。135 ユニット/m² を投与した 6 例中、DLT が認められたのは 1 例であったことから、有効性評価期での本剤の推奨用量は 135 ユニット/m² とした。

有効性評価期では、用量探索期で決定した推奨用量 135 ユニット/m² を 1、3、5 日目に 1 日 1 回点滴静注した。

2 サイクル目

用量探索期及び有効性評価期のいずれも、FLAG 療法として以下を投与した。

G-CSF : 1～5 日目のフルダラビン投与の 1 時間前に 5μg/kg を静脈内又は皮下投与した。投与は 15 日目に再開し、ANC ≥ 500/μL になるまで継続した。

フルダラビン : 1～5 日目に 30mg/m² を 30 分間かけて静脈内投与した。

高用量 AraC : 1～5 日目のフルダラビン投与開始から 4 時間後に 2000mg/m² を 1～3 時間かけて静脈内投与した。

主要評価項目は、1 サイクル目に本剤、2 サイクル目に FLAG 療法が投与された後の CR 又は CRp の患者の割合とし、副次評価項目は CR、CRp 又は CRi の患者の割合とした。治療効果の判定基準は下記のとおりである。

治療効果の判定基準

CR: 骨髄芽球<5%、末梢血芽球なし、髄外性白血病なし、ANC \geq 1000/ μ L、血小板数 \geq 10 \times 10⁴/ μ L

CRp: 骨髄芽球<5%、末梢血芽球なし、髄外性白血病なし、ANC \geq 1000/ μ L、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/ μ L 又は血小板数<10 \times 10⁴/ μ L、血小板輸血非依存 (1週間輸血不要)

<有効性>

本剤投与後、FLAG療法を実施したときの有効性はCR54.1% (20/37例)、CRp13.5% (5/37例)、CRi13.5% (5/37例)であり、全寛解率 (CR+CRp) は67.6% (25/37例)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)の患者がCR、CRp又はCRiに到達した。

<安全性>

副作用は、用量探索期と有効性評価期を合わせた38例中30例 (78.9%)に発現した。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。

注) 承認された効能又は効果は、高リスク急性骨髄性白血病である。

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

承認された用法及び用量 (抜粋) は、以下の通りである。

(1) 寛解導入療法

通常、寛解導入療法として、本剤100ユニット (DNR/AraCとして44mg/100mg) /m² (体表面積) を1日1回、90分かけて、最大2サイクルまで投与する。

1サイクル目として本剤を1、3、5日目に点滴静注する。1サイクル目に寛解に到達しなかった患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1サイクル目の投与開始から2~5週間後に、2サイクル目として本剤を1、3日目に点滴静注する。

(2) 地固め療法

通常、地固め療法として、本剤65ユニット (DNR/AraCとして29mg/65mg) /m² (体表面積) を1日1回、90分かけて、最大2サイクルまで投与する。

最後の寛解導入療法開始から5~8週間後に、1サイクル目として本剤を1、3日目に点滴静注する。1サイクル目の投与開始後に病態が進行していない患者で、本剤への忍容性が良好な場合、1サイクル目の地固め療法開始から5~8週間後に、2サイクル目として本剤を1、3日目に点滴静注する。

「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

使用成績調査

目的	① 使用実態下での高リスク AML の成人患者における本剤の安全性等を検討する ② 使用実態下での高リスク AML の小児患者における本剤の安全性及び有効性を検討する
調査方法	① 中央登録方式 ② 全例調査方式
対象患者	① 本剤が投与された高リスク AML の成人患者 ② 本剤が投与されたすべての高リスク AML の小児患者
観察期間	①②最大で本剤投与の4サイクル目まで (ただし、最終サイクルは56日目まで)
調査予定症例数	① 328例 ② 本剤販売開始から7年間の登録期間中に本剤が投与されたすべての小児患者

主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> • ①②共通 安全性検討事項：骨髄抑制、感染症、出血、心臓障害、呼吸障害、過敏症、消化管障害、間質性肺疾患、中枢神経系障害、シタラビン症候群、腫瘍崩壊症候群及びネフローゼ症候群 主な調査項目：患者背景（性別、年齢、既往歴、合併症等）、本剤の投与状況、有害事象等 • ②のみ 有効性に関する検討事項：使用実態下での高リスク AML の小児患者における有効性
--------	--

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シタラビン、ダウノルビシン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、DNR と AraC を 1:5 のモル比で含有するリポソーム製剤である¹⁵⁾。DNR は、DNA と結合し、トポイソメラーゼIIを阻害して DNA 合成を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。AraC は、生体内で活性代謝物 (Ara-CTP) に変換され、DNA ポリメラーゼを阻害して DNA 合成を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。本剤は、エンドサイトーシス等により腫瘍細胞に取り込まれ、本剤から DNR 及び AraC を放出することで、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{16) ,17)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

一連の試験で用いた本剤、リポソーム製剤、非リポソーム型混合物に含まれる AraC 及び DNR のモル比は、AraC:DNR で示した。*in vivo* 試験における生存延長作用は、生存数、生存期間中央値 (MST) 及び生存期間延長率 [%ILS : 対照群 (生理食塩液) に対する生存期間の延長率] の比較により評価した。

1) AraC と DNR の最適なモル比の検討 (*in vitro*、マウス)¹⁵⁾

白血病細胞株 7 種類と固形がん細胞株 8 種類に対し、AraC と DNR を各モル比 (1:10、1:5、1:1、5:1、10:1) で併用し細胞増殖抑制試験を実施した。その結果、75%有効濃度において相乗作用を示した細胞株の割合が、AraC と DNR のモル比 5:1 のときに最も大きくなり、モル比 5:1 が相乗的な細胞増殖抑制作用を示す最適なモル比であることが示唆された。

マウスリンパ球性白血病細胞株である P388 細胞を腹腔内移植した雌性 BDF-1 マウスに対し、本剤又は AraC と DNR のモル比が異なるリポソーム製剤 (モル比は 11.6:1、3:1、1:1) を静脈内投与した試験において、いずれのモル比においても対照群と比較して生存延長作用が認められたものの (いずれも $P < 0.001$ 、Log-rank 検定)、本剤及びモル比 11.6:1 のリポソーム製剤投与群が最も強い生存延長作用を示した。このことから、AraC 及び DNR は 5:1 から 11.6:1 の比率でリポソーム製剤としたときに、最も強い生存延長作用を示すと考えられた。

2) 本剤と非リポソーム型 AraC・DNR 混合物の生存延長作用 (マウス)¹⁸⁾

①P388 細胞 (マウスリンパ球性白血病細胞株) を腹腔内に移植した雌性 BDF-1 マウス (各群 6 例) に対し、生理食塩液 (対照) 又は本剤 (6.25:2.5、12.5:5mg/kg)、非リポソーム型 AraC・DNR 混合物 (12.5:5、18.5:7.5mg/kg)、非リポソーム型 AraC 単剤 (1000mg/kg) を、移植後 1、4、7 日目に静脈内投与した。移植後 67 日目まで観察し、生存数、MST、%ILS を比較した。その結果、対照群の MST は 7.0 日であり、移植後 67 日目まで生存した個体はいなかった。本剤 12.5:5mg/kg 投与群の MST は 67 日以上、%ILS は 85%以上、移植後 67 日目の生存数は 5 例中 5 例 [1 例は毒性所見 (尾部潰瘍) により評価より除外] であり、対照群と比較し有意な生存延長作用を示した ($P=0.006$ 、Log-rank 検定)。非リポソーム型 AraC・DNR 混合物投与群は、いずれの投与量においても本剤投与群に比べ MST は短く、%ILS は小さかった。また、移植後 67 日目まで生存した個体はいなかった。

②WEHI-3B 細胞 (マウス骨髄単球性白血病細胞株) を腹腔内に移植した雌性 CD-1 ノードマウス (各群 6 例) に対し、生理食塩液 (対照) 又は本剤 (6:2.64、10:4.4、12:5.3mg/kg)、非リポソーム型 AraC・DNR 混合物 (12:5.3、25:11、300:4.5、600:9mg/kg) を、移植後 1、4、7 日目に静脈内投与した。移植後 82 日目まで観察し、生存数、MST、%ILS を比較した。その結果、対照群の MST は 16.0 日であり、移植後 82 日目まで生存した個体はいなかった。本剤 12:5.3mg/kg 投与群の MST は 82 日以上、%ILS は 413%以上、移植後 82 日目の生存数は

6 例中 6 例であり、対照群と比較し有意な生存延長作用を示した (P=0.005、Log-rank 検定)。本剤と等用量の非リポソーム型 AraC・DNR 混合物 12:5.3mg/kg 投与群の MST は 30.5 日、%ILS は 91%で、移植後 82 日目まで生存した個体はいなかった。また、非リポソーム型 AraC・DNR 混合物について、25:11mg/kg 投与群の MST は 35.5 日、%ILS は 122%であり、600:9mg/kg 投与群の MST は 49.5 日、%ILS は 209%であったが、本剤投与群と比較し顕著な体重減少を含む毒性所見が認められた。

③CCRF-CEM 細胞 (ヒト急性リンパ芽球性白血病細胞株) を静脈内に移植した雌性 SCID/Rag2M マウス (各群 6 例) に対し、生理食塩液 (対照) 又は本剤 (3.125:1.25、6.25:2.5、12.5:5mg/kg)、非リポソーム型 AraC・DNR 混合物 (6.25:2.5、12.5:5、25:10mg/kg) を、移植後 21、24、27 日目に静脈内投与した。移植後 126 日目まで観察し、生存数、MST、%ILS を比較した。その結果、対照群の MST は 50.0 日であり、移植後 126 日目まで生存した個体は 6 例中 1 例であった。本剤投与群では、6.25:2.5 及び 12.5:5mg/kg 投与群が MST (いずれも 126 日以上)、%ILS (いずれも 152%以上) とともに最も大きく、対照群と比較し有意な生存延長作用を示した (それぞれ P=0.0204 及び 0.0088、Log-rank 検定)。移植後 126 日目の生存数は、6.25:2.5mg/kg 投与群で 6 例中 4 例、12.5:5mg/kg 投与群で 5 例中 5 例 [1 例は毒性所見 (直腸脱) により評価より除外] であり、用量依存性が認められた。本剤の 12.5:5mg/kg と等用量の非リポソーム型 AraC・DNR 混合物 12.5:5mg/kg 投与群の MST は 57.5 日、%ILS は 15%で、移植後 126 日目まで生存した個体はいなかった。

④CCRF-CEM 細胞を静脈内に移植した雌性 SCID/Rag2M マウス (各群 6 例) に対し、移植後 21、24、27 日目に生理食塩液 (対照) 又は本剤 (6:2.64、10:4.4、12:5.3mg/kg) を投与した。また、非リポソーム型 AraC・DNR 混合物を本剤とモル比が同等で、等用量以上である 25:11、300:4.5、600:9mg/kg の用量で投与した。移植後 87 日目まで観察し、MST、%ILS を比較した。その結果、対照群の MST は 34.0 日であった。本剤の 6:2.64 及び 10:4.4mg/kg 投与群の MST はそれぞれ 59.5 日及び 79.5 日、%ILS はそれぞれ 75%及び 134%であり、いずれの投与量においても対照群と比較し有意な生存延長作用が認められ (いずれも P=0.008、Log-rank 検定)、10:4.4mg/kg 投与群で最大効果を示した。なお、12:5.3mg/kg 投与群は忍容性がなく、顕著な有害事象と高い死亡率が認められ、本試験においては 10:4.4mg/kg が最大耐用量となった。また、本剤と等用量以上の非リポソーム型 AraC・DNR 混合物 300:4.5mg/kg 投与群の MST は 53.5 日、%ILS は 57%であり、生存延長作用は本剤投与群に及ばなかった。なお、非リポソーム型 AraC・DNR 混合物 25:11 及び 600:9mg/kg 投与群は顕著な体重減少や有害事象が認められた。

⑤HL-60B 細胞 (ヒト急性前骨髄球性白血病細胞株) を静脈内に移植した雌性 SCID/CB17SC-M マウス (各群 6 例) に対し、生理食塩液 (対照) 又は本剤 (2.5:1、5:2mg/kg)、非リポソーム型 AraC・DNR 混合物 (5:2、10:4、200:3mg/kg) を、移植後 8、11、14 日目に静脈内投与した。移植後 45 日目まで観察し、MST、%ILS を比較した。その結果、対照群の MST は 30.0 日であった。本剤 5:2mg/kg 投与群の MST は 43.0 日、%ILS は 43%であり、対照群と比較し有意な生存延長作用を示した (P=0.0006、Log-rank 検定)。非リポソーム型 AraC・DNR 混合物投与群は、いずれの投与量においても本剤の 5:2mg/kg 投与群に比べ MST は短く、%ILS は小さかった。

3) 本剤と AraC 又は DNR の単剤リポソームの生存延長作用 (マウス) ¹⁹⁾

①P388 細胞を腹腔内に移植した雌性 BDF-1 マウス (各群最大 10 例) に対し、生理食塩液 (対照) 又は本剤 (2.5:1.25、5:2.5、10:5mg/kg)、AraC の単剤リポソーム (5、10、15mg/kg)、DNR の単剤リポソーム (2.5、5、10mg/kg) を、移植後 1、4、7 日目に静脈内投与した。移植後 60 日目まで観察し、生存数、MST、%ILS を比較した。

その結果、対照群の MST は 8.0 日で、60 日目まで生存した個体はいなかった。本剤 10:5mg/kg 投与群の MST は 60 日以上、%ILS は 650%以上、移植後 60 日目の生存数は 10 例中 9 例であり、対照群と比較し有意な生存延長作用を示した (P<0.0001、Log-rank 検定)。一方、本剤 10:5mg/kg と等用量の AraC の単剤リポソーム 10mg/kg 投与群及び DNR の単剤リポソーム

5mg/kg 投与群の MST は 22.0 日及び 16.0 日、%ILS は 175%及び 100%、生存数は 10 例中 1 例及び 10 例中 0 例であった。また、AraC の単剤リポソーム 15mg/kg 投与群の MST は 47.0 日、%ILS は 488%、DNR の単剤リポソーム 10mg/kg 投与群の MST は 22.0 日、%ILS は 175% であり、AraC 又は DNR を増量した単剤リポソーム投与群においても、本剤 10:5mg/kg 投与群と比較し MST は短く、%ILS は小さかった。

②P388 細胞を腹腔内に移植した雌性 BDF-1 マウス (各群 6 例) に対し、生理食塩液 (対照) 又は本剤 (6:2.64、10:4.4、12:5.3mg/kg)、AraC の単剤リポソーム (10、15mg/kg)、DNR の単剤リポソーム (4.4、10mg/kg) を、移植後 4、7、10 日目に静脈内投与した。本試験では、本剤の薬効をより厳正に評価するため、P388 細胞移植モデルマウスを用いた他の試験と比べて薬剤投与開始時期を 3 日間ずつ遅らせた。移植後 64 日目まで観察し、生存数、MST、%ILS を比較した。

その結果、対照群の MST は 7.0 日で、移植後 64 日目まで生存した個体はいなかった。本剤 12:5.3mg/kg 投与群の MST は 64 日以上、%ILS は 814%以上、移植後 64 日目の生存数は 6 例中 5 例であり、対照群と比較し有意な生存延長作用を示した (P=0.0006、Log-rank 検定)。一方、AraC の単剤リポソームの最大投与量 15mg/kg 投与群の MST は 19.5 日、%ILS は 179%、DNR の単剤リポソームの最大投与量 10mg/kg 投与群の MST は 29.5 日、%ILS は 321%であった。また、64 日目まで生存した個体はいなかった。

③L1210 細胞を腹腔内に移植した雌性 BDF-1 マウス (各群 6 例) に対し、生理食塩液 (対照) 又は本剤 (3.2:1.25、12.5:5mg/kg)、AraC の単剤リポソーム (3.2、15mg/kg)、DNR の単剤リポソーム (1.25、10mg/kg)、非リポソーム型 AraC・DNR 混合物 (12.5:5、30:12mg/kg) を、移植後 1、4、7 日目に静脈内投与した。移植後 64 日目まで観察し、生存数、MST、%ILS を比較した。

その結果、対照群の MST は 7.0 日で、移植後 64 日目まで生存した個体はいなかった。本剤 12.5:5mg/kg 投与群の MST は 64 日以上、%ILS は 814%以上、移植後 64 日目の生存数は 6 例中 6 例であり、対照群と比較し有意な生存延長作用を示した (P=0.0009、Log-rank 検定)。AraC の単剤リポソームの最大投与量 15mg/kg 投与群の MST は 43.5 日、%ILS は 521%、64 日目まで生存した個体は 6 例中 3 例であり、DNR の単剤リポソームの最大投与量 10mg/kg 投与群の MST は 19.0 日、%ILS は 171%、64 日目まで生存した個体はいなかった。

④WEHI-3B 細胞を腹腔内に移植した雌性 CD-1 ノードマウス (各群 6 例) に対し、生理食塩液 (対照) 又は本剤 (6:2.64、10:4.4、12:5.3mg/kg)、AraC の単剤リポソーム (12、20mg/kg)、DNR の単剤リポソーム (5.3、12mg/kg) を、移植後 1、4、7 日目に静脈内投与した。移植後 102 日目まで観察し、生存数、MST、%ILS を比較した。

その結果、対照群の MST は 23.0 日で、移植後 102 日目まで生存した個体はいなかった。本剤 12:5.3mg/kg 投与群の MST は 102 日以上、%ILS は 343%以上、移植後 102 日目の生存数は 6 例中 5 例であり、対照群と比較し有意な生存延長作用を示した (P=0.0008、Log-rank 検定)。本剤の 12:5.3mg/kg 投与群と等用量の AraC 単剤リポソーム 12mg/kg 投与群及び DNR 単剤リポソーム 5.3mg/kg 投与群の MST は 26.0 日及び 38.5 日、%ILS は 13%及び 67%、移植後 102 日目の生存数は 6 例中 0 例及び 6 例中 2 例であった。

4) 本剤の骨髄内分布 (マウス)¹⁷⁾

CCRF-CEM 細胞を静脈内移植した雌性 Rag2-M マウスに対し、本剤又は非リポソーム型 AraC・DNR 混合物を投与し、骨髄内の薬物濃度を測定したところ、ほぼすべての測定時点において、本剤投与群は非リポソーム型 AraC・DNR 混合物投与群に比べて骨髄中 AraC 濃度及び DNR 濃度が上回っており、骨髄中の AraC と DNR のモル比は 24 時間後まで 5:1~2:1 付近を維持した。また、CCRF-CEM細胞移植モデルマウスに本剤を単回、静脈内投与後、マウスの大腿骨より CCRF-CEM 細胞と正常骨髄細胞を分離し、AraC 及び DNR の含有量を調べたところ、CCRF-CEM 細胞の方がそれぞれ 9 倍以上及び 2 倍以上含有されることがわかった。

以上の結果より、本剤はマウスの骨髄において AraC と DNR のモル比 5:1～2:1 付近を 24 時間にわたって維持し、正常細胞に比べて白血病細胞に多く取り込まれることがわかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

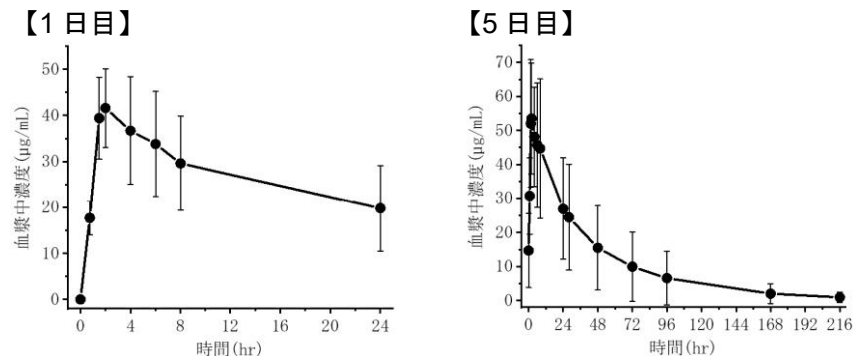
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

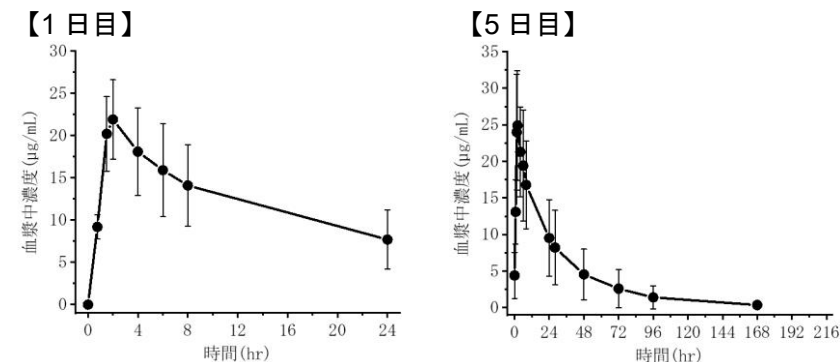
1) 日本人未治療高リスク AML 患者における薬物動態⁵⁾

日本人未治療高リスク AML 患者 6 例に、寛解導入療法 1 サイクルとして、本剤 100 ユニット (AraC/DNR として 100mg/44mg) /m² を 1、3、5 日目に 90 分間点滴静注し、1 日目及び 5 日目の AraC 及び DNR の血漿中総濃度 (リポソーム内濃度+リポソーム外濃度) を測定した。血漿中総 AraC 濃度の推移は、投与後 24 時間まで 1 日目と 5 日目で類似しており、5 日目投与後 216 時間で検出下限付近の血漿中濃度 (0.932µg/mL) となった。また、血漿中総 DNR 濃度の推移は、投与後 24 時間まで 1 日目と 5 日目で類似しており、5 日目投与後 216 時間で検出限界 (0.05µg/mL) 以下となった。AraC 及び DNR の AUC_{48hr} について、1 日目に対する 5 日目の蓄積比 (平均値) はそれぞれ 1.27 及び 1.43 であった。

本剤 100 ユニット/m² 投与後の血漿中総 AraC 濃度 (1 日目及び 5 日目)



本剤 100 ユニット/m² 投与後の血漿中総 DNR 濃度 (1 日目及び 5 日目)



日本人未治療高リスク AML 患者に本剤 100 ユニット/m² を点滴静注した場合の AraC 及び DNR の血漿中総濃度に基づく PK パラメータ (1 日目及び 5 日目)

	AraC		DNR	
	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
C _{max} (µg/mL)	42.4 ± 9.4	55.8 ± 18.1	21.9 ± 4.7	25.0 ± 7.5
AUC _{48hr} (µg·hr/mL)	998 ± 402	1430 ± 730	420 ± 158	529 ± 237
t _{1/2} (hr)	—	32.8 ± 11.8	—	28.7 ± 9.9
CL _{ss} (mL/hr)	—	154 ± 101	—	172 ± 101
V _z (L)	—	6.23 ± 2.44	—	6.20 ± 1.91

各値は平均値 ± 標準偏差 (n=6)、— : 算出せず

2) 外国人急性白血病患者における薬物動態^{3),4)}

外国人の急性白血病患者 26 例 (AML24 例、ALL2 例) に、寛解導入療法 1 サイクルとして、本剤 100 ユニット/m² を 1、3、5 日目に 90 分間点滴静注し、1 日目及び 5 日目の AraC 及び DNR の血漿中総濃度を測定した。総 AraC の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は 1 日目及び 5 日目ともに投与開始後約 2 時間であった。C_{max} の平均値は 1 日目で 46.0µg/mL、5 日目で 62.2µg/mL であり、その後、一次速度過程に従い消失した。総 AraC の血漿中消失半減期 (t_{1/2}) の平均値は約 40 時間であった。また、総 DNR の t_{max} の中央値は 1 日目及び 5 日目ともに投与開始後約 2 時間であった。C_{max} の平均値は 1 日目で 23.1µg/mL、5 日目で 26.0µg/mL であり、その後、一次速度過程に従い消失した。総 DNR の t_{1/2} の平均値は約 32 時間であった。また、AraC 及び DNR の AUC_{48hr} について、1 日目に対する 5 日目の蓄積比 (平均値) はそれぞれ 1.26 及び 1.39 であった。

本剤 100 ユニット/m² 投与後の総 AraC 及び総 DNR の PK パラメータ

	AraC		DNR	
	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
C _{max} (µg/mL)	46.0±12.6	62.2±20.9	23.1±6.59	26.0±8.51
AUC _{48hr} (µg·hr/mL)	1110±344*1	1900±844	499±144*2	637±244
t _{1/2} (hr)	—	40.4±9.77	—	31.5±9.00
CL _{ss} (mL/hr)	—	131±79.1	—	163±86.8
V _z (L)	—	7.11±3.50	—	6.64±2.44

平均値±標準偏差、n=26、*1 : n=15、*2 : n=25、— : 算出せず

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

参考：消失半減期

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

日本人未治療高リスク AML 患者 6 例に本剤 100 ユニット/m² を 1 日 1 回、90 分かけて 1、3、5 日目に点滴静注したとき、5 日目の分布容積は、AraC で 6.23L、DNR で 6.20L であった

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)。

(6) その他

日本人未治療高リスク AML 患者 6 例に本剤 100 ユニット/m² を 1 日 1 回、90 分かけて 1、3、5

日目に点滴静注したとき、総 AraC : 総 DNR のモル比は、5 日目の投与開始時 (0hr) を除き、1 日目及び 5 日目ともに投与 24 時間まではおおむね 5:1 を維持していた⁵⁾。

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

<外国人成人患者及び外国人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析>²⁰⁾

外国人成人患者を対象とした 3 試験 (CLTR0305-101 試験、CLTR0310-206 試験及び CLTR0310-301 試験)、外国人小児、青年及び若年成人患者を対象とした 2 試験 (CPX-MA-1201 試験及び AAML1421 試験) のデータを用いて Population PK 解析を実施した。PK パラメータに関する共変量候補として、体重、BSA、身長、年齢、性別、人種、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス (CrCL)、ビリルビン、AST、ALT、ALP、白血球数、製剤及び臨床試験 (成人又は小児、青年及び若年成人) を検討した。その結果、AraC 及び DNR の PK に対する共変量として、BSA、ビリルビン、製剤及び臨床試験が選択された。当該共変量が AraC 及び DNR の AUC_{48hr} に及ぼす影響はいずれも限定的であったこと、並びに本剤は体表面積あたりの用量で投与されることから、当該共変量によるさらなる用量調節の必要はないと考えられた。

<外国人成人患者、外国人小児患者及び日本人成人患者を対象とした母集団薬物動態解析>²¹⁾

外国人成人及び小児患者を対象とした試験を用いて構築した Population PK モデルに、日本人成人患者を対象とした 1 試験 (NS-87-P1-2 試験) の結果を追加し、日本人患者と外国人患者に本剤を投与した際の AraC 及び DNR の PK パラメータに相違があるかを検討した。その結果、日本人患者の PK パラメータ並びに曝露量を示すパラメータは外国人患者のパラメータと近似していることが示された。

注) 承認された効能又は効果は、高リスク急性骨髄性白血病である。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考: ラット>²²⁾

1) ¹⁴C 放射性標識した本剤を用いた脳中放射能濃度と血漿中放射能濃度の AUC 比

ラットに AraC 又は DNR のいずれかを ¹⁴C 放射性標識した本剤 [¹⁴C-AraC-NS-87 (15mg/kg) 又は ¹⁴C-DNR-NS-87 (6.64mg/kg)] を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度に対する脳中放射能濃度の AUC 比は、¹⁴C-AraC-NS-87 及び ¹⁴C-DNR-NS-87 のいずれも 0.01 であり、薬物由来の放射能はほとんど脳に移行しないことが示された。

2) 本剤 (リポソーム製剤) と非リポソーム製剤を投与時の脳中放射能濃度と血漿中放射能濃度の AUC 比

ラットに AraC 又は DNR を ¹⁴C 放射性標識した本剤 [¹⁴C-AraC-NS-87 (15mg/kg) 又は ¹⁴C-DNR-NS-87 (6.64mg/kg)] 並びに非リポソーム製剤 [¹⁴C-AraC-Non-Liposome (NL) (300mg/kg) 又は ¹⁴C-DNR-NL (10mg/kg)] を単回静脈内投与した時の血漿中放射能濃度に対する脳中放射能濃度の AUC 比を比較した。AraC では本剤 (0.01) は非リポソーム製剤 (0.28) の約 1/30 であり、DNR では本剤 (0.01) は非リポソーム製剤 (0.95) の約 1/100 であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

急性白血病患者 13 例に本剤 100 ユニット/m² を 1 日 1 回、90 分かけて 1、3、5 日目に点滴静注したとき、1 日目におけるリポソーム内 AraC の血漿中濃度は、総 AraC の血漿中濃度よりわずかに低いものの（総 AraC と比較して C_{max} で約 98%、AUC_{24hr} で約 100%）、ほぼ同様の推移を示した。一方、リポソーム外 AraC の血漿中濃度は、総 AraC 及びリポソーム内 AraC と比べ著しく低く（総 AraC と比較して C_{max} で約 4%、AUC_{24hr} で約 2.7%）、t_{max} は遅延した。1 日目投与後の採血ポイントごとの総 AraC に対するリポソーム外 AraC の比率は、2.20%から 3.51%の範囲であった。また、1 日目におけるリポソーム内 DNR の血漿中濃度は、総 DNR の血漿中濃度よりわずかに低く（総 DNR と比較して C_{max} で約 98%、AUC_{24hr} で約 96%）推移したが、リポソーム外 DNR は、総 DNR と比較して約 100 倍低かった（総 DNR と比較して C_{max} で約 2.3%、AUC_{24hr} で約 1.4%）。1 日目投与後の採血ポイントごとの総 DNR に対するリポソーム外 DNR の比率は、0.883%から 1.86%の範囲であった（外国人データ）^{3) 4)}。

以上の血漿中濃度推移及びリポソーム外薬物濃度の比率より、体循環している AraC 及び DNR のほとんどがリポソームに内包されたままであることが示された（「VII. 2. (5) 分布容積」の項参照）。

<参考：マウス>²³⁾

雌性ヌードマウスに、本剤 12 ユニット/kg を単回静脈内投与した後の骨髄中濃度の t_{max} は AraC で 1 時間、DNR では 2 時間であった。t_{max} 以降、骨髄中の AraC 濃度及び DNR 濃度はいずれも時間の経過とともに非常に緩やかに低下し、投与後 24 時間においても検出可能であった。また、本剤単回静脈内投与時の AraC 及び DNR の骨髄中濃度の t_{1/2} は血漿中濃度の t_{1/2} と比較して 2 倍以上高く、AraC 及び DNR いずれも骨髄に長時間滞留することが示唆された。なお、AraC 及び DNR の骨髄におけるモル比（AraC:DNR）は、投与後 24 時間まで 2:1～6:1 で緩やかに推移し、血漿中と同様に薬理効果として理想のモル比（5:1）付近で維持された。

<参考：ラット>²²⁾

雄性ラットに、AraC 又は DNR のいずれかを ¹⁴C 放射性標識した本剤 [¹⁴C-AraC-NS-87 (15mg/kg) 又は ¹⁴C-DNR-NS-87 (6.64mg/kg)] を単回静脈内投与して放射能の組織分布を評価した。多くの組織で最高放射能濃度は ¹⁴C-AraC-NS-87 で投与後 1～8 時間、¹⁴C-DNR-NS-87 で投与後 24 時間であり、いずれの薬物投与後も放射能は緩やかに組織に分布することが示された。また、¹⁴C-AraC-NS-87 及び ¹⁴C-DNR-NS-87 の放射能の組織分布のパターンは類似しており、脾臓、骨髄、肝臓、腎臓及び肺など単核食細胞系が灌流しやすい組織において、組織/血漿中放射能濃度の AUC 比が高い傾向にあった（「VII. 5. (1) 血液—脳関門通過性」の項参照）。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

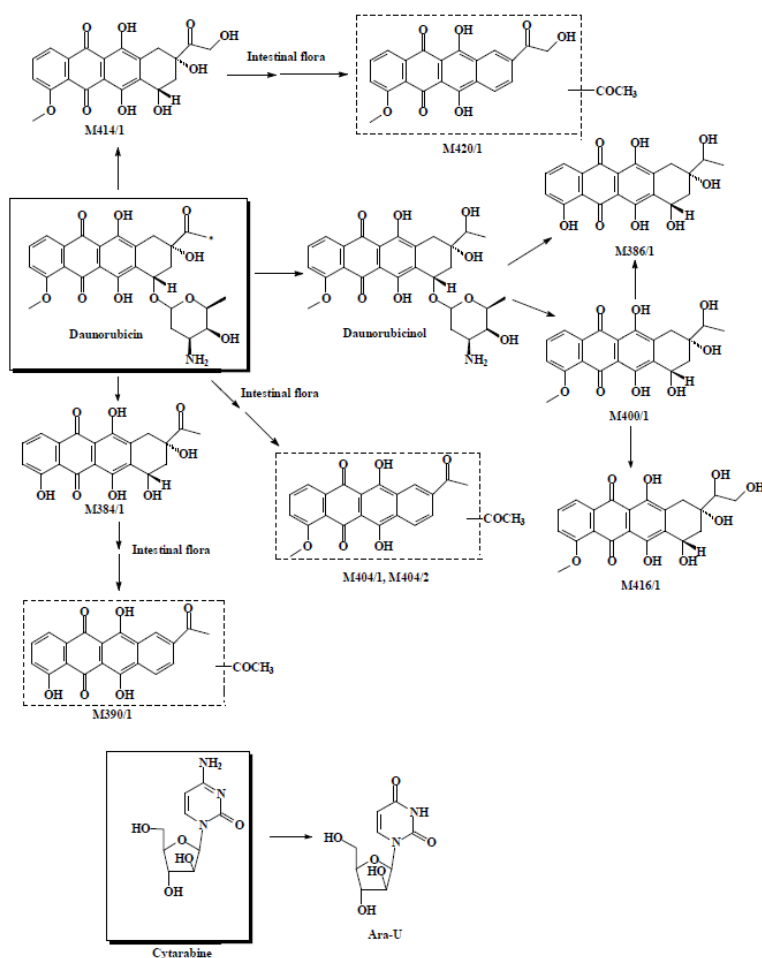
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤から放出された後、AraC は主に血漿や肝臓に高発現しているシチジンデアミナーゼにより不活性代謝物 uracil arabinoside (AraU) に代謝され、DNR は小腸、大腸及び肝臓等、体内の様々

な組織に発現するアルド-ケト還元酵素及びカルボニル還元酵素により、主として活性代謝物であるダウノルビシノールに代謝されることが報告されている²⁴⁾。

AraC 及び DNR の推定代謝経路²⁴⁾



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

急性白血病患者 6 例に、寛解導入療法 1 サイクルとして、本剤 100 ユニット/m² を 1、3、5 日目に 1 日 1 回、90 分かけて点滴静注し、5 日目投与後 48 時間時点の尿中排泄率を評価した。その結果、尿中排泄率は、AraC で 1.11%、AraU で 69.6%、DNR で 3.19%、ダウノルビシノールで 5.80% であり、各化合物の未変化体と代謝物を合わせた総尿中排泄率は、AraC+AraU で 70.7%、DNR+ダウノルビシノールで 9.00% であった。腎クリアランスの平均値は、AraC で 0.00167L/hr、AraU で 3.81L/hr、DNR で 0.00610L/hr、ダウノルビシノールで 1.13L/hr であった (外国人データ)^{3), 4)}。

注) 承認された効能又は効果は、高リスク急性骨髄性白血病である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）

1) 海外第 I 相試験（CPX351-102 試験）²⁵⁾

正常な腎機能（CrCL \geq 90mL/min、7例）、中等度腎機能障害（30 \sim <60mL/min、8例）又は重度腎機能障害（<30mL/min、6例）を伴う造血器腫瘍患者に、寛解導入療法 1 サイクルとして、本剤 100 ユニット/m²を 1、3、5 日目に 1 日 1 回、90 分間点滴静注した。5 日目の AraC 及び DNR の PK パラメータを下表に示す。AraC 及び DNR のいずれも腎機能が正常な患者と比較し、中等度及び重度の腎機能障害患者で顕著な PK パラメータの差は認められなかった。

AraC 及び DNR の血漿中総濃度に基づく PK パラメータ（5 日目）

腎機能 ^{注)}		平均値 \pm 標準偏差		
		C _{max} (μ g/mL)	AUC _{48hr} (μ g \cdot hr/mL)	t _{1/2} (hr)
正常 (n=7)	AraC	74.3 \pm 41.3	1549 \pm 920	31.7 \pm 18.0
	DNR	34.7 \pm 23.5	605 \pm 352	21.4 \pm 13.1
中等度 (n=8)	AraC	58.4 \pm 21.9	1704 \pm 1004	28.4 \pm 15.4
	DNR	25.0 \pm 8.51	617 \pm 311	21.9 \pm 10.3
重度 (n=6)	AraC	52.4 \pm 5.97	1342 \pm 203	29.9 \pm 5.6
	DNR	22.5 \pm 3.49	518 \pm 110	22.1 \pm 5.8

注) 腎機能は CrCL により分類（正常： \geq 90mL/min、中等度：30 \sim <60mL/min、重度： $<$ 30mL/min）

2) 母集団薬物動態解析²⁰⁾

外国人成人患者を対象とした 3 試験（CLTR0305-101 試験、CLTR0310-206 試験及び CLTR0310-301 試験）及び外国人小児患者を対象とした 2 試験（CPX-MA-1201 試験及び AAML1421 試験）を用いた Population PK 解析において、腎機能（CrCL、血清クレアチニン値、腎機能カテゴリー）を共変量として検討した。腎機能障害は、中等度の腎機能障害まで AraC 及び DNR の PK に対して影響を与えなかった。なお、重度腎機能障害の影響は、症例数が少ないため本解析では評価できなかった。

(2) 肝機能障害患者²⁰⁾（外国人データ）

外国人成人患者を対象とした 3 試験（CLTR0305-101 試験、CLTR0310-206 試験及び CLTR0310-301 試験）及び外国人小児患者を対象とした 2 試験（CPX-MA-1201 試験及び AAML1421 試験）を用いた Population PK 解析において、肝機能（ビリルビン [連続変数、ビリルビンカテゴリー（1:1.2mg/dL 未満、2:1.2 \sim 3mg/dL、3:3mg/dL 超）]、AST、ALT、ALP）を共変量要因として検討した。肝機能障害は、血清ビリルビン濃度が 3mg/dL まで AraC 及び DNR の PK に対して影響を与えず、投与量の補正は必要ないと考えられた。なお、血清ビリルビン濃度が 3mg/dL より高い肝機能障害の影響は、結果がないため評価できなかった。

(3) 幼児、小児及び若年成人患者

1) 海外第 I 相試験（CPX-MA-1201 試験）¹²⁾（外国人データ）

1 \sim 21 歳（用量探索期）、1 \sim 30 歳（維持期）の再発又は難治性造血器腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験において、用量探索期では 9 例に用量レベル 1（100 ユニット/m²）又は用量レベル 2（134 ユニット/m²）を 1、3、5 日目に 90 分間点滴静注した。

維持期では、18例に用量探索期で決定した推奨用量である100ユニット/m²を1、3、5日目に90分間点滴静注した。総AraC及び総DNRの平均血漿中濃度は、100ユニット/m²投与群より134ユニット/m²投与群で高かった。維持期の100ユニット/m²投与群における総AraC及び総DNRのt_{1/2}の幾何平均値は29.4時間及び26.3時間であり、成人を対象とした海外第I相試験（101試験）の値と類似していた（36.9時間及び25.2時間）。全般的に本剤100ユニット/m²投与時の総AraC及び総DNRのPKパラメータは、全身クリアランス（CL）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）にややばらつきはみられたものの治療期（用量探索期及び維持期）にかかわらず同様であった。総AraC及び総DNRの曝露量（AUC_{48hr}及びC_{max}）は、100ユニット/m²及び134ユニット/m²において用量依存的に増加した。したがって、100～134ユニット/m²の用量範囲で、体表面積（BSA）あたりの投与量により成人と同様の曝露をもたらすことが示唆された。

1～19歳の再発・難治性造血器腫瘍患者に本剤100ユニット/m²を点滴静注した場合のAraC及びDNRの血漿中総濃度に基づく薬物動態パラメータ（5日目）

	AraC (n=18)	DNR (n=18)
C _{max} (µg/mL)	84.3±16.0	37.3±8.03
	82.8 (20.4)	36.4 (23.1)
AUC _{48hr} (µg・hr/mL)	2310±724	839±258
	2179 (39.0)	793 (38.6)
t _{1/2} (hr)	30.3±7.13	26.8±4.99
	29.4 (27.9)	26.3 (22.2)
CL _{ss} (mL/hr)	41.3±22.0	50.2±27.8
	35.9 (58.7)	43.4 (60.3)
V _{ss} (L)	1.83±1.28	1.81±1.24
	1.50 (69.3)	1.50 (66.7)

各値の上段は平均値±標準偏差、下段は幾何平均値（変動係数%）

2) 母集団薬物動態解析²¹⁾（日本人及び外国人データ）

外国人成人患者を対象とした3試験（CLTR0305-101試験、CLTR0310-206試験及びCLTR0310-301試験）、外国人小児、青年及び若年成人患者を対象とした2試験（CPX-MA-1201試験及びAAML 1421試験）及び日本人成人患者を対象とした1試験（NS-87-P1-2試験）のデータを用いたPopulation PKにおいて、構築した最終Population PKモデルを用いて、日本人小児患者の仮想患者集団を各年齢群（1～5歳、6～11歳、12～17歳）に対してそれぞれ1000例（合計3000例）作成し、PK及び曝露量（AUC_{48hr}、C_{max}及び48時間後の血漿中濃度 [C_{48hr}]）を得た。仮想日本人小児患者に本剤100ユニット/m²を1サイクルの1、3、5日目に90分間点滴静注した際のAraCとDNRの曝露量に関するパラメータは、成人患者のパラメータと近似していることが示唆された。

仮想日本人小児患者に本剤点滴静注後のAraC曝露量

年齢群		平均値		
		C _{max} (µg/mL)	C _{48hr} (µg/mL)	AUC _{48hr} (µg・hr/mL)
1～5歳 (n=1000)	1日目	54.3	12.9	1326
	5日目	70.8	18.9	1826
6～11歳 (n=1000)	1日目	46.9	13.7	1249
	5日目	65.2	21.2	1832
12～17歳 (n=1000)	1日目	42.9	13.8	1195
	5日目	61.6	21.8	1802

仮想日本人小児患者に本剤点滴静注後の DNR 曝露量

年齢群		平均値		
		C _{max} (µg/mL)	C _{48hr} (µg/mL)	AUC _{48hr} (µg·hr/mL)
1～5 歳 (n=1000)	1 日目	26.3	3.43	485
	5 日目	30.4	4.66	600
6～11 歳 (n=1000)	1 日目	23.7	3.91	482
	5 日目	28.5	5.46	621
12～17 歳 (n=1000)	1 日目	21.6	3.98	462
	5 日目	26.5	5.64	607

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1.警告

- 1.1 従来のダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤の代替として本剤を投与しないこと。
[8.1参照]
- 1.2 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.3 重篤な骨髄抑制に起因する感染、出血が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.2-8.4、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3参照]
- 1.4 ダウノルビシン塩酸塩が有する心筋障害に注意すること。定期的に心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、治療を開始又は継続することの有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。[8.5、8.6、9.1.4、10.2、11.1.4 参照]

<解説>

- 1.1 海外の添付文書に基づき設定した。
- 1.2 がん化学療法における一般的な注意喚起として、ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤の電子添文を参考に設定した。
- 1.3 本剤の使用により重篤な骨髄抑制に起因する感染、出血が起こる可能性があり、国内外臨床試験において感染症や出血の併発による死亡例も報告されていることから設定した。
- 1.4 本剤の有効成分であるダウノルビシン塩酸塩は、累積投与量に伴う心筋障害が発現することが知られていることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

<解説>

- 2.1 CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
- 2.2 ダウノルビシン塩酸塩製剤の電子添文に基づき設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

- 8.1 本剤はダウノルビシンとシタラビンをリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤と異なる。本剤を従来のダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。 [1.1参照]
- 8.2 骨髄抑制（発熱性好中球減少症等）、ネフローゼ症候群等が起こることがあるので、本剤

<p>投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、骨髄抑制は遷延性に推移することがあるため、投与終了後も血球が回復するまで検査を継続すること。 [1.3、8.3、8.4、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3、11.1.12参照]</p> <p>8.3 感染症が発現又は増悪することがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [1.3、8.2、9.1.2、11.1.2参照]</p> <p>8.4 出血が発現又は増悪することがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [1.3、8.2、9.1.3、11.1.3参照]</p> <p>8.5 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心機能検査（心電図、心エコー等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [1.4、9.1.4、11.1.4参照]</p> <p>8.6 ダウノルビシンの総投与量が25mg/kgを超えると、重篤な心筋障害を起こすことがあるので十分に注意すること。ダウノルビシンの総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。 [1.4、10.2、11.1.4参照]</p> <p>8.7 過敏反応が起こることがあるので、本剤投与中は定期的にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.5参照]</p> <p>8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.11参照]</p> <p>8.9 痙攣、意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 [11.1.9参照]</p> <p>8.10 シタラビンに特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。 [11.1.10参照]</p>

〈解説〉

- 8.1、8.3、8.4、8.5、8.7、8.9 CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。
- 8.2 ダウノルビシン塩酸塩製剤投与時にネフローゼ症候群が起こることが報告されていることから注意喚起を記載した。
- 8.6 本剤の有効成分であるダウノルビシン塩酸塩は、累積投与量に伴う心筋障害が発現することが知られていることから、CCDS及び海外添付文書に基づき設定した。DNRの総投与量は、ダウノルビシン塩酸塩製剤の電子添文を参考とした。
- 8.8 国内外臨床試験で腫瘍崩壊症候群が認められていることから、CCDS及び海外添付文書に基づき設定した。
- 8.10 シタラビン製剤の電子添文に基づき設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 骨髄抑制のある患者 骨髄抑制を増悪させるおそれがある。 [1.3、8.2、11.1.1参照]</p> <p>9.1.2 感染症を合併している患者 骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。 [1.3、8.2、8.3、11.1.2参照]</p> <p>9.1.3 出血性素因のある患者 骨髄抑制により、出血傾向を増悪させるおそれがある。 [1.3、8.2、8.4、11.1.3参照]</p> <p>9.1.4 心臓障害のある患者 心臓障害を増悪させるおそれがある。 [1.4、8.5、11.1.4参照]</p> <p>9.1.5 ウィルソン病又はその他の銅代謝疾患のある患者 治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。投与の際は臨床検査（血液検査、尿検査等）を実施し、急性銅中毒の徴候又は症状があらわれた場合</p>
--

は、本剤の投与を中止すること。本剤は添加剤としてグルコン酸銅（1バイアルあたり銅14mgに相当）を含有する。

〈解説〉

9.1.1、9.1.2、9.1.3 本剤の使用により骨髄抑制が起こり、感染症や出血傾向の併発や病状悪化を助長する可能性があるため、CCDS及び海外添付文書に基づき設定した。

9.1.4 CCDS及び海外添付文書に基づき設定した。

9.1.5 銅を含む添加剤を使用していることからCCDS及び海外添付文書に基づき設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

〈解説〉

CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。ビリルビン値が 3mg/dL を超える患者は臨床試験では除外されている。

〈解説〉

CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5、15.2.2参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。 [15.2.2参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。 [15.2.3 参照]

〈解説〉

9.4.1 動物実験（マウス、ラット）で、ヒトでの臨床用量を下回る用量で、催奇形作用が報告されており、本剤を妊婦に投与すると胎児に異常が生じるおそれがあることから、CCDS及び海外添付文書に基づき設定した。

9.4.2、9.4.3 生殖能に対する本剤の影響を検討した臨床試験は実施していないが、ダウノルビシン塩酸塩及びシタラビンでは動物実験で雄の受胎能が損なわれる可能性があることから、CCDS及び海外添付文書に基づき設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（マウス、ラット）においてダウノルビシン塩酸塩及びシタラビンは催奇形作用を示すことが報告されている。 [9.4.1 参照]

〈解説〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施していないが、ダウノルビシン塩酸塩及びシタラビンは動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されていることから、ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤の電子添文を参考に設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本

剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

<解説>

授乳婦及び哺乳中の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施していないため、ヒトでの乳汁移行は不明であるが、薬理作用からヒトで哺乳中の乳児における影響が懸念されると考え、設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強すること があるので、併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量 するなど慎重に行うこと。	骨髄抑制等の相加・相乗作用による。
投与前の心臓部あるいは縦隔へ の放射線照射 潜在的に心筋障害を有する他の 抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等 [1.4、8.6、11.1.4参照]	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
フルシトシン	骨髄抑制の副作用が増強することが あるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。 シタラビンはフルシトシンの効果を 減弱させるとの報告がある。	骨髄抑制の相加・相乗作用による。 フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	<i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。

<解説>

ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤で相互作用が知られている薬剤について、本剤においても相互作用を示す可能性があるため設定した。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

発熱性好中球減少症 (66.2%)、血小板減少症 (24.3%)、貧血 (19.8%)、白血球減少症 (16.2%)、好中球減少症 (13.5%)、リンパ球減少症 (9.0%)、播種性血管内凝固 (1.8%)、汎血球減少症 (0.5%) 等があらわれることがある。 [1.3、8.2、9.1.1参照]

11.1.2 感染症

肺炎 (18.5%)、菌血症 (9.5%)、敗血症 (9.5%) 等があらわれることがある。 [1.3、8.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.3 出血

胃腸出血 (4.5%)、脳出血 (0.9%)、中枢神経系出血 (0.9%)、肺胞出血 (0.9%)、硬膜下血腫 (0.5%) 等があらわれることがある。 [1.3、8.2、8.4、9.1.3参照]

11.1.4 心臓障害

うっ血性心不全 (2.3%)、心嚢液貯留 (1.4%)、心不全 (0.9%)、心筋梗塞 (0.9%)、心タンポナーデ (0.5%)、心膜炎 (0.5%) 等があらわれることがある。 [1.4、8.5、8.6、9.1.4、10.2参照]

11.1.5 過敏症

呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等を伴うショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明) があらわれることがある。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、発疹 (38.3%)、蕁麻疹 (頻度不明) 等の過敏反応があらわれることがある。異常が認められた場合には、本剤の投与速度を下げる、又は投与を中断し、適切な処置 (副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の投与等) を行うこと。 [8.7参照]

11.1.6 消化管障害

腸閉塞 (0.5%)、出血性腸炎 (0.5%)、消化管潰瘍 (0.5%) 等があらわれることがある。

11.1.7 呼吸障害

呼吸困難 (8.1%)、呼吸不全 (3.2%)、急性呼吸窮迫症候群 (0.9%) 等があらわれることがある。

11.1.8 間質性肺疾患

肺臓炎 (0.9%)、肺硬化 (0.5%) 等があらわれることがある。

11.1.9 中枢神経系障害

脳梗塞 (0.5%)、脳症 (白質脳症を含む) (頻度不明)、麻痺 (頻度不明)、痙攣 (頻度不明)、小脳失調 (頻度不明)、意識障害 (意識消失を含む) (頻度不明) 等があらわれることがある。 [8.9参照]

11.1.10 シタラビン症候群 (0.9%)

シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。 [8.10参照]

11.1.11 腫瘍崩壊症候群 (0.5%)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 [8.8参照]

11.1.12 ネフローゼ症候群 (頻度不明)

[8.2参照]

<解説>

国内外臨床試験で認められている重篤な副作用、又は発現した場合に重大な転帰をたどるおそれがある副作用について、十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。また、ダウノルビン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤の電子添文に注意喚起されている重大な副作用についても、同様の事象が発現することが予測されたため記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
血液			リンパ節痛、リンパ節症、凝血異常、血小板増加症	
代謝異常		低アルブミン血症、低カリウム血症、水分過負荷、低ナトリウム血症	血中銅増加、栄養障害、血液量増加症、高カリウム血症、体液貯留、代謝性アルカローシス、糖尿病	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、味覚障害、睡眠障害、不安、失神、錯乱状態、嗜眠、うつ病	錯感覚、体位性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、幻覚・幻視、失見当識、譫妄、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、健忘、尺骨神経管症候群、振戦、神経根障害、精神運動亢進、気分変化、激越、精神状態変化、落ち着きのなさ	
内分泌			甲状腺機能異常	
眼		ドライアイ	眼窩周囲浮腫、硝子体浮遊物、霧視、ぶどう膜炎、光視症、視力障害	
耳		難聴	耳痛、耳鳴	
循環器		低血圧、頻脈、高血圧、駆出率減少、心房細動、胸痛、血栓症、左室機能不全	心房粗動、僧帽弁閉鎖不全症、動悸、静脈炎、拡張機能障害、徐脈、心拡大、心筋症、心原性ショック、心室性期外収縮、不整脈、心雑音、心電図QT延長、蒼白、末梢静脈疾患	
呼吸器	鼻出血	咳嗽（湿性咳嗽を含む）、低酸素症、口腔咽頭痛、胸水、肺水腫、呼吸音異常、鼻閉	ラ音、胸膜痛、鼻漏、喘鳴、しゃっくり、咽頭潰瘍、気管支痙攣、胸膜炎、口腔咽頭不快感、上気道うっ血、上気道咳症候群、肺腫瘍、鼻乾燥	
消化器	悪心（36.0%）、下痢（24.3%）、食欲減退（20.7%）、便秘、嘔吐、口内炎	粘膜の炎症、腹痛、消化不良、口腔内潰瘍形成、胃腸の炎症、痔核、嚥下障害、口腔内痛、腹部不快感、腹部膨満、口唇障害	胃食道逆流性疾患、血便排泄、口内乾燥、嚥下痛、肛門周囲痛、メレナ、鼓腸、歯周病、歯肉肥厚、痔瘻、心窩部不快感、舌障害、舌苔、腸壁気腫症、吐血、肛門失禁、膵炎	
肝臓		肝機能障害、肝機能検査値上昇	黄疸、肝病変	
皮膚		そう痒症、血性水疱、寝汗、脱毛症、皮膚炎、紅斑、紫斑、湿疹、多汗症、皮膚乾燥	手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚潰瘍、皮膚剥脱、薬疹、顔面腫脹、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚局面、皮膚刺激、褥瘡性潰瘍	
筋骨格系		背部痛、四肢痛、関節痛、筋力低下、筋肉痛、頸部痛	関節腫脹、側腹部痛、関節滲出液、筋痙攣、筋骨格系胸痛、四肢腫痛	筋骨格痛
腎臓		排尿困難、頻尿、血尿	急性腎障害、失禁、腎不全、尿細管間質性腎炎、水腎症、蛋白尿、尿意切迫、慢性腎臓病	
その他	疲労（20.3%）、発熱、浮腫、悪寒	倦怠感、無力症、投与部位反応、挫傷、注入に伴う反応、腫脹、体重減少	小結節、多臓器機能不全症候群、体調不良、処置による疼痛、転倒、皮膚擦過傷、脾腫、びくびく感、インフルエンザ様疾患、活動状態低下、口渇、硬結、歩行障害、滲出液、疼痛、口唇損傷、焼痂、頭部損傷、発熱性非溶血性輸血反応、体重増加	

<解説>

国内外臨床試験で認められた本剤群の副作用を記載した。国内外臨床試験で副作用として認められなかったもので、CCDSにおいて注意喚起されている副作用は頻度不明として記載した。

<参考情報>

海外第Ⅲ相試験（CLTR0310-301 試験）において認められた本剤群の副作用一覧（5%以上）

評価症例数	153
発現例数	146
発現率	95.4%

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	例数	%
血液およびリンパ系障害	94	61.4
発熱性好中球減少症	92	60.1
心臓障害	30	19.6
頻脈	10	6.5
胃腸障害	114	74.5
悪心	65	42.5
下痢	50	32.7
便秘	28	18.3
嘔吐	32	20.9
腹痛	17	11.1
口腔内出血	9	5.9
口内炎	12	7.8
消化不良	10	6.5
歯肉出血	8	5.2
一般・全身障害および投与部位の状態	98	64.1
末梢性浮腫	27	17.6
疲労	44	28.8
悪寒	23	15.0
発熱	19	12.4
粘膜の炎症	22	14.4
無力症	8	5.2
感染症および寄生虫症	72	47.1
肺炎	20	13.1
敗血症	9	5.9
代謝および栄養障害	41	26.8
食欲減退	35	22.9
神経系障害	57	37.3
頭痛	24	15.7
浮動性めまい	14	9.2
味覚異常	9	5.9
精神障害	27	17.6
不眠症	11	7.2
不安	9	5.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	78	51.0
鼻出血	37	24.2
咳嗽	15	9.8
呼吸困難	16	10.5

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数	%
低酸素症	17	11.1
口腔咽頭痛	11	7.2
胸水	10	6.5
皮膚および皮下組織障害	94	61.4
発疹	32	20.9
そう痒症	16	10.5
点状出血	11	7.2
斑状丘疹状皮疹	9	5.9
血性水疱	8	5.2
そう痒性皮疹	8	5.2
血管障害	35	22.9
低血圧	16	10.5
高血圧	9	5.9

MedDRA (ver.16.0) により集計。

国内第 I / II 相試験 (NS87-P1-2 試験) において認められた副作用一覧 (5%以上)

評価症例数	47
発現例数	47
発現率	100.0%

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数	%
血液およびリンパ系障害	41	87.2
発熱性好中球減少症	37	78.7
血小板減少症	28	59.6
貧血	25	53.2
白血球減少症	15	31.9
好中球減少症	15	31.9
リンパ球減少症	6	12.8
播種性血管内凝固	4	8.5
胃腸障害	31	66.0
便秘	12	25.5
口内炎	15	31.9
悪心	14	29.8
下痢	4	8.5
嘔吐	3	6.4
一般・全身障害および投与部位の状態	19	40.4
発熱	15	31.9
倦怠感	4	8.5
肝胆道系障害	8	17.0
肝機能異常	6	12.8
感染症および寄生虫症	25	53.2
肺炎	11	23.4
菌血症	4	8.5
臨床検査	10	21.3
好中球数減少	5	10.6
血小板数減少	5	10.6

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数	%
白血球数減少	5	10.6
肝機能検査値上昇	3	6.4
代謝および栄養障害	14	29.8
食欲減退	9	19.1
低アルブミン血症	4	8.5
低ナトリウム血症	3	6.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	17.0
鼻出血	3	6.4
皮膚および皮下組織障害	21	44.7
発疹	10	21.3
そう痒性皮膚	3	6.4

MedDRA/J (ver.22.0) により集計。

海外第 I 相試験 (CPX-MA-1201 試験) において認められた副作用一覧

	用量探索期	維持期	合計
評価症例数	4	18	22
発現例数	4	18	22
発現率	100.0%	100.0%	100.0%

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	用量探索期		維持期		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%
臨床検査	4	100.0	18	100.0	22	100.0
血小板数減少	4	100.0	17	94.4	21	95.5
白血球数減少	3	75.0	13	72.2	16	72.7
リンパ球数減少	2	50.0	12	66.7	14	63.6
好中球数減少	2	50.0	8	44.4	10	45.5
血中ビリルビン増加	0	0.0	1	5.6	1	4.5
駆出率減少	0	0.0	2	11.1	2	9.1
血液およびリンパ系障害	3	75.0	18	100.0	21	95.5
貧血	3	75.0	16	88.9	19	86.4
発熱性好中球減少症	3	75.0	15	83.3	18	81.8
皮膚および皮下組織障害	2	50.0	14	77.8	16	72.7
斑状丘疹状皮膚	2	50.0	14	77.8	16	72.7
そう痒症	0	0.0	1	5.6	1	4.5
代謝および栄養障害	0	0.0	2	11.1	2	9.1
低カリウム血症	0	0.0	1	5.6	1	4.5
食欲減退	0	0.0	2	11.1	2	9.1
感染症および寄生虫症	2	50.0	5	27.8	7	31.8
敗血症	0	0.0	4	22.2	4	18.2
肺感染	1	25.0	1	5.6	2	9.1
皮膚感染	1	25.0	1	5.6	2	9.1
感染	0	0.0	1	5.6	1	4.5
肺炎	0	0.0	1	5.6	1	4.5
副鼻腔炎	1	25.0	0	0.0	1	4.5
菌血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨髄炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	用量探索期		維持期		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%
胃腸障害	1	25.0	1	5.6	2	9.1
口内炎	0	0.0	1	5.6	1	4.5
悪心	1	25.0	0	0.0	1	4.5
嘔吐	1	25.0	0	0.0	1	4.5
大腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与 部位の状態	0	0.0	1	5.6	1	4.5
疼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発熱	0	0.0	1	5.6	1	4.5
心臓障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	0	0.0	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0
僧帽弁疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA (ver.21.0) により集計。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 溶解方法

- (1) 体表面積に対するダウノルピシンの投与量に基づいて、必要なバイアル数を決定する。バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温で30分間静置する。
- (2) 1バイアルに注射用水19mLを無菌的に注入する。30秒ごとにゆっくりと上下反転させながら5分間ゆるやかに渦をまくように回しながら完全に溶解させ、室温で15分間静置する。加熱、攪拌又は激しく振とうしないこと。
- (3) 溶解液は紫色の不透明な均一分散液である。溶解液に微粒子がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合は使用しないこと。
- (4) 溶解後、直ちに希釈すること。やむを得ず保存する場合は、遮光した上で、2～8℃で保存し、溶解後4時間以内に投与を開始できるよう希釈すること。

14.1.3 希釈方法

- (1) 溶解液の入ったバイアルを5回ゆっくりと上下反転させ、均一にする。
- (2) 以下の式を使用して本剤の必要量を計算し、必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液500mL又は5%ブドウ糖注射液500mLの輸液バッグで無菌的に希釈する。輸液バッグの上下を穏やかに反転させ、混和する。

必要量 (mL) = ダウノルビシンの投与量 (mg/m²) × 患者の体表面積 (m²) ÷ 2.2 (mg/mL)

(3) 希釈液は、濃紫色の半透明な均一分散液である。希釈液に微粒子がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合は使用しないこと。

(4) 希釈後、直ちに投与を開始すること。直ちに投与を開始しない場合は、2～8℃で保存し、希釈後 4 時間以内に投与を開始すること。もし、溶解液を希釈前に 4 時間保存した場合、希釈後さらに 4 時間保存することはできず、直ちに投与を開始すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴ポンプから中心静脈カテーテル又は末梢穿刺中心静脈カテーテルで 90 分かけて定速で点滴静注すること。また、インラインフィルターは使用しないこと。

14.2.2 点滴静注に際し、血管外漏出しないよう慎重に投与すること。血管外漏出した場合には注射部位に壊死を起こすことがある。血管外漏出が認められた場合は適切な処置を行うこと。

14.2.3 本剤は他の注射剤、輸液（ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外）と混合しないこと。他剤と連続注入する場合には、投与前後にラインを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で洗浄すること。

<解説>

14.1.1 本剤は細胞毒性を有することから、一般的な注意事項として設定した。

14.1.2、14.1.3、14.1.4 CCDS及び海外添付文書に基づき設定した。

14.2 CCDS及び海外添付文書に基づき設定した。

本剤は静脈内にもみ投与すること。皮下投与、筋肉内投与、髄腔内投与は行わないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の成分であるダウノルビシン塩酸塩製剤又はシタラビン製剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

<解説>

ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤の電子添文を参考に設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ダウノルビシン塩酸塩をラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍、腎腫瘍が、マウスに皮下投与した実験で局所の腫瘍が発生したとの報告がある。

15.2.2 ダウノルビシン塩酸塩の細菌を用いた復帰突然変異試験、シタラビンのハムスター胚細胞又はラット由来 H43 細胞を用いた *in vitro* 形質転換試験で遺伝子突然変異誘発性が報告されている。また、ダウノルビシン塩酸塩のヒトリンパ芽球細胞を用いた染色体異常試験、シタラビンのヒト白血病細胞を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性が報告されている。[9.4.1、9.4.2 参照]

15.2.3 ダウノルビシン塩酸塩をイヌに静脈内投与した実験で、精巣萎縮と精細管の精母細胞の全無形成が報告されている。また、シタラビンをマウスに腹腔内投与した実験で、精子頭部異常及び染色体異常が用量依存的に認められたことが報告されている。[9.4.3 参照]

<解説>

CCDS及び海外添付文書に基づき、ダウノルビシン塩酸塩製剤及びシタラビン製剤の電子添文を参考に設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁶⁾

試験項目	動物種 (性別、動物数/群)	投与方法	投与量 (ユニット*/kg)	特記すべき所見
中枢神経系				
神経学的評価	SD ラット (雌雄、5~10)	持続静脈内 (1 時間)、3 回/週を 3 週間ごとに 2 サイクル* ¹	0、5、10、15/10* ²	<ul style="list-style-type: none"> 5 ユニット/kg：著変なし 10 ユニット/kg 以上：重篤な毒性発現のため評価不可
心血管系				
12 誘導心電図	Beagle イヌ (雌雄、1~3)	持続静脈内 (1 時間)、3 回/週を 3 週間ごとに 2 サイクル* ¹	本剤：0、1、2、3* ³ AraC・DNR 混合物：2* ⁴	<ul style="list-style-type: none"> 本剤投与群 2 ユニット/kg 以下：影響なし 3 ユニット/kg：7 日目は影響なし、33 日目は重篤な毒性発現のため評価不可 AraC・DNR 混合物投与群 影響なし
呼吸器系				
一般状態観察及び病理組織学的検査	SD ラット (雌雄、5~10)	持続静脈内 (1 時間)、3 回/週を 3 週間ごとに 2 サイクル* ¹	0、5、10、15/10* ²	<ul style="list-style-type: none"> 10 ユニット/kg 以上の投与群において、一般状態悪化に関連した努力呼吸や呼吸数の増加が認められた。 病理組織学的所見は認められなかった。
一般状態観察及び病理組織学的検査	Beagle イヌ (雌雄、1~3)	持続静脈内 (1 時間)、3 回/週を 3 週間ごとに 2 サイクル* ¹	本剤：0、1、2、3* ³ AraC・DNR 混合物：2* ⁴	<ul style="list-style-type: none"> 2 ユニット/kg 以上の投与群において、一般状態悪化に関連した努力呼吸や呼吸数の増加が認められた。 病理組織学的所見は認められなかった。

*¹ 1、3、5、22、24 及び 26 日目投与

*² 15 ユニット/kg 投与群は死亡及び瀕死を含む重度の一般状態悪化が認められたため、3 又は 5 日目投与から投与量を 10 ユニット/kg に減量した。

*³ 2 ユニット/kg 以上の投与群は第 1 サイクル投与後に死亡あるいは重度の状態悪化が認められたため、第 2 サイクルの投与を実施していない。

*⁴ 非リポソーム型の AraC 及び DNR の混合製剤 (2:0.88mg/kg AraC:DNR)

※本剤の用量単位である 1 ユニットには、DNR0.44mg 及び AraC1mg が含まれる。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁷⁾

動物種 (性別、 動物数/群)	投与 経路	用量 ^{*1} (mg/kg)	主な急性毒性に関連する所見	概略の致死量 (mg/kg)
SDラット (雌雄、各5例)	静脈内	0/0 ^{*2} 5/2.2 10/4.4 15/6.6 20/8.8	特記すべき所見なし	>20/8.8
Beagleイヌ (雌雄、各1例)	静脈内	0/0 ^{*2} 0/0 ^{*3} 1.5/0.66 3/1.32 6/2.64	死亡例： 6/2.64：1/1例（雌雄） 3/1.32：1/1例（雌） 活動性低下、衰弱、吐き気、削瘦、脱水、低体温、振戦、咳嗽、ラッセル音、皮膚・歯肉蒼白、流涎、糞便異常（軟便・液状便・淡色/緑色/暗色、赤色・黄色・白色粘液混入）、鼻・口腔・肛門赤色液体分泌、橙色尿、体重・摂餌量低下、消化管粘膜変色（暗赤色・黒色）、心臓・腎臓・肺・子宮・膀胱・膣・胸腺暗赤色化、消化管・心臓・膀胱・胸腺・肺出血、肺細菌感染 生存例： 3/1.32：流涎、活動性低下、脱水、衰弱、咳嗽、歯肉蒼白、糞便異常（軟便・液状・淡色・暗色・黄色粘液物質）、拒食、体重・摂餌量低値	3/1.32

*1 AraC/DNR

*2 生理食塩液

*3 溶媒（銅含有リポソーム溶液）

(2) 反復投与毒性試験²⁸⁾

動物種 (性別、 動物数/ 群)	投与 経路	投与期間	用量 ^{*1} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)
SDラット (雌雄、 各10例)	静脈内	2サイクル ^{*2}	0/0 ^{*3} 5/2.2 10/4.4 15/6.6 ^{*4}	死亡例： 15/6.6：15/15例（雄）、15/15例（雌） 10/4.4：7/10例（雄）、7/10例（雌） グルーミング減少、被毛粗剛、眼瞼下垂、活動性低下、円背位、蒼白、脱水、正向反射低下・消失、努力呼吸、糞便異常、副腎・腎臓・膵臓・小腸・胃・リンパ節・心臓・肺暗色化/退色、骨髄・脾臓・胸腺・リンパ節細胞減少、小腸陰窩上皮・大腸腺上皮壊死 生存例： ≥5/2.2：白血球数・リンパ球数・好酸球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数低値、胸腺・脾臓重量低値、骨髄の造血細胞減少 ^{*8} 、脾臓リンパ球減少・萎縮 ^{*8} 、胸腺リンパ球減少・萎縮、血中銅濃度高値（雌雄）、体重・体重増加量・摂餌量低値、前立腺重量低値（雄） ≥10/4.4：摂餌量低値（雌）	<5/2.2
Beagle イヌ (雌雄、 各3例)	静脈内	2サイクル ^{*2} +回復4週間	0/0 ^{*3} 0/0 ^{*5} 1/0.44 2/0.88 ^{*6} 3/1.32 比較対照 ^{*7} 2/0.88	死亡例： 2/0.88：1/3例（雄）、1/3例（雌） 3/1.32：5/5例（雄）、5/5例（雌） ケージトレー上の赤色・黄色・無色液体・緑色粘液状物質、糞便異常、嘔吐、活動性低下、横臥位、脱水、削瘦、摂餌量低値、脾臓小型化、下顎・縦隔・腸間膜・気管気管支リンパ節・腸管粘	<1/0.44

			<p>膜の暗色化、骨髄の造血細胞減少、結腸腺性粘膜壊死、脾臓リンパ球壊死・萎縮、胸腺リンパ球減少、小腸腸管関連リンパ組織萎縮、小腸粘膜陰窩上皮壊死、血中銅濃度高値*9</p> <p><u>生存例：</u> 2/0.88：活動性低下、脱水、糞便色異常、体重・摂餌量低値（雌雄）、脾臓リンパ球萎縮・壊死（雄） 1/0.44：白血球数・血小板数低値、RDW・HDW高値、胸腺・脾臓重量変動（雌雄）、リンパ球数低値、M/E比低値、副腎・肝臓・肺相対重量高値（雄）</p> <p><u>比較対照：</u> 嘔吐、摂餌量低値、白血球数・血小板数・リンパ球数低値、RDW高値、M/E比低値、胸腺重量低値、脾臓重量変動（雌雄）、活動性低下、衰弱、円背位、正向反射遅延・消失、脱水、副腎・肝臓・肺相対重量高値、胸腺リンパ球減少（雄）</p> <p>回復性：あり</p>	
--	--	--	--	--

HDW：ヘモグロビン濃度分布幅、RDW：赤血球容積粒度分布幅、M/E：骨髄の顆粒球系/赤芽球系

*1 AraC/DNR

*2 1サイクルを21日間とし、各サイクルの第1週目に1日おきに3回投与

*3 生理食塩液

*4 全例において、一般状態の悪化が認められたため、雌雄各5例について、第3日目又は第5日目から投与量を10/4.4mg/kg/日に減量

*5 溶媒（銅含有リポソーム溶液）

*6 本剤1サイクル投与後に1例が死亡したため、生存した2例については2サイクル目の投与を実施せず、回復性評価に割付け

*7 AraC及びDNRの非リポソーム型混合物

*8 5/2.2mg/kg/日投与群の雌を除く

*9 3/1.32mg/kg/日投与群

(3) 遺伝毒性試験²⁹⁾

本剤について、遺伝毒性試験は実施していない。

なお、本剤の有効成分であるAraC及びDNRの遺伝毒性について下記の通り報告されている。AraCはヒト白血球細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた*in vivo*試験及びマウスを用いた小核試験で染色体異常が認められている。また、ハムスターの胚細胞又はラット由来のH43細胞を用いた*in vitro*形質転換試験において、遺伝子突然変異誘発性が認められている。DNRは細菌を用いた復帰突然変異試験において遺伝子突然変異誘発性が認められており、*in vivo*小核試験において染色体異常誘発性が認められている。

(4) がん原性試験³⁰⁾

本剤について、がん原性試験は実施していない。

本剤の有効成分であるAraCでは報告されていないが、DNRではヒトや動物での発がん性が認められる。

(5) 生殖発生毒性試験³¹⁾

本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。

なお、本剤の有効成分であるAraC及びDNRの生殖発生毒性について下記の通り報告されている。AraCではマウス及びラットで胎児死亡率の増加、胎児発育遅延及び催奇形性が認められているほか、マウスに腹腔内投与した実験で、精子頭部の異常及び染色体異常が用量依存的に認められた。

DNRではラットで胚死亡率増加及び催奇形性が認められている。また、イヌに静脈内投与し

た実験で精巣の萎縮及び精母細胞の無形成が生じたほか、受精後 6～72 時間、24～72 時間又は 48～72 時間のいずれかの胚に処置した実験で、濃度依存的に心臓管のルーピング不全、心膜の浮腫及び徐脈が誘発され、最終的に死亡に至った。

幼若動物を用いた毒性試験は実施していない。有効成分である AraC、DNR 及び本剤の成人及び小児患者における十分な安全性情報、成獣及び幼若動物で認められた毒性情報、想定される発達器官に対する影響等の情報を考慮した結果、本剤の臨床使用にあたり小児と成人の間で毒性に大きな差が生じる可能性は低いと考えられる。

(6) 局所刺激性試験³²⁾

本剤の局所刺激性試験は実施していない。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において投与部位に局所反応及び病理組織学的所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ダウノルビシン塩酸塩 毒薬、シタラビン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

本剤の有効成分であるダウノルビシン塩酸塩は、光に対して不安定である。

（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：シタラビン、ダウノルビシン塩酸塩、アザシチジン、ベネトクラクス、キザルチニブ塩酸塩、ギルテリチニブフマル酸塩、ゲムツズマブオンゾガマイシン

7. 国際誕生年月日

2017年8月3日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ピキセオス配合静注用	2024年3月26日	30600AMX00112000	2024年5月22日	2024年5月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2024年3月26日～2034年3月25日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビキセオス配合静注用	4291502D1029	4291502D1029	129663101	622966301

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和6年5月21日保医発0521第1号）

以下抜粋

2 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(5) ビキセオス配合静注用

本薬剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤の投与対象となる高リスク急性骨髄性白血病の定義について、各種診療ガイドライン等で示されている高リスクや予後不良因子の定義と必ずしも一致はしていないため、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第I相試験（CLTR0305-101 試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.1）
- 2) Feldman EJ, *et al.* :J Clin Oncol. 2011;29(8):979-85（PMID:21282541）
- 3) 社内資料：海外第II相試験（CLTR0310-206 試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) Lin TL, *et al.* :Cancer Chemother Pharmacol. 2019;84(1):163-73（PMID:31098682）
- 5) 社内資料：国内第I/II相試験（NS87-P1-2 試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.7）
- 6) 社内資料：海外第II相試験（CLTR0308-204 試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.5）
- 7) Lancet JE, *et al.* :Blood. 2014;123(21):3239-46（PMID:24687088）
- 8) 社内資料：海外第III相試験（CLTR0310-301 試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.4）
- 9) Lancet JE, *et al.* :J Clin Oncol. 2018;36(26):2684-92（PMID:30024784）
- 10) Lancet JE, *et al.* :Lancet Haematol. 2021;8(7):e481-91（PMID:34171279）
- 11) Döhner H, *et al.* :Blood. 2010;115(3):453-74（PMID:19880497）
- 12) 社内資料：海外第I相試験（CPX-MA-1201 試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.8）
- 13) 社内資料：海外第I/II相試験（AAML1421 試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.9）
- 14) Cooper TM, *et al.* :J Clin Oncol. 2020;38(19):2170-7（PMID:32401633）
- 15) 社内資料：最適なモル比検討（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 16) Mayer LD, *et al.* :Int J Nanomedicine. 2019;14:3819-30（PMID:31213803）
- 17) 社内資料：骨髄への蓄積及び腫瘍細胞への取り込み（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.4）
- 18) 社内資料：マウスモデルにおける非リポソーム型薬剤との薬効比較（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 19) 社内資料：マウスモデルにおける単剤のリポソーム型薬剤との薬効比較（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.3）
- 20) 社内資料：外国人成人患者及び外国人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6.2）
- 21) 社内資料：外国人成人患者、外国人小児患者及び日本人成人患者を対象とした母集団薬物動態解析（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6.3）
- 22) 社内資料：ラット組織分布（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 23) 社内資料：マウス骨髄分布（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 24) 社内資料：代謝（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.3）
- 25) 社内資料：海外第I相試験（CPX351-102 試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
- 26) 社内資料：安全性薬理試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.4）
- 27) 社内資料：単回投与毒性試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.6.2）
- 28) 社内資料：反復投与毒性試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.6.3）
- 29) 社内資料：遺伝毒性試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.6.4）
- 30) 社内資料：がん原性試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.6.5）
- 31) 社内資料：生殖発生毒性試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.6.6）
- 32) 社内資料：局所刺激性試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.6.7）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

Vyxeos は、米国では 2017 年 8 月に、欧州では 2018 年 8 月に承認された。2023 年 10 月現在、欧米主要 6 カ国を含む 31 カ国以上の国又は地域で承認されている。主要国の承認状況は以下のとおりであり、小児に対する効能・効果を有するのは米国のみである。

主要国における承認状況

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

欧州及び米国における効能・効果及び用法・用量

	欧州	米国																
効能・効果	新規に診断された成人の治療関連 AML 又は AML-MRC の治療	新規に診断された成人及び 1 歳以上の小児の治療関連 AML 及び AML-MRC の治療																
用法・用量	<p>以下のスケジュールに従って患者の体表面積 (BSA) に基づいて行う</p> <p>表 1：投与スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療</th> <th>投与スケジュール</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解導入療法 1 サイクル</td> <td>1、3、5 日目にダウノルビシン 44mg/m² 及び シタラビン 100mg/m²</td> </tr> <tr> <td>寛解導入療法 2 サイクル</td> <td>1、3 日目にダウノルビシン 44mg/m² 及び シタラビン 100mg/m²</td> </tr> <tr> <td>地固め療法</td> <td>1、3 日目にダウノルビシン 29mg/m² 及び シタラビン 65mg/m²</td> </tr> </tbody> </table> <p>寛解導入療法 90分かけて静脈内投与する。 寛解導入療法 2 サイクル目は、疾患の進行又は許容できない毒性を示さない患者に実施してもよい。骨髄の正常化には、1 サイクル超の寛解導入療法が必要となることがある。寛解導入療法 1 サイクルからの回復後の骨髄の評価により、さらに寛解導入療法を実施する必要があるかどうかを決定する。治療は、効果が持続している、あるいは疾患進行まで、最大 2 サイクルの寛解導入療法を実施すべきである。</p> <p>地固め療法 地固め療法 1 サイクル目は、最後の寛解導入療法開始から 5～8 週間後に実施すべきであり、90分かけて静脈内投与する。 寛解に到達し、ANC が 500/μL を超え、かつ血小板数が 50,000/μL を超える患者には、許容できない毒性がない場合に、地固め療法が推奨される。地固め療法 2 サイクル目は、地固め療法 1 サイクル開始から 5～8 週間以内に疾患の進行又は許容できない毒性がない患者に実施することができる。治療は、効</p>	治療	投与スケジュール	寛解導入療法 1 サイクル	1、3、5 日目にダウノルビシン 44mg/m ² 及び シタラビン 100mg/m ²	寛解導入療法 2 サイクル	1、3 日目にダウノルビシン 44mg/m ² 及び シタラビン 100mg/m ²	地固め療法	1、3 日目にダウノルビシン 29mg/m ² 及び シタラビン 65mg/m ²	<p>以下の用量とスケジュールで、寛解導入療法を 1～2 サイクル、地固め療法を 2 サイクルまで実施する。</p> <p>表 1：投与スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療</th> <th>投与スケジュール</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解導入療法 1 サイクル</td> <td>1、3、5 日目にダウノルビシン 44mg/m² 及び シタラビン 100mg/m²</td> </tr> <tr> <td>寛解導入療法 2 サイクル*</td> <td>1、3 日目にダウノルビシン 44mg/m² 及び シタラビン 100mg/m²</td> </tr> <tr> <td>地固め療法</td> <td>1、3 日目にダウノルビシン 29mg/m² 及び シタラビン 65mg/m²</td> </tr> </tbody> </table> <p>*寛解導入療法 1 サイクルで寛解が得られなかった患者に限る。</p> <p>寛解導入療法：90分かけて静脈内投与する。寛解導入療法 1 サイクルでは寛解に到達しなかった患者には、VYXEOS に対する許容できない毒性がなければ、初回投与から 2～5 週間後に寛解導入療法 2 サイクル目を実施してもよい。</p> <p>地固め療法：地固め療法 1 サイクル目は、最後の寛解導入療法の開始から 5～8 週間後に実施する。許容できない毒性がない場合でも、ANC が 500/μL を超え、かつ血小板数が 50,000/μL を超えるまで、地固め療法を開始しないこと。疾患の進行又は VYXEOS に対する許容できない毒性がない患者には、地固め療法 1 サイクル開始から 5～8 週間以内に地固め療法 2 サイクル</p>	治療	投与スケジュール	寛解導入療法 1 サイクル	1、3、5 日目にダウノルビシン 44mg/m ² 及び シタラビン 100mg/m ²	寛解導入療法 2 サイクル*	1、3 日目にダウノルビシン 44mg/m ² 及び シタラビン 100mg/m ²	地固め療法	1、3 日目にダウノルビシン 29mg/m ² 及び シタラビン 65mg/m ²
治療	投与スケジュール																	
寛解導入療法 1 サイクル	1、3、5 日目にダウノルビシン 44mg/m ² 及び シタラビン 100mg/m ²																	
寛解導入療法 2 サイクル	1、3 日目にダウノルビシン 44mg/m ² 及び シタラビン 100mg/m ²																	
地固め療法	1、3 日目にダウノルビシン 29mg/m ² 及び シタラビン 65mg/m ²																	
治療	投与スケジュール																	
寛解導入療法 1 サイクル	1、3、5 日目にダウノルビシン 44mg/m ² 及び シタラビン 100mg/m ²																	
寛解導入療法 2 サイクル*	1、3 日目にダウノルビシン 44mg/m ² 及び シタラビン 100mg/m ²																	
地固め療法	1、3 日目にダウノルビシン 29mg/m ² 及び シタラビン 65mg/m ²																	

	果が持続している、あるいは疾患進行まで、最大2サイクルの地固め療法を実施すべきである。	目を実施する。
出典	欧州製品概要 (2023年11月版)	米国添付文書 (2022年9月版)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。欧州製品概要 (SmPC) や米国添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験(マウス、ラット)においてダウノルビシン塩酸塩及びシタラビンは催奇形作用を示すことが報告されている。
[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

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

出典	記載内容
欧州製品概要 (SmPC) (2023年11月版)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential/Contraception in males and females</u> To exclude pregnancy, women of childbearing potential should undergo pregnancy testing before initiation of Vyxeos liposomal. Both male patients with partners of childbearing potential and female patients should use effective contraception during treatment with Vyxeos liposomal and for 6 months following the last dose.</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no data on the use of Vyxeos liposomal in pregnant women. Based on results from animal studies and its mechanism of action, Vyxeos liposomal should not be used during pregnancy, unless the clinical condition of the woman requires treatment and justifies the potential risk to the foetus (see section 5.3).</p> <p>If the medicinal product is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving Vyxeos liposomal, the woman should be informed of the potential hazard to the foetus. In any case, cardiologic examination and a blood count are recommended in fetuses and newborns born to mothers who received treatment during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is not known whether Vyxeos liposomal is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breast-feeding children from Vyxeos liposomal, women should be advised not to breast-feed during Vyxeos liposomal therapy.</p> <p><u>Fertility</u> Based on findings in animals, male fertility may be compromised by treatment with Vyxeos liposomal (see section 5.3).</p>

出典	記載内容
米国添付文書 (2022年9月版)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on anecdotal data of cytarabine in pregnant women and results of</p>

studies of daunorubicin and cytarabine in animals, VYXEOS can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies of VYXEOS, daunorubicin, or cytarabine in pregnant women. Daunorubicin and cytarabine are reproductive and developmental toxicants in multiple species (mice, rats, and/or dogs), starting at a dose that was approximately 0.02 times the exposure in patients at the recommended human dose on a mg/m² basis [*see Animal Data*]. Patients should be advised to avoid becoming pregnant while taking VYXEOS. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential harm to a fetus.

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

Data

Human Data

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

Animal Data

A liposomal formulation of daunorubicin was administered to rats on gestation days 6 through 15 at 0.3, 1.0, or 2.0mg/kg/day (about 0.04, 0.14, or 0.27 the recommended human dose on a mg/m² basis) and produced severe maternal toxicity and embryoletality at 2.0mg/kg/day and was embryotoxic and caused fetal malformations (anophthalmia, microphthalmia, incomplete ossification) at 0.3mg/kg/day. Embryotoxicity was characterized by increased embryo-fetal deaths, reduced numbers of litters, and reduced litter sizes.

Cytarabine was teratogenic in mice (cleft palate, phocomelia, deformed appendages, skeletal abnormalities) when doses ≥ 2 mg/kg/day were administered IP during the period of organogenesis (about 0.06 times the recommended human dose on a mg/m² basis), and in rats (deformed appendages) when 20mg/kg was administered as a single IP dose on day 12 of gestation (about 1.2 times the recommended human dose on a mg/m² basis). Single IP doses of 50mg/kg in rats (about 3 times the recommended human dose on a mg/m² basis) on day 14 of gestation reduced prenatal and postnatal brain size and permanent impairment of learning ability.

Cytarabine was embryotoxic in mice when administered during the period of organogenesis. Embryotoxicity was characterized by decreased fetal weight at 0.5mg/kg/day (about 0.02 times the recommended human dose on a mg/m² basis), and increased early and late resorptions and decreased live litter sizes at 8 mg/kg/day (about 0.24 times the recommended human dose

	<p>on a mg/m² basis).</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of daunorubicin, cytarabine, or their metabolites in human milk, their effects on the breastfed infant, or their effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise lactating women not to breastfeed during treatment with VYXEOS and for 2 weeks after the last dose.</p>
--	--

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州製品概要(SmPC)や米国添付文書とは異なる。

<p>9.7 小児等 低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。</p>

出典	記載内容
<p>欧州製品概要 (SmPC) (2023年11月版)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> Outside its authorised indications Vyxeos liposomal has been studied in paediatric and young adult patients aged 1-21 years with relapsed AML. Due to the limited size of these studies, it is not possible to conclude that the benefits of the use outweigh the risks.</p> <p>Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.</p>

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2022年9月版)</p>	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of VYXEOS have been established in pediatric patients 1 year and older with newly diagnosed t-AML or AML-MRC. The use of VYXEOS for this indication is supported by evidence of effectiveness from an adequate and well-controlled study in adults with data on safety from two single-arm trials, which included patients in the following age groups: 7 patients 1 year to less than 2 years old, 33 patients 2 years to less than 12 years old, 13 patients 12 years old to less than 17 years old. [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. No new safety signals were observed in pediatric patients in these two single-arm trials. No differences in safety were observed by age. The safety and effectiveness of VYXEOS in pediatric patients less than 1 year of age with newly-diagnosed t-AML or AML-MRC have not been established.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし