

ビキセオス配合静注用  
に係る医薬品リスク管理計画書

日本新薬株式会社

## ビキセオス配合静注用に係る

### 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ビキセオス配合静注用	有効成分	ダウノルビシン塩酸塩 シタラビン
製造販売業者	日本新薬株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		2025年8月7日	

1.1. 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】
<a href="#">感染症</a>	<a href="#">間質性肺疾患</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">出血</a>	<a href="#">ネフローゼ症候群</a>	
<a href="#">骨髄抑制</a>	<a href="#">二次性悪性腫瘍</a>	
<a href="#">心臓障害</a>		
<a href="#">過敏症</a>		
<a href="#">消化管障害</a>		
<a href="#">呼吸障害</a>		
<a href="#">中枢神経系障害</a>		
<a href="#">シタラビン症候群</a>		
<a href="#">腫瘍崩壊症候群</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">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</a>		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

<b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">一般使用成績調査</a>
<a href="#">小児患者を対象とした特定使用成績調査</a>
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
<a href="#">特定使用成績調査</a>

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<b>4. リスク最小化計画の概要</b>
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">なし</a>

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：日本新薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年3月26日	薬効分類	874291
再審査期間	10年	承認番号	30600AMX00112000
国際誕生日	2017年8月3日		
販売名	ビキセオス配合静注用		
有効成分	ダウノルビシン塩酸塩、シタラビン		
含量及び剤形	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 剤形：凍結乾燥注射剤		
用法及び用量	(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（ダウノルビシン/シタラビンとして 44mg/100mg）/m <sup>2</sup> （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（ダウノルビシン/シタラビンとして 29mg/65mg）/m <sup>2</sup> （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、ダウノルビシン 0.44mg 及びシタラビン 1mg が含まれる。		
効能又は効果	高リスク急性骨髄性白血病		

承認条件	<p>(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。</p> <p>(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。</p>
備考	
変更の履歴	
前回提出日：2024年8月2日	
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 「1.1 項 安全性検討事項」の重要な特定されたリスク「感染症」の重要な特定されたリスクとした理由の変更</li> <li>2. 「2 項 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動における一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査について、実施計画の調査期間並びに症例登録期間に関する記述の変更</li> <li>3. 追加の医薬品安全性監視活動における一般使用成績調査の業務委託先、調査担当責任者及び機構表の変更並びに記載整備（軽微な変更）</li> <li>4. 追加の医薬品安全性監視活動における小児患者を対象とした特定使用成績調査の業務委託先、調査担当責任者及び機構表の変更並びに記載整備（軽微な変更）</li> </ol>	
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 誤記修正のため</li> <li>2. 記載整備のため</li> <li>3. 一般使用成績調査の実施計画書を一部変更したため（添付資料）</li> <li>4. 小児患者を対象とした特定使用成績調査の実施計画書を一部変更したため（添付資料）</li> </ol>	

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
感染症	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はリポソーム製剤であり、リポソームのまま骨髄に取り込まれた後、有効成分であるダウノルビシン及びシタラビンが徐々に放出されるため、骨髄抑制の遷延に伴う感染症リスクに注意する必要がある。</p> <p>高リスク急性骨髄性白血病患者を対象とした国内臨床第 I/II 相試験（NS87-P1-2 試験 以下、P1-2 試験）において、感染症関連の副作用（本剤との因果関係が否定できない事象）の発現割合は 68.1%（32/47 例）であった。重篤な副作用の発現割合は 23.4%（11/47 例）であり、5%以上の発現割合の事象は肺炎 12.8%（6/47 例）及び発熱 6.4%（3/47 例）であった。また、死亡に至った副作用の発現割合は 6.4%（3/47 例）であり、肺炎 4.3%（2/47 例）及び敗血症 2.1%（1/47 例）であった。</p> <p>高リスク急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第III相試験（CLTR0310-301 試験 以下、301 試験）において、副作用の発現割合は 58.8%（90/153 例）であった。重篤な副作用の発現割合は 14.4%（22/153 例）であり、5%以上の発現割合の事象は認められなかった。また、死亡に至った副作用の発現割合は 3.9%（6/153 例）であり、敗血症 2.6%（4/153 例）、肺炎及び細菌性肺炎が各 0.7%（1/153 例）であった。</p> <p>臨床試験において死亡に至った副作用の発現が認められており、ダウノルビシン単剤及びシタラビン単剤の電子添文において、感染症の発現又は増悪に十分注意するよう喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下における感染症に関連する副作用の発現状況を把握し、発現に影響するリスク因子を推定し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者における感染症の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1.警告」、「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における感染症に関連する副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
<p>出血</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はリポソーム製剤であり、リポソームのまま骨髄に取り込まれた後、有効成分であるダウノルビシン及びシタラビンが徐々に放出されるため、骨髄抑制に伴う出血性リスクに注意する必要がある。</p> <p>P1-2 試験において、出血関連の副作用の発現割合は 29.8% (14/47 例) であった。そのうち重篤な副作用の発現割合は 6.4% (3/47 例) であり、5%以上の発現割合の事象は認められなかった。また、死亡に至った副作用は脳出血 2.1% (1/47 例) であった。</p> <p>301 試験において、出血関連の副作用の発現割合は 48.4% (74/153 例) であり、そのうち重篤な事象の発現割合は 3.3% (5/153 例) であった。また、死亡に至った副作用の発現割合は 1.3% (2/153 例) であり、脳出血及び中枢神経系出血が各 0.7% (1/153 例) であった。</p> <p>臨床試験において死亡に至った副作用の発現が認められており、ダウノルビシン単剤及びシタラビン単剤の電子添文において出血傾向の発現又は増悪に十分注意するよう喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下における出血に関連する副作用の発現状況を把握し、発現に影響するリスク因子を推定し、必要な安全対策を行うため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者における出血の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1.警告」、「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における出血に関連する副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
<p><b>骨髄抑制</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はリポソーム製剤であり、リポソームのまま骨髄に取り込まれた後、有効成分であるダウノルビシン及びシタラビンが徐々に放出されるため、骨髄抑制の遷延に注意する必要がある。</p> <p>P1-2 試験において、骨髄抑制関連の副作用の発現割合は 87.2% (41/47 例) であり、そのうち重篤な事象の発現割合は 19.1% (9/47 例) であり、全例が発熱性好中球減少症であった。また、死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>301 試験において、骨髄抑制関連の副作用の発現割合は 60.1% (92/153 例) であった。そのうち重篤な副作用の発現割合は 9.2% (14/153 例) であり、5%以上の発現割合の事象は発熱性好中球減少症 7.8% (12/153 例) であった。また、死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>臨床試験において重篤な副作用が認められており、ダウノルビシン単剤及びシタラビン単剤の電子添文において骨髄抑制の発現に注意するよう喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下における骨髄抑制に関連する副作用の発現状況を把握し、発現に影響するリスク因子を推定し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者における骨髄抑制の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1.警告」、「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における骨髄抑制に関連する副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
<p>心臓障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>P1-2 試験において、心臓障害関連の副作用の発現割合は 12.8% (6/47 例) であり、そのうち重篤な事象の発現割合は 6.4% (3/47 例) であり、5%以上の発現割合の事象は認められなかった。また、死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>301 試験において、心臓障害関連の副作用の発現割合は 41.2% (63/153 例) であった。そのうち重篤な副作用の発現割合は 9.2% (14/153 例) であり、5%以上の発現割合の事象は認められなかった。また、死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>臨床試験において重篤な副作用が認められており、ダウノルビシン単剤及びシタラビン単剤の電子添文において心不全及び心筋障害の発現に注意するよう喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下における心臓障害に関連する副作用の発現状況を把握し、発現に影響するリスク因子を推定し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者における心臓障害の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1.警告」、「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における心臓障害に関連する副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>P1-2 試験において、過敏症関連の副作用の発現割合は 59.6% (28/47 例) であった。そのうち重篤又は死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>301 試験において、過敏症関連の副作用の発現割合は 55.6% (85/153 例) であった。そのうち重篤な副作用の発現割合は 4.6% (7/153 例) であり、死亡に至った事象は認められなかった。</p> <p>臨床試験において重篤な副作用が認められており、ダウノルビシン単剤及びシタラビン単剤の電子添文においてショックの発現に注意するよう喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下における過敏症に関連する副作用の発現状況を把握し、発現に影響するリスク因子を推定し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者における過敏症の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における過敏症に関連する副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
<p>消化管障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>P1-2 試験において、消化管障害関連の副作用の発現割合は 51.1% (24/47 例) であった。そのうち重篤又は死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>301 試験において、消化管障害関連の副作用の発現割合は 69.9% (107/153 例) であり、そのうち重篤な事象の発現割合は 1.3% (2/153 例) であった。また、死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>臨床試験において重篤な副作用が認められており、シタラビン単剤の電子添文において消化管障害の発現に注意するよう喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下における消化管障害に関連する副作用の発現状況を把握し、発現に影響するリスク因子を推定し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者における消化管障害の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における消化管障害に関連する副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
呼吸障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>P1-2 試験において、呼吸障害関連の副作用の発現割合は 2.1% (1/47 例) であり、そのうち重篤な事象の発現割合は 2.1% (1/47 例) であった。また、死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>301 試験において、呼吸障害関連の副作用の発現割合は 6.5% (10/153 例) であり、そのうち重篤な事象の発現割合は 4.6% (7/153 例) であった。また、死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>臨床試験において重篤な副作用が認められており、シタラビン単剤の電子添文において呼吸障害の発現に注意するよう喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下における呼吸障害に関連する副作用の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者における呼吸障害の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における呼吸障害に関連する副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
<p>中枢神経系障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>P1-2 試験において、中枢神経系障害関連の副作用の発現割合は 12.8% (6/47 例) であり、そのうち重篤かつ死亡に至った事象は脳出血 2.1% (1/47 例) であった。</p> <p>301 試験において、中枢神経系障害関連の副作用の発現割合は 36.6% (56/153 例) であり、そのうち重篤な事象の発現割合は 3.3% (5/153 例) であった、また、死亡に至った中枢神経系障害の副作用の発現割合は 1.3% (2/153 例) であり、脳出血及び中枢神経系出血が各 0.7% (1/153 例) であった。</p> <p>臨床試験において重篤な副作用が認められており、シタラビン単剤の電子添文において中枢神経系障害の発現に注意するよう喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下における中枢神経系障害に関連する副作用の発現状況を把握し、発現に影響するリスク因子を推定し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者における中枢神経系障害の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における中枢神経系障害に関連する副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
シタラビン症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>P1-2 試験において、シタラビン症候群関連の副作用の発現割合は 42.6% (20/47 例) であり、そのうち重篤な事象は発熱 6.4% (3/47 例) であった。また、死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>301 試験において、シタラビン症候群関連の副作用の発現割合は 23.5% (36/153 例) であり、そのうち重篤な事象は胸痛 0.7% (1/153 例) であった。また、死亡に至った事象は認められなかった。</p> <p>臨床試験において重篤な副作用が認められており、シタラビン単剤の電子添文においてシタラビン症候群の発現に注意するよう喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下におけるシトラビン症候群に関連する副作用の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者におけるシトラビン症候群の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下におけるシトラビン症候群に関連する副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
腫瘍崩壊症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>P1-2 試験において、腫瘍崩壊症候群関連の副作用の発現割合は 2.1% (1/47 例) であった。そのうち重篤又は死亡に至った副作用の発現は認められなかった。</p> <p>301 試験において、腫瘍崩壊症候群関連の副作用の発現は認められなかった。</p> <p>海外の製造販売後情報において一定の報告があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下における腫瘍崩壊症候群に関連する副作用の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者における腫瘍崩壊症候群の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における腫瘍崩壊症候群に関連する副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>

重要な潜在的リスク	
間質性肺疾患	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>P1-2 試験において、間質性肺疾患関連の有害事象（本剤との因果関係の有無を問わない事象）は肺臓炎 2.1%（1/47 例）であり、因果関係は否定されなかった。重篤又は死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>301 試験において、間質性肺疾患関連の有害事象の発現割合は 2.6%（4/153 例）であり、そのうち重篤な事象は死亡に至った輸血関連急性肺障害 0.7%（1/153 例）であった。間質性肺疾患関連の副作用は肺臓炎 0.7%（1/153 例）であり、重篤又は死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>臨床試験における限られた情報をもって間質性肺疾患に関する発現リスクについて明確に結論付けるのは困難なこと及びシタラビン単剤の電子添文において間質性肺炎の発現に注意するよう喚起されていることから、重要な潜在的リスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下における間質性肺疾患の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者における間質性肺疾患の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における間質性肺疾患の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
<p>ネフローゼ症候群</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>P1-2 試験において、ネフローゼ症候群関連の有害事象は蛋白尿 2.1% (1/47 例) であり、因果関係は否定されなかった。重篤又は死亡に至った事象は認められなかった。</p> <p>301 試験において、ネフローゼ症候群関連の有害事象は認められなかった。</p> <p>臨床試験における限られた情報をもってネフローゼ症候群に関する発現リスクについて明確に結論付けるのは困難なこと及びダウノルビシン単剤の電子添文においてネフローゼ症候群の発現に注意するよう喚起されていることから、重要な潜在的リスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下におけるネフローゼ症候群の発現状況を把握し、必要な安全対策を検討するため、一般使用成績調査を実施する。</p> <p>更に小児患者におけるネフローゼ症候群の発現状況を把握するため、小児患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下におけるネフローゼ症候群の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
<p>二次性悪性腫瘍</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>P1-2 試験において、二次性悪性腫瘍関連の有害事象は認められなかった。</p> <p>301 試験において、二次性悪性腫瘍関連の有害事象の発現割合は 3.3% (5/153 例) であり、そのうち重篤な有害事象は 1.3% (2/153 例) で骨髄異形成症候群及び腎細胞癌であった。また、骨髄異形成症候群の転帰は死亡であった。二次性悪性腫瘍関連の副作用は認められなかった。</p> <p>臨床試験における限られた情報をもって二次性悪性腫瘍に関する発現リスクについて明確に結論付けるのは困難なこと及びダウノルビシン単剤及びシタラビン単剤の電子添文において二次性悪性腫瘍の発現に注意するよう喚起されていることから、重要な潜在的リスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>国内外臨床試験で二次性悪性腫瘍の発現リスクは明確でなく、製造販売後においても引き続き発現状況を把握するため、通常の医薬品安全性監視活動で情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における二次性悪性腫瘍の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>

<p>重要な不足情報</p>
<p>なし</p>

## 1.2 有効性に関する検討事項

<p>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</p>	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>承認時、国内の小児急性骨髄性白血病患者への本剤の使用実績がないことから、使用実態下における当該患者の有効性に関する検討を行うことが重要と考えられるため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告、並びに安全性定期報告の提出	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 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、ネフローゼ症候群</p> <p><b>【目的】</b> 高リスク急性骨髄性白血病（AML）患者を対象とし、本剤の使用実態下における安全性を検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 調査予定期間：2024年8月1日～2029年7月31日（5年間） 症例登録予定期間：2024年8月1日～2028年7月31日（4年間） 目標症例数：安全性解析対象症例数として328例 調査対象：初めて本剤を投与された高リスクAML患者 観察期間：最大4サイクル ただし、有害事象の調査は最終サイクル day56 又は後治療開始のいずれか早い方までとする。</p> <p>実施方法：中央登録方式</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ P1-2 試験の安全性プロファイルは海外臨床試験と類似しており、新たなリスクは確認されなかったが、症例数が47例と比較的小規模であったことから、国内の使用実態下における安全性を把握することを目的とした一般使用成績調査を実施する。</li> <li>・ 国内外の臨床試験において、複数例に認められた本剤との因果関係が否定されない重篤事象などについて、製造販売後の使用実態下における発現状況を把握し、安全対策を検討する必要がある事象を安全性検討事項として設定した。</li> <li>・ 各安全性検討事項の情報を把握することができる症例数として328例を設定した。</li> </ul> <p>P1-2 試験及び301 試験において認められた最も発現頻度の低かった安全性検討事項の事象は、301 試験における間質性肺疾患の0.7%（1/153例）であった。製造販売後の使用実態下における間質性肺疾患の発現頻度を0.7%と仮定した場合、90%以上の確率で1例を観察するには328例が必要となることから、安全性解析対象症例として328例を設定することにより、各安全性検討事項に関する検討が可能である。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 安全性定期報告時及び再審査申請時：安全性について包括的な検討を行うため。</p>	

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与による安全性検討事項として設定した事象の発現状況が承認時と大きく異なる場合、発現リスクの高い背景因子が明らかになった場合には、使用上の注意の改訂等、リスク最小化策の変更要否を検討する。</li> <li>・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施の要否を検討する。</li> </ul>
<p>小児患者を対象とした特定使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>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、ネフローゼ症候群</p> <p>【有効性に関する検討事項】</p> <p>使用実態下での高リスク AML の小児患者における有効性</p> <p>【目的】</p> <p>小児高リスク急性骨髄性白血病（AML）患者を対象とし、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査予定期間：販売開始日～2032年5月31日（8年間）</p> <p>症例登録予定期間：販売開始日～2031年5月31日（7年間）</p> <p>目標症例数：症例登録期間中に登録された全ての症例</p> <p>調査対象：本剤が投与された全ての小児患者（投与開始時年齢18歳未満）</p> <p>観察期間：最大4サイクル</p> <p>ただし、有害事象の調査は最終サイクル day56 又は後治療開始のいずれか早い方までとする。</p> <p>実施方法：中央登録方式による小児を対象とした全例調査</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・日本人の小児高リスク AML 患者に対する本剤の投与経験に関するデータが得られていないことから、製造販売後の使用実態下における当該患者の安全性及び有効性を検討する。</li> <li>・小児高リスク AML 患者の推定患者数は非常に少数であり、再審査期間中に可能な限りの情報を収集するため、登録予定期間を7年間とし、目標症例数は設定しないこととする。</li> </ul> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時及び再審査申請時：安全性及び有効性について包括的な検討を行うため。</p>

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・小児高リスク AML 患者における安全性検討事項として設定した事象の発現傾向が承認時の成人データと大きく異なる場合、その他新たな安全上の問題が明らかになった場合には、使用上の注意の改訂等、リスク最小化策の変更要否を検討する。</li><li>・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施の要否を検討する。</li></ul>
--	---

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
一般使用成績調査	安全性解析対象症例数として328例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	調査終了時
特定使用成績調査	設定していない	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	調査終了時

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査	設定していない	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	調査終了時

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
なし