

審議結果報告書

令和7年12月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] エルゾンリス点滴静注1000μg
[一般名] タグラキソフスプ[®]（遺伝子組換え）
[申請者名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 令和7年3月28日

[審議結果]

令和7年11月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

[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. 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。
3. 小児患者に対しては、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、臨床試験と同程度の安全性確保の方策が実施可能な施設において、小児の造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 7 年 11 月 18 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] エルゾンリス点滴静注 1000 μg
- [一般名] タグラキソフスプ（遺伝子組換え）
- [申請者] 日本新薬株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 3 月 28 日
- [剤形・含量] 1 バイアル (1.0 mL) 中にタグラキソフスプ（遺伝子組換え）1000 μg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [本質] タグラキソフスプは、N 末端がメチオニル化された遺伝子組換え融合タンパク質であり、2～389 番目、390～391 番目及び 392～524 番目は、それぞれジフテリア毒素の 33～420 番目のアミノ酸残基、リンカー及びヒトインターロイキン-3 に相当する。タグラキソフスプは、*Escherichia coli* により產生される。タグラキソフスプは、524 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。
Tagraxofusp is a recombinant N-terminal methionylated fusion protein, whose amino acid residues at positions 2 – 389, 390 – 391, and 392 – 524 correspond to amino acid residues at positions 33 – 420 of diphtheria toxin, a linker, and human interleukin-3, respectively. Tagraxofusp is produced in *Escherichia coli*. Tagraxofusp is a protein consisting of 524 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列：

MGADDVVDSS	KSFVMENFSS	YHGTKPGYVD	SIQKGIQKPK	SGTQGNYDDD	50
WKGFYSTDNK	YDAAGYSVDN	ENPLSGKAGG	VVKVTYPGLT	KVLALKVDNA	100
ETIKKELGLS	LTEPILMEQVG	TEEFIKRGFD	GASRVVLSLP	FAEGSSSVEY	150
INNWEQAKAL	SVELEINFET	RGKRGQDAMY	EYMAQACAGN	RVRRSVGSSL	200
SCINLDWDVI	RDKTKTIES	LKEHGPIKNK	MSESPNKTVS	EEKAKQYLEE	250
FHQTALEHPE	LSELKTVTGT	NPVFAGANYA	AWAVNVAQVI	DSETADNLEK	300
TTAALSILPG	IGSVMGIADG	AVHHNTEEIV	AQSIALSSLM	VAQAIPLVGE	350
LVDIGFAAYN	FVESIINLFQ	VVHNSYNRPA	YSPGHKTRPH	MAPMTQTTSL	400
KTSWVNCSNM	IDEIITHLQ	PPLPLLDFFNN	LNGEDQDILM	ENNLRRPNLE	450
AFNRAVKSLQ	NASAIESILK	NLLPCPLAT	AAPTRHPIHI	KDGDWNEFRR	500
KLTFYLKTLE	NAQAQQTTL	LAIF			524

鎖内ジスルフィド結合：実線

分子式：C₂₅₅₃H₄₀₂₂N₆₉₂O₇₉₈S₁₆

分子量：57690.45

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 580 号、令和 5 年 8 月 23 日付け薬生薬審発 0823 第 2 号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。なお、①毛細血管漏出症候群、infusion reaction・過敏症、骨髄抑制、肝機能障害、腫瘍崩壊症候群、腎機能障害、感染症、虚血性心疾患・不整脈・心不全、横紋筋融解症、視力障害・色覚異常、重度の皮膚障害、小児患者における使用及び小児患者における有効性、並びに②免疫原性及び小児患者にお

ける使用について、それぞれ①製造販売後調査及び②製造販売後臨床試験においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍

[用法及び用量]

通常、成人及び2歳以上的小児には、タグラキソフスプ（遺伝子組換え）として $12\text{ }\mu\text{g/kg}$ を1日1回5日間15分かけて点滴静注し、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

[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. 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。
3. 小児患者に対しては、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、臨床試験と同程度の安全性確保の方策が実施可能な施設において、小児の造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

別 紙

審査報告 (1)

令和 7 年 10 月 10 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	エルゾンリス点滴静注 1000 μg
[一 般 名]	タグラキソフスプ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	日本新薬株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 3 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル (1.0 mL) 中にタグラキソフスプ（遺伝子組換え）1000 μg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍

[申請時の用法・用量]

通常、成人及び 2 歳以上の小児には、タグラキソフスプ（遺伝子組換え）として、12 μg/kg を 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて点滴静注し、16 日間休薬する。この 21 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	64
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	64

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

IL-3R α は、IL-3 と結合することで複合体を形成し、下流のシグナル伝達を介して細胞の分化、増殖等に関与することが報告されている (Cytokine Growth Factor Rev 2013; 24: 189-201、Cell Rep 2014; 8: 410-9 等)。また、IL-3R α は、造血器悪性腫瘍において発現していることが報告されており、BPDCN では他の造血器悪性腫瘍と比較して IL-3R α の発現割合及び発現量が高い傾向であることが報告されている (Br J Haematol 2009; 145: 624-36 等)。

本薬は、米国 Scott & White Cancer Institute (現 Baylor Scott & White Health) より創製された DT の一部のアミノ酸配列とヒト IL-3 の全アミノ酸配列を融合した遺伝子組換え融合タンパクである。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する IL-3R α に結合し、細胞内に取り込まれた後に DT が切断され、遊離した DT (酵素活性部位) がタンパク合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Stemline Therapeutics, Inc.により、AML 及び BPDCN 患者を対象とした第 I / II 相試験 (0114 試験) が 2014 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、0114 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 4 月及び 2019 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2018 年 12 月に「ELZONRIS is indicated for the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) in adults and in pediatric patients 2 years and older.」を効能・効果として承認され、EU では 2021 年 1 月に「ELZONRIS is indicated as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)」を効能・効果として承認された。

なお、2025 年 7 月時点において、本薬は、BPDCN に係る効能・効果にて、41 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、BPDCN 患者を対象とした第 I / II 相試験 (P1-02 試験) が 2022 年 7 月から実施された。

今般、0114 試験及び P1-02 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は 2023 年 8 月に「芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(R5 薬) 第 580 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト IL-3 の DNA を DT の遺伝子断片を有するベクターに挿入することにより、タグラキソフスプをコードする遺伝子が作成され、これをもとに構築された合成遺伝子を発現ベクターに組み込むことにより、タグラキソフスプの遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を大腸菌株に導入し、タグラキソフスプの製造に最適なクローニング起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、大腸

菌以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の [REDACTED]、WCB の更新方法は現在検討中である。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト・初期回収、[REDACTED]・[REDACTED] [REDACTED]・[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー、[REDACTED] クロマトグラフィー、[REDACTED] [REDACTED] 及び最終ろ過・充てん・試験・保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED] クロマトグラフィー及び [REDACTED] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EPC について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、生産培養後の培養液に対して、工程内管理試験として、微生物汚染が設定されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製造方法をプロセス A、B1、B2 及び C（申請製法）とする）。

- プロセス A から B：製造所、MCB、[REDACTED] 及び [REDACTED] の変更
- プロセス B1 から B2：[REDACTED] 及び [REDACTED] の変更
- プロセス B2 から C：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の変更

なお、海外第 I / II 相試験（0114 試験）ではプロセス B1 及び B2、国内第 I / II 相試験（P1-02 試験）ではプロセス C による原薬が使用された。プロセス B からプロセス C への製造方法の変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性評価が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、二次構造、三次構造、ジスルフィド結合
物理的化学的性質	分子量、二量体、凝集体、電荷不均一性、低分子量分解物、吸光係数、示差走査熱量、等温化学変性
生物学的性質	IL-3 受容体結合親和性、細胞毒性

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- SPR 法及びバイオレイヤー干渉法により、IL-3Ra への結合親和性が確認された。
- IL-3 受容体発現細胞株（[REDACTED]）に本薬を曝露した際の細胞生存率を評価することにより、本薬の細胞毒性が確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、不純物K*、不純物L*及び不純物M*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、不純物L*及び不純物M*は原薬の規格及び試験により、その他の目的物質由来不純物は原薬及び製剤の規格及び試験方法によりそれぞれ管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来DNA、不純物N*、不純物O*、エンドトキシン及び不純物P*が製造工程由来不純物とされた。いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP、宿主細胞由来DNA及びエンドトキシンは原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（[REDACTED]、CE-SDS（還元及び非還元）、SEC-HPLC、[REDACTED]、HCP、宿主細胞由来DNA、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]））、エンドトキシン、微生物限度、力価（生物活性）及び定量法バタ質含量）が設定されている。

なお、純度試験（[REDACTED]（[REDACTED]））は、審査の過程で設定された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表2のとおりである。

表2 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	[REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	[REDACTED] 製容器+[REDACTED]
加速試験	4	[REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	[REDACTED] 製蓋（[REDACTED]）
苛酷試験	4	[REDACTED] °C/[REDACTED] %RH	[REDACTED] カ月	[REDACTED]

*：申請製法により製造された

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、力価及び[REDACTED]における主ピークの低下、並びに不純物（[REDACTED]における[REDACTED]、[REDACTED]における[REDACTED]）の増加が認められた。

苛酷試験では、力価並びに[REDACTED]及び[REDACTED]における主ピークの低下、不純物（[REDACTED]における[REDACTED]、[REDACTED]における[REDACTED]）の低下傾向、不純物（[REDACTED]における[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]における[REDACTED]）の増加、並びに不純物（[REDACTED]における[REDACTED]）の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は[REDACTED] 製容器に[REDACTED] 製蓋（[REDACTED]）を用いて、[REDACTED] °Cで保存するとき、[REDACTED] カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1ガラスバイアル（1.0 mL）あたり本薬 1,000 µg を含有する注射剤である。製剤には、トロ

*新薬承認情報提供時に置き換え

メタモール、塩化ナトリウム、D-ソルビトール、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、薬液調製、無菌ろ過、充てん・打栓・巻締・目視検査、凍結、保管及び表示・包装・試験・保管工程からなる。重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤（凍結製剤）の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、プロセス A、B 及び申請製法とする）。

- ・ プロセス A からプロセス B：製造所、容器、[REDACTED]及び[REDACTED]の変更
- ・ プロセス B から申請製法：製造所、容器及び[REDACTED]の変更

品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、プロセス B と申請製法の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、海外臨床試験（0114 試験）ではプロセス B 及び申請製法の凍結製剤並びにプロセス B2 原薬を用いて製造された凍結乾燥製剤、国内臨床試験（P1-02 試験）では申請製法原薬を用いて製造された凍結乾燥製剤が使用されており、申請製剤（凍結製剤）と凍結乾燥製剤との同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（溶状、[REDACTED]、CE-SDS（還元及び非還元）、SEC-HPLC、[REDACTED]）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力値（生物活性）及び定量（タンパク質含量）が設定されている。

なお、浸透圧は、審査の過程で設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4*	-20±5°C	36 カ月	ガラスバイアル及びフッ素樹脂ラミネートブチルゴム栓
加速試験	4*	5±3°C	6 カ月	
苛酷試験	4*	25±2°C/60±5%RH	2 カ月	
光安定性試験	1*	総照度 120 万 lux·h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上		

*：申請製法により製造された（凍結製剤）

長期保存試験では、[REDACTED] における主ピークの低下傾向及び不純物（[REDACTED] における [REDACTED]）の増加傾向が認められたものの、実施期間を通じて品質特性の明確な変化は認められなかった。

加速試験では、力価及び [REDACTED] における主ピークの低下、[REDACTED] における主ピークの低下傾向、並びに不純物 ([REDACTED] における [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] における [REDACTED]) の増加が認められた。

苛酷試験では、力価並びに [REDACTED] 及び [REDACTED] における主ピークの低下、不純物 ([REDACTED] における [REDACTED]) の低下傾向、不純物 ([REDACTED] における [REDACTED]) の増加傾向、並びに不純物 ([REDACTED] における [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] における [REDACTED]) の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアル及びフッ素樹脂ラミネートブチルゴム栓を用い、遮光下、-25～-15°Cで保存するとき、36カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：
目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤特性を含む品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、下記の CQA が特定された。
 - 原薬の CQA : 性状、確認試験、浸透圧、pH、純度 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、HCP、宿主細胞由来 DNA、[REDACTED])、エンドトキシン、微生物限度、力価（生物活性）、定量
 - 製剤の CQA : 性状、確認試験、pH、純度（溶状、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（生物活性）、定量
- 工程の特性解析
FMEA に基づく製造工程のリスクアセスメントにおいて、CQA に影響を及ぼす可能性のある製造工程の特定がなされた。
- 管理方法の策定
上記の工程の特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-3Raに対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト及びマウス IL-3Ra に対する本薬の結合親和性が、SPR 法により検討された。その結果、ヒト IL-3Ra に対する本薬の K_d 値（平均値±標準誤差、 $n=3$ ）は $470\pm10\text{ nmol/L}$ であった。一方、マウス IL-3Ra には結合しなかった。

3.1.2 ADP リボシル化作用 (CTD 4.3-1; Protein Expr Purif 2004; 33: 123-33)

ウサギ網状赤血球溶解液中で、本薬による ADP リボシル化作用が、 ^{14}C 標識した NAD の取込み量を指標に線形回帰分析により検討された。その結果、本薬は $10^{-10}\sim10^{-6}\text{ mol/L}$ の濃度の範囲で、本薬濃度が高くなるほど ^{14}C 標識した NAD の取込み量が増加する傾向が示された（図 1）。

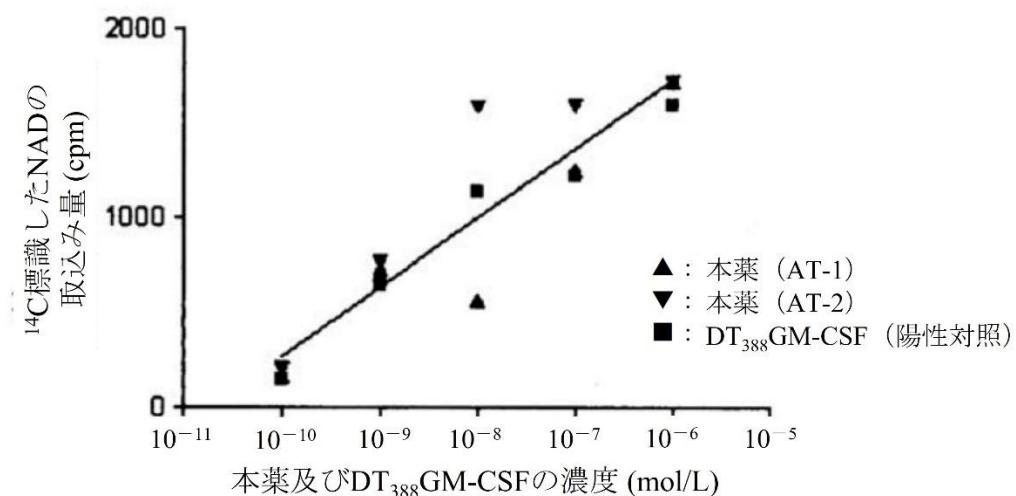


図 1 本薬の ADP リボシル化作用

$n=1$ 、本薬は 2 バッチ（AT-1 及び AT-2）、陽性対照として DT₃₈₈GM-CSF¹⁾ を用いた

3.1.3 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.3-2; Blood 2005; 106: 2527-9)

AML 患者由来芽球の初代培養細胞に対する本薬のアポトーシス誘導作用が、アネキシン V 及びヨウ化プロピジウム染色を指標にフローサイトメトリー法を用いて検討された。その結果、本薬 100 nmol/L におけるアポトーシス細胞の割合（平均値、 $n=34$ ）は、27.1% であった。

3.1.4 造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-2)

BPDCN 由来 CAL-1 細胞株及びバーキットリンパ腫由来 Daudi 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、脱水素酵素活性を指標に検討された²⁾。その結果、CAL-1 細胞株及び Daudi 細胞株における本薬の IC₅₀ 値（平均値±標準誤差、 $n=4$ ）は、それぞれ 2.7 ± 1.0 及び $>300\text{ pmol/L}$ であった（図 2）。

1) 本薬と同じ長さのアミノ酸配列を有する DT と GM-CSF との融合タンパクであり、AML 患者に投与した結果、一定数寛解に至った患者が認められた。

2) 細胞生存率 (%) = { (本薬処置群の個別値) - (培地のみの平均値) } / { (本薬無処置群の平均値) - (培地のみの平均値) } × 100

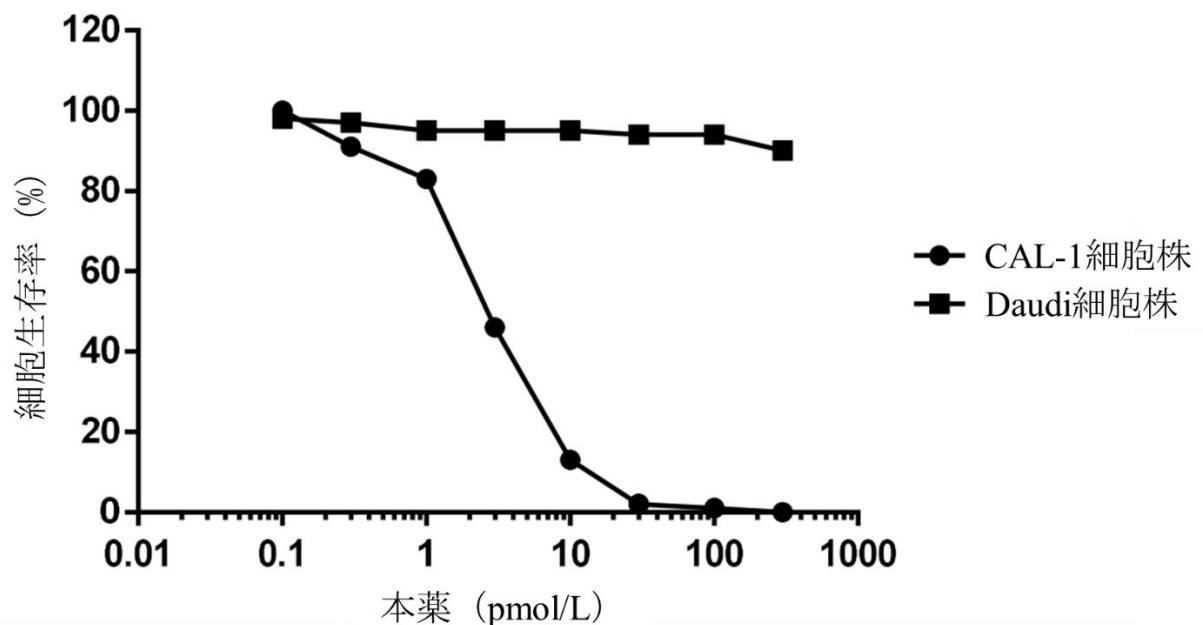


図 2 CAL-1 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用
n=4、平均値±標準誤差

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.3-4; J Clin Invest 2019; 129: 5005-19)

BPDCN 由来細胞 (PDX101、PDX102 及び PDX103) を尾静脈内に移植した³⁾ NSG マウス⁴⁾ を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。末梢血中における腫瘍細胞の割合の平均値が 0.2% を超えた時点で、本薬群及び対照群に無作為に割付け、それぞれ本薬 0.1 mg/kg/日又は溶媒 (PBS) を 5 日間腹腔内投与し、1~2 週間ごとに末梢血中の腫瘍細胞の割合が測定された。さらに、本薬群では末梢血中における腫瘍細胞の割合の平均値が 0.5% を超えた時点で再投与群及び投与中止群に無作為に割付け、それぞれ第 1 サイクルの本薬群及び対照群と同じ用法及び用量で投与し、1~2 週間ごとに末梢血中の腫瘍細胞の割合が測定された。

その結果、対照群 (PBS) と比較して、本薬群で末梢血中の腫瘍細胞の割合の減少が認められた。さらに第 1 サイクルの本薬投与終了後、末梢血中の腫瘍細胞の割合が増加した場合でも、本薬を再投与することによって、末梢血中の腫瘍細胞の割合の減少が認められた。また、対照群 (PBS) と比較して、本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた (図 3)。

³⁾ BPDCN 患者由来細胞を移植した一次移植マウスの脾臓細胞を尾静脈内に移植した。

⁴⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎌が完全欠損したマウス

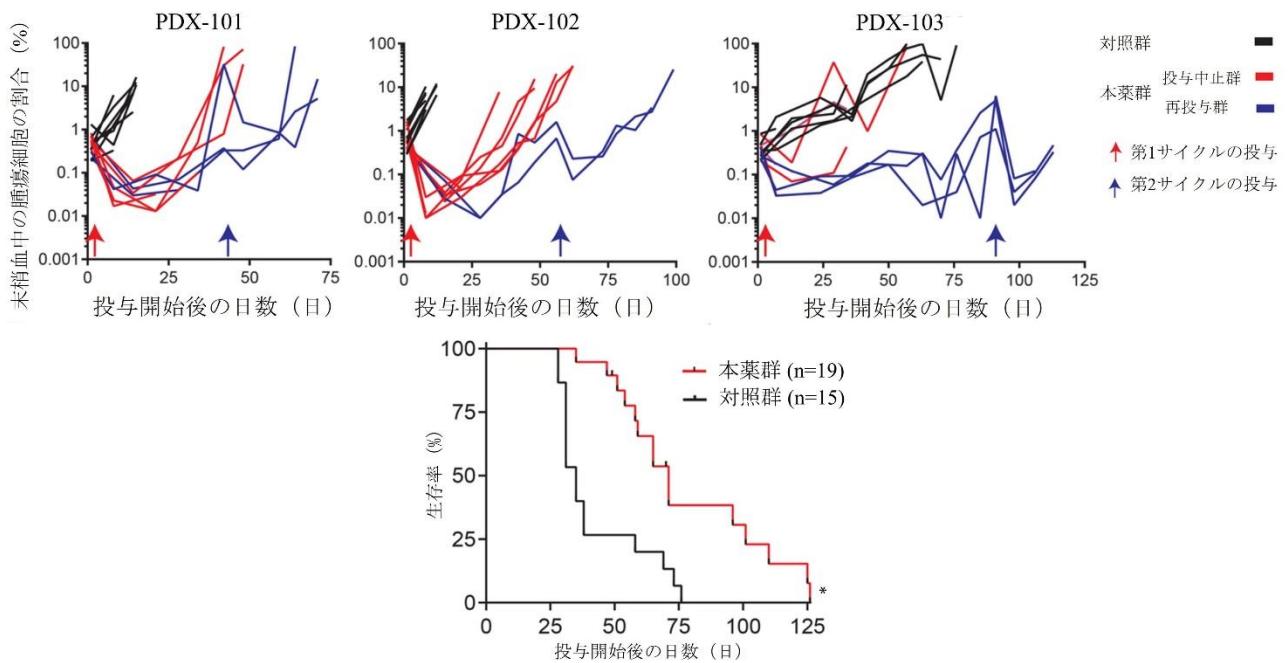


図3 BPDCN 患者由来細胞を尾静脈内に移植した NSG マウスにおける本薬の増殖抑制作用
上図：末梢血中の腫瘍細胞の割合、
下図：生存期間、n=15 又は 19、*：対照群に対して $p=0.0003$ (log-rank 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ヒト正常組織への結合能 (CTD 4.3-1; Protein Expr Purif 2004; 33: 123-33)

ヒト由來の正常組織⁵⁾を用いて、正常組織に対する本薬の結合能が免疫組織化学染色法により評価された。その結果、ヒト正常組織に対する本薬の結合は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた5日間静脈内投与毒性試験(5.2参照)において、本薬30又は60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が投与された際、及びカニクイザルを用いた3ヶ月間静脈内投与毒性試験(5.2参照)において、本薬35又は45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が投与された際の一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、食欲不振、振戦、円背位及び活動性低下が認められた。また、病理組織学的検査において、本薬が投与されたすべての群で、脳脈絡叢の炎症、壊死及び変性等が認められた。

なお、中枢神経系で認められた所見に関連したヒトでの安全性については、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ「7.R.3.8 その他」の項で議論する。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた5日間静脈内投与毒性試験(5.2参照)において、本薬30又は60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が投与された際、及びカニクイザルを用いた3ヶ月間静脈内投与毒性試験(5.2参照)において、本薬35又は45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が投与された際の心拍数(RR間隔)及び心電図(PR、QT及びQTcB間隔並びにQRS持続時間)に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

⁵⁾ 骨髄、小脳、脊髄、肺、心臓、骨格筋、脾臓、肝臓、胰臓、胃、乳房、副腎、結腸、腎臓、膀胱及び皮膚

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた5日間静脈内投与毒性試験（5.2参照）において、本薬30又は60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /日が投与された際、及びカニクイザルを用いた3ヶ月間静脈内投与毒性試験（5.2参照）において、本薬35又は45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /日が投与され、呼吸系に及ぼす影響が、呼吸系（喉頭、気管及び肺）の病理組織学的検査⁶⁾により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及びBPDCNに対する有効性について、以下のように説明している。

IL-3R α は、IL-3と結合することで複合体を形成し、下流のシグナル伝達を介して細胞の分化、増殖等に関与することが報告されている（Cytokine Growth Factor Rev 2013; 24: 189-201、Cell Rep 2014; 8: 410-9等）。また、IL-3R α は、造血器悪性腫瘍において発現していることが報告されており、BPDCNでは他の造血器悪性腫瘍と比較してIL-3R α の発現割合及び発現量が高い傾向であることが報告されている（Br J Haematol 2009; 145: 624-36等）。

本薬は、触媒ドメイン、トランスロケーションドメイン及び受容体結合ドメインから構成されるDT（Toxins 2011; 3: 294-308）の受容体結合ドメインをヒトIL-3の全アミノ酸配列に置換した遺伝子組換えタンパクであり、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するIL-3R α に結合し（3.1.1参照）、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼにより、DTの触媒ドメイン（酵素活性部位）が遊離する（Biomedicines 2019; 7: 6等）。遊離したDTの触媒ドメインは細胞質内へ移行し、ADPリボシル化を介して（3.1.2参照）、EF-2を不活性化することでタンパク合成を阻害し（J Biol Chem 1968; 243: 3553-5等）、アポトーシスを誘導することにより（3.1.3参照）、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記の作用機序に加えて、本薬はBPDCN由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.4参照）等を考慮すると、BPDCNに対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬のPKは、サルにおいて検討された。

サル血漿中の本薬の定量はECL法により行われた（定量下限：1ng/mL）。また、サル血清中の抗タグラキソフスプ抗体の検出はECL法により行われた。

⁶⁾ 一回換気量等の呼吸機能測定は実施していない。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌性サルに本薬（凍結製剤又は凍結乾燥製剤）30 µg/kg を単回静脈内投与した 48 時間後に、もう一方の製剤 30 µg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 4）。凍結製剤投与時と凍結乾燥製剤投与時との間で本薬の曝露量に明確な差異は認められなかった。

表 4 本薬の PK パラメータ（雌性サル、単回静脈内投与）

製剤	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)
凍結製剤	440±99.9	268±74.7
凍結乾燥製剤	465±76.0	284±80.3

平均値±標準偏差、n=8

4.1.2 反復投与

雌雄サル⁷⁾に、1 サイクルを 26 又は 27 日間として、本薬 35 又は 45 µg/kg を第 1～5 日目に QD で反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 5）。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。また、血漿中本薬濃度はサイクルの経過に伴い低下し、第 3 サイクルの第 5 日目には 1 例を除く全例で BLQ となった。当該結果が得られた理由について、本薬投与後に產生された抗タグラキソフス抗体に起因すると考える、と申請者は説明している。

5/12 例で本薬投与後に抗タグラキソフス抗体が検出された⁸⁾。

表 5 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、3 カ月反復静脈内投与）

投与日	投与量 (µg/kg)	性別	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _z (mL/kg)
第 1 サイクル 第 1 日目	35	雄	3	551 (6.99)	401 (8.68)	0.474 (5.22)	1.46 (8.74)	59.7 (10.1)
		雌	3	535 (36.4)	250 (35.7)	0.473 (17.1)	2.59 (43.1)	105 (42.0)
	45	雄	3	655 (5.26)	486 (8.36)	0.512 (3.75)	1.55 (8.16)	68.3 (6.46)
		雌	3	676 (10.6)	387 (17.4)	0.512 (9.27)	1.97 (15.9)	86.9 (15.5)
第 1 サイクル 第 5 日目	35	雄	3	339 (5.92)	321 (4.95)	0.505 (4.58)	1.78 (4.80)	77.9 (8.43)
		雌	3	278 (36.3)	230 (47.9)	0.503 (2.21)	2.87 (43.3)	126 (44.4)
	45	雄	3	437 (8.06)	401 (9.12)	0.515 (2.41)	1.83 (8.90)	81.6 (7.07)
		雌	3	441 (4.72)	372 (5.63)	0.448 (10.5)	1.99 (6.12)	77.0 (7.94)
第 2 サイクル 第 1 日目	35	雄	3	282 (48.1)	183 (74.8)	0.458 (32.6)	4.25 (55.4)	148 (35.1)
		雌	3	221 (112)	125 (99.3)	0.716 (2.65)	7.85 (63.8)	482 (63.2)
	45	雄	3	573 (78.5)	436 (79.8)	0.741 (24.2)	6.52 (142)	463 (146)
		雌	1	84.7	79.0	0.827	9.29	665
第 2 サイクル 第 5 日目*	35	雄	2	9.53、23.3	8.85、27.7	0.606	20.2	1,060
	45	雄	3	85.9 (157)	96.9 (160)	0.537	2.65	123
第 3 サイクル 第 1 日目	35	雄	2	5.02、16.4	2.37、4.74	0.292	206	5,190
		雌	1	6.58	3.29	0.395	147	5,020
	45	雄	2	5.88、33.2	3.91、26.4	0.487、0.790	26.8、159	1,830、6,710
		雌	2	3.33、8.23	1.56、5.51	0.545、0.591	114、303	5,840、14,300

平均値（変動係数 (%)）(n=1 又は 2 の場合は個別値)、*: 十分な検体数が得られなかつたため、雌の PK パラメータは算出されなかつた

⁷⁾ ベースライン時点で抗タグラキソフス抗体が陽性であったサルは検討から除外した。

⁸⁾ 抗タグラキソフス抗体の測定において、分析感度の欠如により検体が偽陰性となつた可能性がある旨を申請者は説明している。

4.2 分布

サルを用いた反復静脈内投与試験における第1サイクル第1日目の本薬のV_z（4.1.2 参照）等を考慮すると、本薬の組織移行性は低いと考える、と申請者は説明している。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、IgG 等の一部の高分子は受容体を介する輸送経路によって胎盤を通過する旨が報告されていること（Int J Dev Biol 2010; 54: 367-75）、及び胎盤に IL-3 受容体が発現する旨が報告されていること（<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000185291-IL3RA/tissue>（最終確認日：2025年10月3日））を考慮すると、胎盤を通過し、本薬が胎児に移行する可能性はある、と申請者は説明している。

4.3 代謝及び排泄

本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号）に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかつた、と申請者は説明している。

また、本薬の乳汁中への移行について、本薬の構成成分であるヒトIL-3が乳汁中に排泄される旨が報告されていることから（Nutrients 2015; 7: 8577-91）、本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受け入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、本薬の構成要素であるヒトIL-3を介してIL-3Raと結合するが、ヒトIL-3及びIL-3Raとの配列相同意性はカニクイザルで高く、げつ歯類を含むその他の動物では低いことより、申請者は、カニクイザル以外の動物種のIL-3Raに対する本薬の結合親和性は低いと考え、本薬の毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の急性毒性について、カニクイザルを用いた5日間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）における単回投与後の結果に基づき評価され（表6）、本薬投与に関連した死亡及び急性症状は認められず、概略の致死量は60 µg/kg超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた5日間及び3カ月間反復投与毒性試験が実施された（表6）。主な異常又は毒性所見として、脈絡叢（炎症・壊死・変性・単核細胞浸潤、脳室壁との癒着、間質線維化等）、肝臓（肝逸脱酵素高値、肝細胞壊死・空胞化）、腎臓（尿細管変性・壊死・硝子滴増加）及び胸腺（リンパ球減少）における所見並びに骨髄抑制に伴う赤血球系パラメータ低値等が認められた。

申請者は、上記の所見について以下のように説明している。

- 脈絡叢の傷害性変化について、カニクイザルを用いた3カ月間静脈内投与毒性試験の本薬群及び対照群のカニクイザルの脳組織を、抗 IL-3R α 抗体、抗 IL-3 抗体及び抗サル IgG 抗体⁹⁾ を用いた免疫組織化学染色法により評価した。その結果、脈絡叢において IL-3R α の発現は認められたものの、抗 IL-3 抗体及び抗サル IgG 抗体を用いた評価では本薬群と対照群の染色性に明確な差異は認められなかったことから、脈絡叢の傷害性変化の発現機序を明らかにすることはできなかった。なお、脈絡叢での毒性所見に関連したヒトでの安全性については、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ「7.R.3.8 その他」の項で議論する。
- 肝臓及び腎臓で認められた所見について、①カニクイザルの肝臓及び腎臓において IL-3R α の mRNA 発現が報告されていること¹⁰⁾、②EGF と DT の遺伝子組換え融合タンパクにおいて DT の非特異的な細胞内への取り込みによるものと考えられる肝障害や腎障害が報告されていること (Curr Pharm Biotech 2003; 4: 39-49) から、本薬が IL-3R α を介した特異的取込み（エンドサイトーシス）又は非特異的取込み（ピノサイトーシス）により細胞内に取り込まれた後、遊離した DT の細胞傷害性により生じた可能性が考えられる。なお、肝臓及び腎臓での毒性所見に関連したヒトでの安全性については、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、「7.R.3.5 肝機能障害」及び「7.R.3.7 腎機能障害」の項で議論する。
- 胸腺の所見について、①体重減少以外に副腎肥大等のストレスに起因した変化は認められなかつたものの、胸腺の所見が認められた動物では投与に伴う体重減少が認められたこと、②カニクイザルの胸腺において IL-3R α の mRNA 発現が報告されていることから¹⁰⁾、動物の状態悪化に伴うストレスによる影響又は IL-3R α を介した本薬の特異的取込み（エンドサイトーシス）による組織傷害により生じた可能性が考えられる。なお、免疫系に関連したヒトでの安全性（感染症を含む）については、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、「7.R.3.3 infusion reaction 及び過敏症」及び「7.R.3.8 その他」の項で議論する。
- 骨髄抑制に係る所見の発現機序は明らかにすることはできなかった。なお、骨髄抑制に関連したヒトでの安全性については、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ「7.R.3.4 骨髄抑制」の項で議論する。

表 6 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	5 日間 + 回復 3 週間	0 ^{*1} 、30、 60	早期剖検例 ^{*3} 60 : 1/5 例 (雌) 好中球数・リンパ球数・単球数高値、網状赤血球数・血小板数低値、血中尿素窒素・クレアチニン低値、血中 AST・ALT・ALP・GGT 高値、血中グロブリン高値、A/G 比低値、血中アルブミン・カルシウム・リン低値、血中トリグリセリド高値、APTT・プロトロンビン時間延長、血中フィブリノゲン高値、血中尿素窒素・クレアチニン高値、脳の白血球浸潤、脈絡叢の炎症・壊死・変性、腎尿細管変性・壊死、肝細胞空胞化	<30	4.2.3.2-3

⁹⁾ 抗薬物抗体に起因する免疫複合体を評価する目的で用いられた。

¹⁰⁾ D3G (Database for Drug Development based on Genome and RNA) データベースに基づく。

			<p>≥ 30 : 食欲不振、摂餌量・体重低値、網状赤血球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数低値、好中球数高値、血中フィブリノゲン高値、APTT・プロトロンビン時間延長、血中 AST・ALT・グロブリン高値、血中リン・アルブミン低値、尿量低値^{*4}、尿中タンパク高値、脳の白血球浸潤、脈絡叢の炎症・壊死・変性、腎尿細管の変性・壊死、胸腺リンパ球減少</p> <p>60 : 血中尿素窒素・クレアチニン・トリグリセリド高値、腎臓褐色化^{*5}、肝臓・腎臓重量高値^{*5}、脈絡叢の出血^{*4}、腎臓硝子滴増加^{*5}、肝細胞壊死・空胞化</p>		
雌雄 カニクイ ザル	静脈 内	3 カ月間 (5 日間 投薬+21 ~22 日間 休薬を 1 サイクル として、 計 3 サイ クル)	<p>早期剖検例^{*6}</p> <p>45 : 1/5 例 (雌)</p> <p>活動性低下、削瘦、脱水、体温上昇、腹部・後肢打撲傷、右鼠径部・後肢・投与部位腫脹、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、脈絡叢の間質線維化・単核細胞浸潤・炎症・変性・壊死、腎尿細管変性^{*7}、胸骨骨髓の骨髄/赤芽球比上昇</p> <p>≥ 35 : 食欲不振、振戦、円背位、削瘦、皮膚の乾燥、皮膚弾力性低下、活動性低下^{*4}、体重低値^{*5}、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数低値、血中フィブリノゲン高値、血中アルブミン低値、APTT 延長、血中 AST・ALT・グロブリン高値、血中リン低値、骨髓塗抹染色顆粒球/赤芽球比・多染性赤血球減少、胸腺重量低値、脈絡叢の間質線維化・単核細胞浸潤・炎症・変性・壊死・間質色素・脳室壁との癒着、胸腺リンパ球減少</p> <p>45 : 血小板数低値</p>	<35	4.2.3.2-4

*1 : 5%ブドウ糖液、*2 : 0.9%生理食塩水、*3 : 一般状態悪化のため試験 6 日目に安楽殺、*4 : 雌のみ、*5 : 雄のみ、*6 : 一般状態悪化のため試験 9 日目に安楽殺、*7 : 軽微な変化であること及び生存動物では腎障害に関連した変化は認められていないことから、状態悪化に伴う変化であり毒性ではないと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬はタンパク製剤であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的として投与されることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬について、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を踏まえると、本薬の雌雄の生殖器及び受胎能への影響は低いと考える、と説明している。

- カニクイザルを用いた 5 日間及び 3 カ月間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-4) において、雌雄生殖器への影響は認められていないこと (5.2 参照)。なお、各試験に用いた動物の性成熟は、5 日間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-3) では未評価であり、3 カ月間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-4) では、雄動物は全例が未成熟であったものの、雌動物は一部が性成熟後¹¹⁾ であったことから、雌性生殖器への影響については部分的に評価可能と考える。

¹¹⁾ 35 µg/kg 群の 3/3 例、45 µg/kg 群の 1/3 例

- 性成熟が確認された雄性動物での雄性生殖器への影響は評価されていないものの、本薬及び DT のような高分子は血液一精巣閥門により精細管内への移行は想定されないため、本薬の精巣毒性リスクは低いと考えること
- 本薬の薬理作用を踏まえた影響として、IL-3R α の発現が報告 (Blood 1995; 86: 176-82、Cytometry B Clin Cytom 2019; 96: 134-42) されている血管内皮細胞又は形質細胞様樹状細胞の障害、肝機能障害 (5.2 参照) による性腺ホルモンの代謝異常及びホルモンバランスの乱れを介した雌雄受胎能への影響が想定されるものの、カニクイザルを用いた 5 日間及び 3 カ月間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-4) において、雌雄生殖器における血管内皮障害、炎症及びホルモンバランスの変動を疑う変化は認められなかったこと (5.2 参照) を踏まえると、ヒトにおいて上記作用を介した雌雄受胎能への影響が生じる可能性は低いと考えること

また、本薬の胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。申請者は、本薬の胚・胎児発生への影響について、以下のように説明している。

放射線照射後のマウスに対するマウス造血幹細胞含有組織の移植試験において、抗 IL-3R 抗体により IL-3R を介したシグナル伝達を阻害した造血幹細胞含有組織を移植したマウスでは、抗 IL-3R 抗体による阻害を行っていない造血幹細胞含有組織を移植したマウスと比べて、胎児由来の造血幹細胞数の減少が認められたことが報告されている (Int J Dev Biol 2010; 54: 1189-200)。当該報告に加えて、本薬の国内第 I / II 相試験 (P1-02 試験) において本薬投与後の BPDCN 患者の 9/11 例 (81.8%) に抗 IL-3 抗体及び抗 IL-3 中和抗体が認められたこと (6.R.1 参照)、並びに IgG 抗体は胎盤を通過し胎児に移行することが報告されていること (Clin Dev Immunol 2012; 2012: 985646) を踏まえると、本薬投与により產生された抗 IL-3 抗体及び抗 IL-3 中和抗体が胎盤を通過し胎児に移行し、胎児の造血に悪影響を及ぼす可能性はあると考える。

上記の点に加え、本薬が胎盤を介して胎児に移行する可能性があること (4.2 参照) を踏まえると、本薬の投与により胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性はあると考える。

上記を踏まえ、①妊娠する可能性のある女性には、本薬投与期間中及び最終投与後 1 週間¹²⁾ は適切な避妊を行うよう説明する旨、及び②妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を添付文書を用いて注意喚起する。

5.6 局所刺激性試験

本薬の静脈内投与時の局所刺激性について、カニクイザルを用いた 5 日間及び 3 カ月間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-4) に基づき評価された (5.2 参照)。カニクイザルを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験において投与部位の表皮過形成及び軽度の血管周囲結合組織の限局性壊死が認められた。申請者は、本薬は軽度の局所刺激性を有すると考えるものの、臨床試験 (P1-02 試験及び 0114 試験) において、局所刺激性に関連する有害事象として認められた事象は、いずれも非重篤かつ Grade 2 以下であったことから、本薬のヒトでの局所毒性リスクは低いと考える、と説明している。

¹²⁾ 「医薬品の投与に関する避妊の必要性等に関するガイドラインについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、海外第 I / II 相試験 (0114 試験) において本薬 12 μg/kg を単回投与した際の $t_{1/2}$ (1.26 ± 0.597 時間) の 5 倍 (約 6.3 時間) を超える期間として保守的に設定された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について受入れ可能と判断した。

5.R.1 小児への投与について

本薬の幼若動物を用いた毒性試験は実施されていない。申請者は、以下の点を踏まえ、2歳以上的小児に対する本薬の投与に際して、幼若動物を用いた毒性試験の実施は不要と判断した旨を説明している。

- ・ カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた毒性所見の標的組織・器官（脈絡叢、腎臓、肝臓及び胸腺）について、ヒトでの当該組織・器官の発達は2歳までに完了しており、本薬を2歳以上的小児患者に投与した場合に当該組織・器官の発達に及ぼす影響は限定的であると考えること
- ・ 上記の反復投与毒性試験では、性成熟前（2～4歳）の雌雄のカニクイザルを用いており、神経系の機能的発達が活発な児童期に対する神経機能への影響も評価済みと考えること
- ・ 海外における小児のBPDCN患者への使用経験（J Hematol Oncol 2018; 11: 61、eJHaem 2024; 5: 61-9等）において、成人患者と比較して小児患者で新たな安全性の懸念は確認されていないこと（7.R.5.1参照）

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中の本薬の定量はECL法により行われた（定量下限：1.56 ng/mL）。また、ヒト血清中の抗タグラキソフスプ抗体、抗タグラキソフスプ中和抗体、抗IL-3抗体及び抗IL-3中和抗体の検出は、それぞれECL法、細胞生存アッセイ、ELISA法及び細胞増殖アッセイにより行われた。

海外第I/I相試験（0114試験）及び国内第I/I相試験（P1-02試験）で使用された上記の各抗体及び中和抗体の測定法において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は表7のとおりであった。上記の2試験における各抗体及び中和抗体が測定された時点¹³⁾における検体中本薬濃度、並びに各分析法の測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値を考慮すると、検体中の本薬が各抗体及び中和抗体の測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

¹³⁾ 各抗体及び中和抗体と検体中本薬濃度が同時に測定された時点は、第1及び3サイクルの本薬投与前であった。

表7 0114 試験及びP1-02 試験で使用された各抗体の測定法において、
測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値

分析対象	分析法	分析した検体	測定結果に影響を及ぼさない 検体中本薬濃度の上限値
抗タグラキソフスプ抗体	■-319 法	0114 試験の 1,198 検体中 843 検体	陽性対照である抗 IL-3 抗体 500 ng/mL に対して 254 ng/mL
	■-0004 法	0114 試験の 1,198 検体中 355 検体 P1-02 試験の全検体	陽性対照である抗 IL-3 抗体 100 及び 500 ng/mL に対して、それぞれ 62.5 及び 1,000 ng/mL
抗タグラキソフスプ 中和抗体	■-315 法	0114 試験の 1,116 検体中 862 検体	陽性対照である抗 IL-3 抗体 10,000 及び 50,000 ng/mL に対して >1,000 ng/mL
	■-0005 法	0114 試験の 1,116 検体中 254 検体	陽性対照である抗 IL-3 抗体 2,500 及び 10,000 ng/mL に対して、それぞれ 100 及 び >1,000 ng/mL
抗 IL-3 抗体	■-0009 法	P1-02 試験の全検体	陽性対照である抗 IL-3 抗体 2,500 及び 10,000 ng/mL に対して、それぞれ 250 及 び >2,000 ng/mL
	■-321 法	0114 試験の 1,198 検体中 843 検体	陽性対照である抗 IL-3 抗体 100 及び 500 ng/mL に対してそれぞれ 7.8 > 及び 229 ng/mL
抗 IL-3 中和抗体	■-0006 法	0114 試験の 1,198 検体中 355 検体 P1-02 試験の全検体	陽性対照である抗 IL-3 抗体 100、500 及 び 1,500 ng/mL に対して、それぞれ 31.3、250 及び >1,000 ng/mL
	■-0003 法	0114 試験の全検体 P1-02 試験の全検体	陽性対照である抗 IL-3 抗体 200、2,000 及び 20,000 ng/mL に対して、それぞ れ 100、>1,000 及び >1,000 ng/mL

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験 第 I 相パート (CTD 5.3.5.2-2 : P1-02 試験<2022 年 7 月～実施中 [データ カットオフ日 : 20■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

BPDCN 患者 7 例 (PK 解析対象は 7 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 12 µg/kg を第 1～5 日目に 15 分かけて静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表8 本薬の PK パラメータ

投与日	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
第 1 サイクル第 1 日目	7	155±63.0	177±52.3	1.36±1.37
第 1 サイクル第 5 日目	1	160	279	0.938
第 3 サイクル第 1 日目	5	28.4±35.8	35.2±50.7	1.02±0.434*
第 3 サイクル第 5 日目	2	2.07、11.9	0.0238、13.2	0.653

平均値±標準偏差 (1 又は 2 例の場合は個別値) 、* : 4 例

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 0114 試験<2014 年 10 月～2020 年 ■ 月 >)

BPDCN 及び AML 患者 138 例 (PK 解析対象は 96 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、以下のとおり投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

ステージ 1 : 本薬 7、9、12 又は 16 µg/kg を第 1～5 日目に 15 分かけて静脈内投与

ステージ2～4：本薬 12 µg/kg を第1～5日目に15分かけて静脈内投与

本薬のPKパラメータは表9のとおりであった。

表9 本薬のPKパラメータ^{*1}

投与日	用量 (µg/kg)	対象 疾患	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
第1サイクル第1日目 ^{*2}	7	BPDCN	3	44.5±26.1	71.8±22.6	1.05、1.65
		AML	3	13.8±13.6	17.8±26.8	1.70
	9	AML	3	12.2±10.8	13.2±15.4	0.984
		BPDCN	43	89.7±82.5	106±98.4	1.12±0.583 ^{*4}
	12 ^{*3}		36	38.6±39.2	54.8±64.7	1.47±0.567 ^{*5}
	16	AML	7	78.5±66.2	118±103	1.08±0.264 ^{*6}
第1サイクル第5日目 ^{*2}	7	BPDCN	3	121±28.5	210±111	1.45±0.800
		AML	3	68.5±32.2	118±40.3	1.97±0.950
	9	AML	3	64.3±29.3	89.5±3.94	1.40±0.538
		BPDCN	18	60.4±60.7	93.3±102	0.988±0.326 ^{*7}
	12 ^{*3}		21	91.4±80.5	134±117	1.25±0.406 ^{*8}
	16	AML	1	93.8	162	1.66
第3サイクル第1日目 ^{*9}	7	AML	3	29.9±39.5	38.7±62.0	1.34
		BPDCN	1	41.7	28.5	0.529
	9	BPDCN	32	2.33±3.59	1.42±2.52	0.786
		AML	4	3.10±3.68	1.42±2.19	—
	12 ^{*3}	AML	1	37.3	38.9	0.839
		BPDCN	35	1.29±2.16	0.581±1.15	—
第3サイクル第5日目 ^{*10}	7	AML	2	8.29、91.1	0.953、139	1.36
	12 ^{*3}	BPDCN	35	3.56±3.41	1.24±1.99	—
		AML	4	—	—	—

平均値±標準偏差（1又は2例の場合は個別値）、—：算出せず、*1：試験途中で減量されて投与された場合及び誤った用量が投与された場合は、実際に投与された用量で解析した、*2：9及び16 µg/kg 群にBPDCN 患者は組み入れられなかった、*3：ステージ1～4の合計、*4：29例、*5：21例、*6：6例、*7：14例、*8：16例、*9：16 µg/kg 群にBPDCN 患者は組み入れられなかった。また、7 µg/kg 群のBPDCN 患者及び9 µg/kg 群のAML 患者におけるPKは算出されなかった、*10：9及び16 µg/kg 群にBPDCN 患者、16 µg/kg 群にAML 患者は組み入れられなかった。また、7 µg/kg 群のBPDCN 患者及び9 µg/kg 群のAML 患者におけるPKは算出されなかった

6.2.3 曝露量とQT/QTc間隔の変動との関連

海外第I / II相試験（0114試験）において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった95例のデータに基づき、血漿中本薬濃度とΔQTcFとの関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度とΔQTcFとの間に明確な関連は認められなかった。

申請者は、上記の結果から、本薬の臨床使用時にQT/QTc間隔が延長する可能性は低い旨を説明している。

6.2.4 PPK解析

海外第I / II相試験（0114試験、0214試験、0314試験及び0414試験）で得られた本薬のPKデータに基づき構築されたPPKモデルについて、国内第I / II相試験（P1-02試験）で得られたPKデータを用いて更新された。

本薬の PK データ（229 例、3,226 測定時点）¹⁴⁾に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5）。なお、本薬の PK は、1 次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、F1 に製剤及びベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価の影響を組み込んだ基本モデルを用いて、本薬の①CL/F 及び V/F 並びに②F1 に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重、eGFR、性別、製剤、人種（人種ごと若しくは日本人又はその他）、第 1 サイクル第 1 日目の肝機能¹⁵⁾、第 1 サイクル第 3～5 日目の肝機能¹⁵⁾、臨床試験、疾患分類、ベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価及び本薬の用量、並びに②製剤、人種（日本人又はその他）及びベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価が検討された。その結果、本薬の F1 に対する有意な共変量として、製剤、人種（日本人又はその他）及びベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価が選択された。

なお、人種（日本人又はその他）及びベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価が本薬の曝露量に及ぼす影響については「6.2.7 本薬の PK の国内外差」及び「6.R.1 免疫原性について」の項に記載する。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

海外第 I / II 相試験（0114 試験）の BPDCN 患者の結果に基づき、本薬の曝露量¹⁶⁾（第 1 サイクル第 1 日目における AUC_{24h}）と CR+CRc 率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、CR+CRc 率が増加する傾向が認められた。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

海外第 I / II 相試験（0114 試験、0214 試験及び 0314 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量¹⁶⁾（第 1 サイクル第 1 日目における AUC_{24h}）と低アルブミン血症、トランスマニナーゼ增加、CLS 及び臨床検査値異常（アルブミン低下、ALT 増加及び AST 増加）の発現割合との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、CLS 及び臨床検査値異常（アルブミン低下及び AST 上昇）の発現割合が増加する傾向が認められた。一方、本薬の曝露量と検討されたその他の有害事象及び臨床検査値異常の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

¹⁴⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値、最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
年齢：68（21, 87）歳、体重：80.4（36.5, 162）kg、eGFR：80.7（3.95, 161）mL/min/1.73 m²、性別（男性 162 例、女性 67 例）、製剤（凍結製剤 175 例、凍結乾燥製剤 54 例）、人種（白人 187 例、黒人 10 例、アジア人 21 例（うち日本人 7 例）、アメリカンインディアン 1 例、その他又は不明 10 例）、第 1 サイクル第 1 日目の肝機能（正常 172 例、軽度 5 例、不明 52 例）、第 1 サイクル第 3～5 日目の肝機能（正常 100 例、軽度 6 例、不明 123 例）、臨床試験（0114 試験 136 例、0214 試験 16 例、0314 試験 62 例、0414 試験 8 例、P1-02 試験 7 例）、疾患分類（AML 65 例、BPDCN 94 例、骨髄腫 8 例、高リスク MPN 62 例）、ベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価（0.10 例、8.10 例、80.41 例、800.102 例、8,000.46 例、80,000.15 例、800,000.3 例、8,000,000.2 例）、本薬の用量（7 µg/kg 群 18 例、9 µg/kg 群 11 例、12 µg/kg 群 193 例、16 µg/kg 群 7 例）

¹⁵⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

¹⁶⁾ PPK 解析に基づく推定値。なお、海外第 I / II 相試験（0114 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験）で得られた本薬の PK データ（127 例、2,920 測定時点（2017 年 9 月 25 日データカットオフ））に基づき実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）において構築された PPK モデルが用いられた。

6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

- ・ 本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すること
- ・ PPK 解析において、eGFR 及び肝機能は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.4 参照）

6.2.7 本薬の PK の国内外差

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

海外第 I / II 相試験（0114 試験）及び国内第 I / II 相試験（P1-02 試験）で本薬を申請用法・用量で投与された患者において、第 1 サイクル第 1 日目における本薬の曝露量は外国人患者と比較して日本人患者で高値を示した（表 10）。

表 10 第 1 サイクル第 1 日目における本薬の PK パラメータ

臨床試験	対象患者	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)
P1-02 試験	日本人	7	155±63.0	177±52.3
0114 試験	外国人	79	66.4±70.8	82.8±88.1

平均値±標準偏差

また、PPK 解析（6.2.4 参照）において、外国人患者に対する日本人患者における第 1 サイクル第 1 日目の本薬の AUC_{24h} の比 [95%CI] は 1.38 [0.775, 2.50] と推定された。

上記の結果が得られた原因として、日本人患者と比較して外国人患者でベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価が高かったこと¹⁷⁾ 等が考えられた。

0114 試験及び P1-02 試験で本薬を申請用法・用量で投与された患者において、ベースラインの抗体価の分布を揃えた場合には日本人患者と外国人患者との間で本薬の曝露量に顕著な差異は認められなかつたこと（表 11）に加えて、P1-02 試験の日本人患者と 0114 試験の外国人患者との間で有効性及び安全性に明確な差異は認められなかつたこと（7.R.2 及び 7.R3 参照）等を考慮すると、本薬の PK に臨床上問題となる国内外差は認められていないと考える。

¹⁷⁾ PPK 解析（6.2.4 参照）において、ベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価が高い患者において本薬の曝露量が低くなることが推定された。

**表 11 第 1 サイクル第 1 日目における
ベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価ごとの本薬の PK パラメータ**

ベースラインの 抗タグラキソフスプ抗体価	患者	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)
検出せず	日本人	3	175±24.6	189±31.3
	外国人	5	162±58.1	183±130
8	日本人	1	139	152
	外国人	3	162±48.1	208±109
80	日本人	1	251	268
	外国人	14	111±64.5	143±72.0
800	日本人	2	51.5、120	123、130
	外国人	37	53.6±64.2	66.6±69.7
8,000	日本人	0	—	—
	外国人	17	23.3±36.9	31.0±56.1
80,000	日本人	0	—	—
	外国人	3	6.80±1.66	3.96±2.84

平均値±標準偏差（1又は2例の場合は個別値）、－：データなし

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 免疫原性について

申請者は、抗タグラキソフスプ抗体及び抗 IL-3 抗体の発現状況について、以下のように説明している。

抗タグラキソフスプ抗体及び抗 IL-3 抗体の発現状況は、海外第 I / II 相試験（0114 試験）及び国内第 I / II 相試験（P1-02 試験）において検討された。当該試験で本薬を申請用法・用量で投与され、抗タグラキソフスプ抗体及び抗 IL-3 抗体の発現状況が評価された BPDCN 患者における各抗体及び中和抗体の発現状況は表 12 のとおりであった。なお、0114 試験及び P1-02 試験で本薬を申請用法・用量で投与された BPDCN 患者における、抗タグラキソフスプ抗体、抗タグラキソフスプ中和抗体、抗 IL-3 抗体及び抗 IL-3 中和抗体の①初回発現までの期間及び②発現期間の中央値は、それぞれ①0、14、37 及び 52 日、並びに②77、57、31 及び 26 日であった。

表 12 本薬が申請用法・用量で投与された BPDCN 患者における各抗体及び中和抗体の発現状況

試験名	測定時点	抗タグラキソフスプ 抗体陽性 例数 (%)	抗タグラキソフスプ 中和抗体陽性 例数 (%)	抗 IL-3 抗体陽性 例数 (%)	抗 IL-3 中和抗体陽性 例数 (%)
0114	ベースライン	76/82 (92.7)	26/82 (31.7)	2/82 (2.4)	0/82 (0)
	本薬投与後	82/82 (100)	80/82 (97.6)	70/82 (85.4)	53/82 (64.6)
P1-02	ベースライン	8/11 (72.7)	0/11 (0)	0/11 (0)	0/11 (0)
	本薬投与後	11/11 (100)	10/11 (90.9)	9/11 (81.8)	9/11 (81.8)

また、申請者は、抗タグラキソフスプ抗体及び抗 IL-3 抗体が本薬の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

PPK 解析（6.2.4 参照）において、ベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価が 800 以上の場合、抗体価の増加に伴い、第 1 サイクル第 1 日目に本薬（凍結乾燥製剤）を申請用法・用量で投与した際の AUC_{24h} は、日本人及び外国人患者いずれも低下することが推定された（図 4）。また、0114 試験及び P1-02 試験において、ベースライン時点と比較して第 3 サイクル第 1 日目では抗タグラキソフスプ抗体価が増加

する傾向が認められ¹⁸⁾、第3サイクル第1日目における本薬の曝露量が低下した（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）。なお、ベースライン時点で大部分の患者に抗タグラキソフスプ抗体が検出された理由は、乳児期における DT の予防接種によるものと考える。

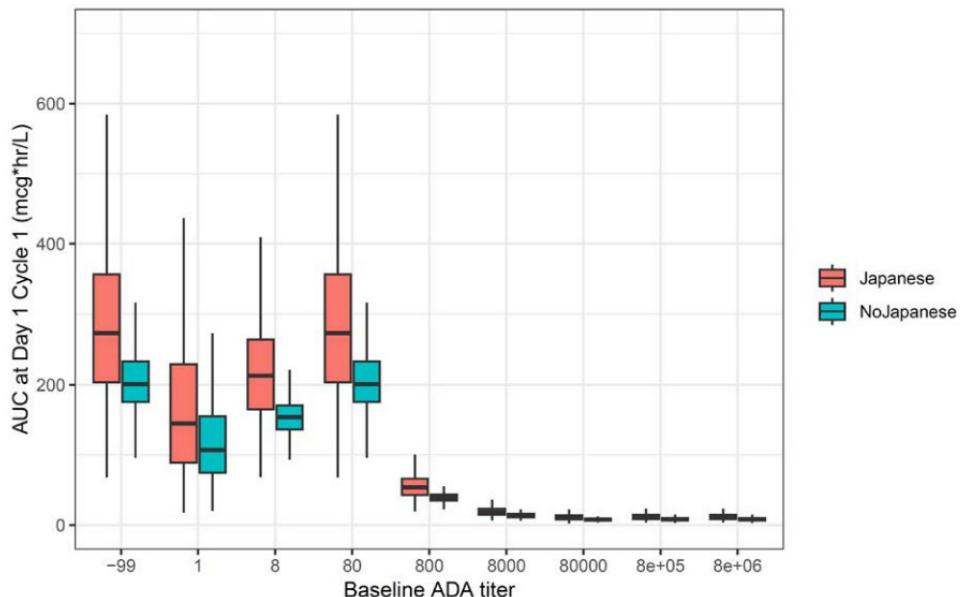


図4 第1サイクル第1日に本薬（凍結乾燥製剤）12 µg/kgを日本人及び外国人患者に投与した際のベースラインの抗タグラキソフスプ抗体価別のAUC_{24h}

0114 試験及び P1-02 試験で本薬を申請用法・用量で投与した BPDCN 患者において、ベースライン時点で抗タグラキソフスプ抗体陰性、陽性（抗体価別を含む）及び抗タグラキソフスプ中和抗体陽性であった患者、並びに本薬投与後に抗 IL-3 抗体陰性、陽性及び抗 IL-3 中和抗体陽性であった患者における本薬の PK パラメータはそれぞれ表 13 及び表 14 のとおりであり、抗タグラキソフスプ抗体価が高い患者及び抗タグラキソフスプ中和抗体が陽性の患者については、本薬の曝露量が低下する傾向が認められた¹⁹⁾。なお、抗 IL-3 抗体について、本薬投与後に陰性であった患者は極めて限られていることから、抗 IL-3 抗体が本薬の PK に及ぼす影響は明確ではないと考える。

¹⁸⁾ ①0114 試験及び②P1-02 試験において、ベースライン時点及び第3サイクル第1日目における抗タグラキソフスプ抗体価の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ①800（1,80,000）及び 800,000（1,8,000,000）並びに②800（1,800）及び 80,000（80,8,000,000）であった。

¹⁹⁾ 0114 試験及び P1-02 試験で本薬を申請用法・用量で投与された BPDCN 患者において、測定期間に一度でも血漿中本薬濃度が BLQ となった時点（本薬投与前を除く）を有する患者の割合は、それぞれ 78%（67/86 例）及び 71.4%（5/7 例）であった。

表 13 ベースライン時点で抗タグラキソフスプ抗体陰性、陽性及び抗タグラキソフスプ中和抗体陽性であった BPDCN 患者における本薬の PK パラメータ

ベースライ インの抗 体価	0114 試験 ^{*1}	P1-02 試験 ^{*2}											
		第 1 サイクル第 1 日目			第 3 サイクル第 1 日目			第 1 サイクル第 1 日目			第 3 サイクル第 1 日目		
		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)
抗タグラキソ フスプ抗体 陰性	—	5	162±58.1	183±130	2	0、 5.07	0、 4.09	3	175±24.6	189±31.3	3	38.0±46.5	44.9±68.3
抗タグラキソ フスプ抗体 陽性	全体	38	80.3±81.1	96.1±90.9	30	2.32±3.65	1.38±2.54	4	140±82.8	168±67.6	2	6.16、 22	9.43、 31.8
	8	3	162±48.1	208±109	2	5.54、 16.2	2.92、 6.14	1	139	152	1	22	31.8
	80	9	130±68.5	153±77.1	7	2.47±2.81	1.73±3.06	1	251	268	0	—	—
	800	17	67.9±85.8	81.3±80.3	12	0.92±1.88	0.45±1.35	2	51.5、 120	123、 130	1	6.16	9.43
	8,000	8	28.7±41.2	32.6±54.2	8	2.43±3.13	1.86±3.20	0	—	—	0	—	—
抗タグラキソ フスプ中和抗 体陽性例	80,000	1	8.62	7.21	1	0	0	0	—	—	0	—	—
	—	10	46.30±66.3	64.1±96.2	7	3.57±3.09	2.55±3.23	0	—	—	0	—	—

平均値±標準偏差（1 又は 2 例の場合は個別値）、—：データなし、*1：投与開始以降のすべての測定時点で血漿中濃度が BLQ を示した場合、C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 0 ng/mL 及び 0 ng·h/mL として取り扱った、*2：投与開始以降のすべての測定時点で血漿中濃度が BLQ を示した場合、PK パラメータは算出せず、集計には含めなかった。

表 14 本薬投与後に抗 IL-3 抗体陰性、陽性及び抗 IL-3 中和抗体陽性であった BPDCN 患者における本薬の PK パラメータ

	0114 試験 ^{*1}						P1-02 試験 ^{*2}					
	第 1 サイクル第 1 日目			第 3 サイクル第 1 日目			第 1 サイクル第 1 日目			第 3 サイクル第 1 日目		
	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)
抗 IL-3 抗体 陰性	2	11.8、 217	5.56、 320	0	—	—	1	251	268	0	—	—
抗 IL-3 抗体 陽性	39	87.1±82.0	97.9±92.3	32	2.33±3.59	1.42±2.52	6	139±51.2	162±36.8	5	28.4±35.8	35.2±50.7
抗 IL-3 中和 抗体 陽性	32	87.7±83.9	96.1±90.6	27	2.47±3.79	1.57±2.68	6	139±51.2	162±36.8	5	28.4±35.8	35.2±50.7

平均値±標準偏差（1 又は 2 例の場合は個別値）、—：データなし、*1：投与開始以降のすべての測定時点で血漿中濃度が BLQ を示した場合、C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 0 ng/mL 及び 0 ng·h/mL として取り扱った、*2：投与開始以降のすべての測定時点で血漿中濃度が BLQ を示した場合、PK パラメータは算出せず、集計には含めなかった。

また、0114 試験及び P1-02 試験で本薬を申請用法・用量で投与した BPDCN 患者において、ベースライ
イン時点で抗タグラキソフスプ抗体陰性、陽性（抗体価別を含む）及び抗タグラキソフスプ中和抗体陽
性であった患者、並びに本薬投与後に抗 IL-3 抗体陰性、陽性及び抗 IL-3 中和抗体陽性であった患者に
おける CR+CRc 率はそれぞれ表 15 及び表 16 のとおりであり、CR+CRc 率に対して、上記の抗体によ
る明確な影響は認められなかった。

**表 15 ベースライン時点で抗タグラキソフスプ抗体陰性、陽性及び
抗タグラキソフスプ中和抗体陽性であった BPDCN 患者における CR+CRc 率**

	ベースラインの抗体価	CR+CRc 率 (%)	
		0114 試験	P1-02 試験
抗タグラキソフスプ抗体陰性	—	42.9 (3/7 例)	100 (3/3 例)
抗タグラキソフスプ抗体陽性	全体	47.4 (37/78 例)	12.5 (1/8 例)
	8	50.0 (2/4 例)	0 (0/1 例)
	80	62.5 (10/16 例)	0 (0/1 例)
	800	45.2 (14/31 例)	16.7 (1/6 例)
	8,000	47.4 (9/19 例)	0 (0/0 例)
	80,000	0 (0/5 例)	0 (0/0 例)
抗タグラキソフスプ中和抗体陽性	—	33.3 (9/27 例)	0 (0/0 例)

**表 16 本薬投与後に抗 IL-3 抗体陰性、陽性及び抗 IL-3 中和抗体陽性であった BPDCN 患者における
CR+CRc 率**

	CR+CRc 率 (%)	
	0114 試験	P1-02 試験
抗 IL-3 抗体陰性	41.7 (5/12 例)	0 (0/1 例)
抗 IL-3 抗体陽性	50.7 (36/71 例)	44.4 (4/9 例)
抗 IL-3 中和抗体陽性	55.6 (30/54 例)	44.4 (4/9 例)

さらに、0114 試験及び P1-02 試験で本薬を申請用法・用量で投与した BPDCN 患者において、ベースライン時点で抗タグラキソフスプ抗体陰性、陽性（抗体価別を含む）及び抗タグラキソフスプ中和抗体陽性であった患者、並びに本薬投与後に抗 IL-3 抗体陰性、陽性及び抗 IL-3 中和抗体陽性であった患者における、免疫原性に関連する有害事象²⁰⁾ の発現割合はそれぞれ表 17 及び表 18 のとおりであり、免疫原性に関連する有害事象の発現割合に対して、上記の抗体産生による明確な影響は認められなかった。免疫原性に関連する有害事象を発現した BPDCN 患者のうち、0114 試験の 1 例に重篤な免疫原性に関連する有害事象 (Grade 3 の血管浮腫) が認められた。当該患者は、抗タグラキソフスプ抗体陽性（抗体価：80）、抗タグラキソフスプ中和抗体及び抗 IL-3 抗体陰性であり、休薬の処置を行い、転帰は回復であった。

**表 17 ベースライン時点で抗タグラキソフスプ抗体陰性、陽性及び
抗タグラキソフスプ中和抗体陽性であった BPDCN 患者における免疫原性に関連する有害事象の発現割合**

	ベースラインの抗体価	免疫原性に関連する有害事象 (%)	
		0114 試験	P1-02 試験
抗タグラキソフスプ抗体陰性	—	42.9 (3/7 例)	100 (3/3 例)
抗タグラキソフスプ抗体陽性	全体	23.1 (18/78 例)	12.5 (1/8 例)
	8	25.0 (1/4 例)	0 (0/1 例)
	80	25.0 (4/16 例)	0 (0/1 例)
	800	22.6 (7/31 例)	16.7 (1/6 例)
	8,000	10.5 (2/19 例)	0 (0/0 例)
	80,000	60.0 (3/5 例)	0 (0/0 例)
抗タグラキソフスプ中和抗体陽性	—	22.2 (6/27 例)	0 (0/0 例)

²⁰⁾ MedDRA SMQ の「過敏症（狭域）」に該当する PT を集計した。

表 18 本薬投与後に抗 IL-3 抗体陰性、陽性及び抗 IL-3 中和抗体陽性であった BPDCN 患者における免疫原性に関連する有害事象の発現割合

	免疫原性に関連する有害事象 (%)	
	0114 試験	P1-02 試験
抗 IL-3 抗体陰性例	16.7 (2/12 例)	0 (0/1 例)
抗 IL-3 抗体陽性例	25.4 (18/71 例)	44.4 (4/9 例)
抗 IL-3 中和抗体陽性例	22.2 (12/54 例)	44.4 (4/9 例)

以上より、抗タグラキソフスプ抗体は本薬の PK に影響を及ぼすと考えるが、抗タグラキソフスプ抗体を含む各抗体の產生は本薬の有効性及び安全性に明確な影響を及ぼさなかったと考えることから、各抗体の発現例数及び割合についてのみ添付文書で情報提供を行う。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

抗タグラキソフスプ抗体により本薬の曝露量の低下が認められたことから、各抗体の発現例数及び割合に加え、当該情報についても添付文書等で情報提供をする必要があると判断した。

また、抗タグラキソフスプ抗体及び抗 IL-3 抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、抗タグラキソフスプ抗体陽性、抗タグラキソフスプ中和抗体陽性、抗 IL-3 抗体陽性、又は抗 IL-3 中和抗体陽性の BPDCN 患者において、CR+CRc が認められた患者が一定数存在し、また、免疫原性に関連する有害事象の発現割合は各抗体が陰性の患者と比較して明確に増加する傾向は認められていないこと（表 15、表 16、表 17 及び表 18）等を踏まえると、現時点において、各抗体及び中和抗体が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすことを示す明確な根拠は得られていないと考える。しかしながら、下記の点等を踏まえ、抗タグラキソフスプ抗体及び抗 IL-3 抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- ・ ベースライン時点の抗タグラキソフスプ抗体値の増加に伴い本薬の曝露量の低下が認められたこと
- ・ 有効性に関する曝露一反応解析における共変量の検討の結果、抗タグラキソフスプ中和抗体の有無は有意な共変量として選択されなかったものの、抗タグラキソフスプ中和抗体の発現により CR+CRc 率が低下する傾向が示唆されたこと
- ・ 実施された臨床試験においては本薬投与後に全例で抗タグラキソフスプ抗体が発現し、本薬の曝露量の低下が認められたが、本薬投与後も抗タグラキソフスプ抗体が陰性であった患者において本薬の曝露量が低下せず、抗タグラキソフスプ抗体が陽性であった患者と比較して高い曝露量となる可能性があること
- ・ 抗タグラキソフスプ抗体のうち、ヒト IL-3 に結合する抗 IL-3 抗体及び抗 IL-3 中和抗体の発現による有効性及び安全性への明確な影響は現時点で認められていないと考えるものの、抗 IL-3 抗体についてベースライン時点で陽性であった患者及び本薬投与後に陰性であった患者は限られており、抗 IL-3 抗体及び抗 IL-3 中和抗体の発現有無別の比較には限界があること

6.R.2 2歳以上の小児患者における本薬の用法・用量の設定根拠について

申請者は、2歳以上の小児患者における本薬の PK について、以下のように説明している。

成人患者における PK データに基づき構築された PPK モデル（6.2.4 参照）を用いて、2~5歳、6~11歳、12~17歳の仮想日本人小児集団及び仮想日本人成人集団各 2,000 例に本薬（凍結製剤）を申請用法・用量で投与した際の本薬の曝露量を予測した。なお、小児患者における曝露量の予測にあたっては、CL/F

及びV/Fについて、体重に関する allometric scaling (CL/Fに対して0.75、V/Fに対して1をべき乗し補正した) を適用した。また、ベースライン時点での抗タグラキソフスプ抗体価は成人と小児との間で同じ分布を仮定し、体重については本邦における年齢区分ごとの体重分布を用いた（令和元年国民健康・栄養調査報告 厚生労働省）。

その結果、成人と小児との間で本薬の曝露量に明確な差異は認められなかった（図5）。したがって、2歳以上的小児患者においても成人と同一の用法・用量を申請用法・用量として設定した。

なお、2歳未満の小児では、末梢血の形質細胞様樹状細胞が顕著に高発現している旨が報告されており（Eur J Pediatr 2010; 169: 1233-9）、標的介在性の薬物消失が亢進する可能性があることを考慮すると、2歳未満の小児については体重に依存しないCLの増加が生じる可能性があり、上記のPPKモデルに体重に関する allometric scaling を適用した曝露量予測では、2歳未満の小児に関する本薬の曝露量予測は困難と判断し、申請用法・用量では2歳以上の小児と設定した。

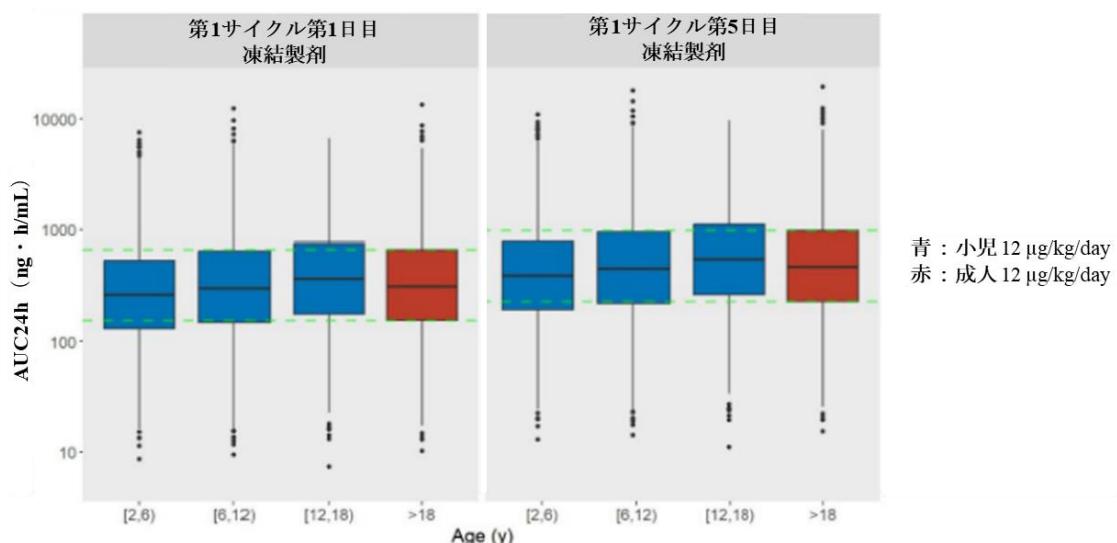


図5 成人集団又は小児集団（年齢区分別）に本薬（凍結製剤）を申請用法・用量で投与した際の第1サイクル第1及び5日目のAUC_{24h}
([2, 6] : 2歳以上6歳未満、[6, 12] : 6歳以上12歳未満、[12, 18] : 12歳以上18歳未満、>18 : 18歳以上)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

小児患者における本薬のPKデータは得られていないことに加え、ベースラインにおいても抗タグラキソフスプ抗体が検出された理由が乳児期におけるDTの予防接種と考えられる旨の説明を踏まえると、ベースライン時点での抗タグラキソフスプ抗体価の分布は成人と小児で異なる懸念があることから、上記のPPKモデルに基づく小児集団における本薬の曝露量の予測値の信頼性は不明であり、当該予測に基づき、2歳以上の小児患者と成人患者との間で同様の曝露量が得られると判断することは困難と考える。

以上より、2歳以上の小児患者に対する用法・用量の適切性については、海外の使用経験の結果も踏まえて検討する必要があると考えることから、「7.R.5.1 本薬の用法・用量について」の項において議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表19に示す試験が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	P1-02 試験	I / II	BPDCN 患者	11 (未治療 : 7、再発又は難治性 : 4)	1 サイクルを 21 日間として、第 1~5 日目に本薬 12 µg/kg を静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	0114 試験	I / II	BPDCN 及び AML 患者	138 <ステージ 1>23 <ステージ 2>58 <ステージ 3>13 <ステージ 4>44	<ステージ 1> 1 サイクルを 21 日間として、第 1~5 日目に本薬 7、9、12 又は 16 µg/kg を静脈内投与 <ステージ 2~4> 1 サイクルを 21 日間として、第 1~5 日目に本薬 12 µg/kg を静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	0214 試験	I / II	AML 患者	16	<ステージ 1> 1 サイクルを 28 日間として、第 1~5 日目に本薬 7、9 又は 12 µg/kg を静脈内投与 <ステージ 2> 1 サイクルを 28 日間として、第 1~5 日目に本薬 12 µg/kg を静脈内投与	安全性 有効性 PK
		0314 試験	I / II	CMMI、MF 及び全身性肥満細胞症患者	82	<ステージ 1> 各サイクル ^{*1} の第 1~3 日目に本薬 7、9 又は 12 µg/kg を静脈内投与 <ステージ 2 及び 3A> 各サイクル ^{*1} の第 1~3 日目に本薬 12 µg/kg を静脈内投与	安全性 有効性 PK
		0414 試験	I / II	再発又は難治性の MM 患者	9	Pd ^{*2} との併用で、1 サイクルを 28 日間として、第 1~5 日目に本薬 7 又は 9 µg/kg を静脈内投与	安全性 有効性 PK

*1：ステージ 1 及び 2 は、第 1~4 サイクルは 1 サイクルを 21 日間として、第 5~7 サイクルは 1 サイクルを 28 日間として、第 8 サイクル以降は 1 サイクルを 42 日間として投与、ステージ 3A は、第 1~4 サイクルは 1 サイクルを 21 日間として、第 5 サイクル以降は 1 サイクルを 28 日間として投与、*2：ポマリドミド 4 mg を第 1~21 日目に、デキサメタゾン 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

以下に記載する臨床試験における効果判定は、表 20 の定義に基づき行うこととされた²¹⁾。

²¹⁾ BPDCN における治療効果の判定基準が存在しないことから、米国 Stemline Therapeutics, Inc.と BPDCN の専門家により作成された。

表 20 BPDCN 患者の有効性に関する評価基準

評価	基準	
CR	骨髄	芽球 ^{*1} 5%以下
	末梢血	好中球数 1,000/ μL 以上、血小板数 100,000/ μL 以上、芽球の消失
	皮膚	ベースラインからのすべての皮膚病変 ^{*2} が 100%消失 (ベースラインで病変が認められない患者では新規病変を認めない)
	リンパ節腫脹	CT により正常サイズまで縮小
	脾臓、肝臓	触知不能、結節消失
CRi	骨髄	芽球 ^{*1} 5%以下
	末梢血	好中球数 1,000/ μL 未満及び/又は血小板数 100,000/ μL 未満、芽球の消失
	皮膚	ベースラインからのすべての皮膚病変 ^{*2} が 100%消失 (ベースラインで病変が認められない患者では新規病変を認めない)
	リンパ節腫脹	CT により正常サイズまで縮小
	脾臓、肝臓	触知不能、結節消失
CRc	骨髄	芽球 ^{*1} 5%以下
	末梢血	好中球数 1,000/ μL 以上、血小板数 100,000/ μL 以上、芽球の消失
	皮膚	ベースラインからのすべての皮膚病変 ^{*2} の著明な消失、生検で同定された BPDCN による色素沈着過剰又は異常の残存 (生検を実施しない場合もあり)
	リンパ節腫脹	CT により正常サイズまで縮小
	脾臓、肝臓	触知不能、結節消失
PR	骨髄	ベースラインから 50%以上芽球 ^{*1} が減少し、5~25%になる
	末梢血	好中球数 1,000/ μL 以上、血小板数 100,000/ μL 以上
	皮膚	ベースラインからのすべての皮膚病変 ^{*2} の 50~<100%の消失 (ベースラインで病変が認められない患者では新規病変が認めない)
	リンパ節腫脹	標的病変 (測定可能病変のうち最大 6 個) の SPD 縮小割合が 50%以上、他のリンパ節病変の増大を認めない
	脾臓、肝臓	腫瘍の SPD が 50%以上縮小 (単一の結節については最大の横径)、肝臓又は脾臓サイズの増大がない
SD		CR、CRi、CRc、PR を達成していないが、少なくとも 8 週間、PD がない
CR、CRi 又は CRc 後の再発	骨髄	芽球 ^{*1} 5%超 (末梢血芽球が認められない場合は、1 週間以上後に骨髄穿刺による確認を必要とする)
	末梢血	芽球の出現
	皮膚	mSWAT 皮膚評価スコアが最小値とベースラインの 50%の合計を超える
	リンパ節腫脹	短長径に関わらず 1.5 cm を超える新規病変の出現、多発しているリンパ節の SPD が最低値から 50%以上増大又は以前に同定された短径 1 cm を超えるリンパ節の最大径が最低値から 50%以上増大
	脾臓、肝臓	以前の病変の SPD の最低値から 50%を超える増大
PR 後の再発	骨髄	芽球 ^{*1} 25%以上 (末梢血芽球が認められない場合は、1 週間以上後に確認のための骨髄穿刺が必要)
	皮膚	mSWAT 皮膚評価スコアが最小値とベースラインの 50%の合計を超える
	リンパ節腫脹	短長径に関わらず 1.5 cm を超える新規病変の出現、多発しているリンパ節の SPD が最低値から 50%以上増大又は以前に同定された短径 1 cm を超えるリンパ節の最大径が最低値から 50%以上増大
	脾臓、肝臓	以前の病変の SPD の最低値から 50%を超える増大
PD	骨髄	ベースラインから 50%以上芽球 ^{*1} が増加し、5%超となる
	末梢血	下記のいずれかに該当する <ul style="list-style-type: none"> • 血小板又は顆粒球が寛解時から 50%以上の減少 • ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上の減少 • 輸血依存
	皮膚	下記のいずれかに該当する <ul style="list-style-type: none"> • ベースラインから mSWAT 皮膚評価スコアが 25%以上増加 • ベースライン時に腫瘍が認められなかった患者に新規病変が認められる
	リンパ節腫脹	短長径にかかわらず 1.5 cm を超える新規病変の出現、多発しているリンパ節の SPD が最低値から 50%以上増大又は以前に同定された短径 1 cm を超えるリンパ節病変の最大径が最低値から 50%以上増大
	脾臓、肝臓	以前の病変の SPD の最低値から 50%を超える増大

*1: フローサイトメトリー等で骨髄の芽球比率に変化が認められるものの、形態学的芽球比率の同程度の変化が認められない場合には、形態学的芽球比率を用いて判定した、*2: 皮膚疾患の消失又は増加の割合は、mSWAT を用いて算出した

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2 : P1-02 試験<2022年7月～実施中 [データカットオフ日：20■年■月■日] >）

18歳以上のBPDCN患者²²⁾（目標症例数 第Ⅰ相パート：6～12例、第Ⅱ相パート²³⁾：第Ⅰ相パートとの合計で未治療BPDCN患者7例²⁴⁾）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、15施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを21日間として、本薬12μg/kgを第1～5日目に15分かけて静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで、投与を継続することとされた。

本試験に登録された11例（第Ⅰ相パート：7例（未治療の患者5例、再発又は難治性の患者2例）、第Ⅱ相パート：4例（未治療の患者2例、再発又は難治性の患者2例））全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートに登録された未治療のBPDCN患者7例（第Ⅰ相パート5例、第Ⅱ相パート2例）が、有効性の主要な解析対象とされた。第Ⅰ相パートに登録された患者のうち、6例²⁵⁾がDLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間とされた本薬投与開始後から35日目又は次サイクル開始時のいずれか早い日までの期間において認められたDLTは1例²⁶⁾であり、本薬12μg/kgは忍容可能と判断された²⁷⁾。

有効性について、主要評価項目とされた未治療のBPDCN患者におけるIRC判定によるCR+CRc率は、表21のとおりであった。

表21 最良総合効果及びCR+CRc率
(未治療のBPDCN患者、IRC判定、20■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	7例
CR	3 (42.9)
CRc	1 (14.3)
CRi	0
PR	1 (14.3)
SD	0
PD	1 (14.3)
NE/NA	1 (14.3)
CR+CRc (CR+CRc率 [90%CI*] (%))	4 (57.1 [22.5, 87.1])

* : Clopper-Pearson 法

²²⁾ WHO分類改訂第4版（2017年）に基づいて、BPDCNと診断された患者が対象とされた。

²³⁾ 再発又は難治性のBPDCN患者についても可能な限り集積することとされた。

²⁴⁾ 未治療のBPDCN患者に対する標準的治療は確立されていないこと等から、閾値CR+CRc率を10%、0114試験のステージ1及び2における未治療のBPDCN患者のCR+CRc率[95%CI]（%）が87.5[61.7, 98.4]（14/16例）であったこと等を参考に、期待値CR+CRc率を60%と設定された。目標症例数を7例とした場合、有意水準両側10%の下で、二項分布に基づく正確な方法(Clopper-Pearson法)を用いた仮説検定における検出力は90.4%と算出された。なお、対象患者の希少性等を考慮し、第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの選択除外基準、評価スケジュール等を同一とした上で、第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの合計で7例と設定された。

²⁵⁾ 疾患進行のために第1サイクル16日目で中止した1例は除外された。

²⁶⁾ DLTに該当する事象の発現は認められなかつたものの、1例で併用禁止薬とされていたG-CSF製剤が原疾患に対して使用されていたことから、症例取扱い基準検討会においてDLT発現なしと断定することは困難と判断され、DLT発現例として取り扱うこととされた。

²⁷⁾ 開始コホート(12μg/kg)でDLTが2/6例以上認められた場合は、減量コホート(9μg/kg)に移行することが規定されていたが、12μg/kgが忍容可能であったことから、第Ⅱ相パートの用量は12μg/kgと規定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡はいずれのパートでも認められなかつた。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-1 : 0114 試験<2014 年 10 月～2020 年 11 月>）

18 歳以上の BPDCN 及び AML 患者²⁸⁾（目標症例数：最大 145 例（ステージ 1：9～18 例、ステージ 2：BPDCN 患者 40～50 例、AML 患者 36 例、ステージ 3：未治療の BPDCN 患者 10 例²⁹⁾、試験全体で BPDCN 患者最大 95 例）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、ステージ 1 では本薬を 7、9、12 又は 16 µg/kg³⁰⁾、ステージ 2～4 では本薬 12 µg/kg³¹⁾ をそれぞれ第 1～5 日目に 15 分かけて静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで、投与を継続することとされた。

本試験に登録された 138 例（未治療の BPDCN 患者：69 例、再発又は難治性の BPDCN 患者：20 例、AML 患者：49 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、2 例³²⁾ を除く 136 例（未治療の BPDCN 患者：68 例、再発又は難治性の BPDCN 患者：19 例、AML 患者：49 例）が、有効性の解析対象とされた（mITT 集団）。また、ステージ 1 に登録された 23 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされたステージ 1 の第 1 サイクル（21 日間）において、DLT は 4 例（7 µg/kg 投与集団：Grade 5 の CLS 1 例、12 µg/kg 投与集団：Grade 4 の CLS 1 例、16 µg/kg 投与集団：Grade 5 の CLS 及び Grade 3 の注入に伴う反応各 1 例）に認められ、MTD 及び複数例で DLT が認められない MTeD は 12 µg/kg とされた。

本試験のステージ 3 における主要評価項目は、治験実施計画書改訂 9 版（2017 年 2 月 8 日付け）では CR+CRi+CRc 率と設定された³³⁾ が、治験実施計画書改訂 10 版（2018 年 3 月 27 日付け）で CR+CRc 率に変更された³⁴⁾。

有効性について、主要評価項目とされたステージ 3 における治験責任医師判定による CR+CRc 率は、表 22 のとおりであった。

²⁸⁾ WHO 分類第 4 版（2008 年）に基づいて、BPDCN 及び APL を除く AML と診断された患者が対象とされた。また、各ステージにおける対象患者は次のとおりであった。ステージ 1 及び 2：BPDCN 及び AML 患者、ステージ 3：未治療の BPDCN 患者、ステージ 4：BPDCN 患者

²⁹⁾ 未治療の BPDCN 患者に対する標準的治療は確立されていないこと等から、閾値 CR+CRc 率を 10%、0114 試験のステージ 1 及び 2 における未治療の BPDCN 患者の CR+CRc 率 [95%CI] (%) が 87.5 [61.7, 98.4] (14/16 例) であったこと等を参考に、期待値 CR+CRc 率を 60% と設定され、二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson 法）を用いた仮説検定において、有意水準両側 5% の下で検出力が 90% を満たす例数として、10 例が設定された。

³⁰⁾ BPDCN 患者に対しては、先行する臨床試験において 12 µg/kg で十分な効果が認められたことから、AML 患者に対してのみ 16 µg/kg の投与が設定された。

³¹⁾ ステージ 1 において、MTD が 12 µg/kg と決定されたことから、ステージ 2～4 は 12 µg/kg 投与することとされた。

³²⁾ いずれの症例もステージ 4 に登録された患者であり、初回の疾患評価前に同意撤回がなされたため、mITT から除外された。

³³⁾ ステージ 3 における主要評価項目は CR+CRi+CRc 率と設定され、仮説検定に基づく有効性の評価を行う計画とされた。

³⁴⁾ 海外規制当局との協議を踏まえ、臨床的有用性を示す項目として、CR+CRc 率に変更された（7.R.2.1 参照）。

表 22 最良総合効果及び CR+CRc 率
(ステージ 3、mITT 集団、治験責任医師判定、20■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	13 例
CR	3 (23.1)
CRc	4 (30.8)
CRi	0
PR	3 (23.1)
SD	2 (15.4)
PD	0
NE	1 (7.7)
CR+CRc (CR+CRc 率 [95%CI*] (%))	7 (53.8 [25.1, 80.8])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、ステージ 1 で 7/23 例 (30.4%)、ステージ 2 で 4/58 例 (6.9%)、ステージ 3 で 1/13 例 (7.7%)、ステージ 4 で 5/44 例 (11.4%) に認められた。疾患進行による死亡（ステージ 1 で 1 例、ステージ 2 で 1 例）を除く死因は、ステージ 1 で CLS 2 例、頭蓋内出血、TLS/急性腎障害、心停止及び呼吸不全各 1 例、ステージ 2 で 心筋梗塞、肺炎及び急性腎障害各 1 例、ステージ 3 で CLS 1 例、ステージ 4 で 心筋梗塞 2 例、CLS、頭蓋内出血及び肺感染各 1 例であった。このうち、ステージ 1 の CLS 2 例、ステージ 3 の CLS 1 例、ステージ 4 の 心筋梗塞及び CLS 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 0214 試験<20■年■月～20■年■月>)

本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.2 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.4-2 : 0314 試験<2016 年 2 月～2023 年 3 月>)

本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 11/82 例 (13.4%) (ステージ 1 : 2/9 例 (22.2%)、ステージ 2 : 9/60 例 (15.0%)、ステージ 3A : 0/13 例) に認められた。疾患進行による死亡例 1 例 (ステージ 2 : 1 例) を除く患者の死因は、ステージ 1 では心肺不全及び腹壁血腫/多臓器機能不全症候群/高カリウム血症/急性腎障害/尿路障害/出血性ショック各 1 例、ステージ 2 で脳血管発作、肺感染、急性呼吸不全、脳梗塞、頭蓋内出血、肺炎、敗血症性ショック及び胃穿孔各 1 例であり、うち、ステージ 2 の脳血管発作 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.3 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.4-3 : 0414 試験<20■年■月～20■年■月>)

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、BPDCN 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (0114 試験) 及び国内第 I / II 試験 (P1-02 試験) であると判断し、当該試験の結果を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、BPDCN 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、0114 試験のステージ 3 及び P1-02 試験において有効性の評価に用いた評価基準及び主要評価項目とされた CR+CRc 率について、以下のように説明している。

BPDCN の治療効果の判定基準は確立されておらず、BPDCN 患者を対象とした他の抗悪性腫瘍薬の臨床試験報告では、AML に用いる International Working Group 判定基準に準じた基準等が用いられている (Haematologica 2013; 98: 239-46)。しかしながら、BPDCN は骨髄の他、リンパ節や皮膚等にも病変を有することがあるため、AML の効果判定で用いる骨髄や末梢血についての評価のみでなく、リンパ節や皮膚病変等についても評価する必要があると考え、AML に用いる International Working Group 判定基準に加えて、悪性リンパ腫の治療効果判定基準基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) 及び mSWAT による皮膚評価 (J Clin Oncol 2011; 29: 2598-607) を参考に、評価基準を作成した。

また、0114 試験のステージ 3 及び P1-02 試験の対象とされた BPDCN は極めて予後不良な疾患である。海外診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (AML) (v.1. 2026)) では、HSCT の適応となる未治療の BPDCN 患者では、強力寛解導入療法により CR を達成した後に、OS の延長を期待して HSCT を施行することが推奨されている。また、HSCT の適応とならない患者においても、CR が得られることにより、病勢進行の遅延等が期待できると考える (Br J Dermatol 2010; 162: 74-9)。以上より、BPDCN 患者において、CR が得られることは臨床的に意義があると考える。

さらに、BPDCN において、臨床的に活動性とはみなされない又は重要ではない皮膚異常が残存することがあるため、有効性の評価項目として微小残存皮膚異常を有する点以外は CR と同じ基準である CRc を設定し、治験実施計画書改訂 9 版 (2017 年 2 月 8 日付け) において、ステージ 3 の未治療の BPDCN 患者における主要評価項目は、CR+CRi+CRc 率と設定した³⁵⁾。しかしながら、0114 試験のステージ 1 及び 2 の未治療の BPDCN 患者のデータを用いて、CR、CRi 及び CRc の各達成例における寛解持続期間を比較したところ、CRi 達成例では CR 達成例との同等性を示すには不十分であった一方、CRc 達成例と CR 達成例の寛解持続期間は類似しており³⁶⁾、CRc 達成例では CR 達成例と同様の臨床的有用性が期待されると判断した。

以上より、BPDCN 患者において、CR 又は CRc が得られることは臨床的に意義があると考えたことから、治験実施計画書改訂 10 版 (2018 年 3 月 27 日付け) において、0114 試験のステージ 3 の主要評価項目として CR+CRc 率を設定し、P1-02 試験の主要評価項目も同一の設定とした。

その上で、申請者は、0114 試験のステージ 3 及び P1-02 試験における、BPDCN 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

³⁵⁾ BPDCN の類似疾患である AML において、CR+CRi が寛解率として医療現場で用いられていることから、BPDCN 患者を対象としている 0114 試験においても、CR に加えて CRi を主要評価項目とし、さらに BPDCN 特有の CRc も加えることとした。

³⁶⁾ CR、CRc 又は CRi を達成した 14 例における寛解持続期間（日）は、CR 例で 44、75、92、124、297、340、470、605 及び 745、CRc 例で 112、180 及び 546、CRi 例で 40 及び 47 であった。

0114 試験のステージ 3において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による CR+CRc 率[95%CI] (%) は 53.8 [25.1, 80.8] (7/13 例) であり³⁷⁾、95%CI の下限値は事前に設定された閾値 (10%)²⁹⁾ を上回った (7.1.2.1 参照)。

また、P1-02 試験において、主要評価項目とされた未治療の BPDCN 患者における IRC 判定による CR+CRc 率 [90%CI] (%) は 57.1 [22.5, 87.1] (4/7 例) であり、90%CI の下限値は事前に設定された閾値 (10%)²⁴⁾ を上回った (7.1.1.1 参照)。なお、パート別の CR+CRc 率の結果は、表 23 のとおりであった。第 II 相パートでは CR 又は CRc を達成した患者は認められなかったものの、1 例は同意撤回により NE となった患者であり、もう 1 例は PR であった。

表 23 最良総合効果及び CR+CRc 率 (パート別)
(未治療の BPDCN 患者、IRC 判定、20■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	第 I 相パート 5 例	第 II 相パート 2 例
CR	3 (60.0)	0
CRc	1 (20.0)	0
CRi	0	0
PR	0	1 (50.0)
SD	0	0
PD	1 (20.0)	0
NE/NA	0	1 (50.0)
CR+CRc (CR+CRc 率 [90%CI*] (%))	4 (80.0 [34.3, 99.0])	0

* : Clopper-Pearson 法

CR+CRc 持続期間の中央値 [95%CI] (ヶ月) について、0114 試験のステージ 3 で NE [7.3, NE] 、 P1-02 試験の未治療の BPDCN 患者集団で NE [NE, NE]³⁸⁾ であった。

なお、0114 試験の全ステージにおいて、本薬が申請用法・用量 (12 µg/kg) で投与された BPDCN 患者における CR+CRc 率 [95%CI] (%) は未治療の BPDCN 患者で 56.9 [44.0, 69.2] (37/65 例) 、再発又は難治性の BPDCN 患者で 21.1 [6.1, 45.6] (4/19 例) であった。P1-02 試験における再発又は難治性の BPDCN 患者 (4 例) については、CR 又は CRc を達成した患者は認められなかったものの、CRi 及び PR が各 1 例に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目について、上記の申請者の説明に加えて、下記の点を考慮すると、0114 試験のステージ 3 及び P1-02 試験において有効性の評価に用いた評価基準 (表 20) に基づき、本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

³⁷⁾ 評価基準の一貫性を評価する目的で IRC による判定も実施され、2 名の独立評価委員が判定し、判定が異なる場合には協議を行い、IRC 判定を一つにまとめることが規定されていた。ステージ 3 における IRC 判定による CR+CRc 率 [95%CI] (%) は 30.8 [9.1, 61.4] (4/13 例) であった。治験責任医師判定と IRC 判定で差異があった 3 例についてはいずれも PR 又は CRi であり、このうち、2 例はいずれの独立判定委員も CR 又は CRc を達成したと判断した測定時点があったものの、別の評価時点での達成であり、協議の結果、CR 又は CRc は非達成と判定された。

³⁸⁾ P1-02 試験の未治療の BPDCN 患者では、データカットオフ時点でイベント (PR, SD 又は再発) が認められた患者がいなかったため、推定不能であったものの、CR 又は CRc を達成した患者 4 例のデータカットオフ時点における CR 又は CRc の持続期間 (ヶ月) は、それぞれ、4.43, 5.27, 7.80 及び 9.40 であった。

- BPDCN の患者のうち、末梢血、骨髓浸潤のみで発症する症例は 10~17% と報告されていること（血液内科 2020; 80: 718-23）等を踏まえると、AML の効果判定基準のみでは、BPDCN に対する本薬の有効性を適切に評価できないとの申請者の説明は理解可能であること
- BPDCN の疾患特性を踏まえると、主な有効性評価の対象となる病変として、骨髓及び末梢血、リンパ節並びに皮膚を対象としたこと、並びに各組織における評価方法として、それぞれ AML、悪性リンパ腫及び皮膚悪性リンパ腫の効果判定基準として推奨されている International Working Group 判定基準、悪性リンパ腫の治療効果判定基準及び修正重症度評価ツール (mSWAT) による皮膚評価を参考に評価基準を設定したことは理解可能であること

また、有効性の評価結果について、下記の点等から、BPDCN 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 0114 試験のステージ 3 及び P1-02 試験において主要評価項目とされた CR+CRc 率について、いずれも事前に設定された有効性の達成基準を満たし、かつ、両試験で認められた CR+CRc 率の結果には臨床的意義があると考えること
- P1-02 試験の主要解析対象集団は、第 I 相及び第 II 相パートの併合であり、第 II 相パートでは CR 又は CRc を達成した患者は認められなかったものの、当該試験の第 II 相パートで本薬が投与された未治療の BPDCN 患者においても本薬投与により一定の有効性が示唆され³⁹⁾、かつ本薬が投与された 4 例（未治療の BPDCN 患者 2 例、再発又は難治性の BPDCN 患者 2 例）においても一定期間投与が継続できていること

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、CLS、infusion reaction・過敏症、骨髄抑制、肝機能障害、TLS 及び腎機能障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、成人の BPDCN 患者に対しては本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、0114 試験及び P1-02 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

0114 試験及び P1-02 試験における安全性の概要は、表 24 のとおりであった。

³⁹⁾ P1-02 試験の第 II 相パートで本薬が投与され、かつ有効性の評価が実施された未治療の BPDCN 患者は 1 例であった。皮膚病変の評価において PR と判定されたため、最良総合評価は PR であったものの、骨髄穿刺及び CT による評価においては CR と判定されていた。

表 24 安全性の概要 (0114 試験及び P1-02 試験)

	例数 (%)	
	0114 試験 BPDCN 患者 89 例	P1-02 試験 11 例
全有害事象	89 (100)	11 (100)
Grade 3 以上の有害事象	75 (84.3)	11 (100)
死亡に至った有害事象	9 (10.1)	0
重篤な有害事象	47 (52.8)	7 (63.6)
投与中止に至った有害事象	6 (6.7)	0
休薬に至った有害事象	61 (68.5)	10 (90.9)
減量に至った有害事象	2 (2.2)	0

0114 試験及び P1-02 試験において、一定以上の発現が認められた有害事象は、表 25 のとおりであった。

表 25 有害事象の発現状況（0114 試験及び P1-02 試験）

PT* ¹	例数 (%)	
	0114 試験 BPDCN 患者	
	89 例	11 例
全有害事象* ²	89 (100)	11 (100)
ALT 増加	57 (64.0)	9 (81.8)
AST 増加	53 (59.6)	8 (72.7)
低アルブミン血症	45 (50.6)	6 (54.5)
発熱	39 (43.8)	5 (45.5)
疲労	39 (43.8)	0
血小板減少症	38 (42.7)	2 (18.2)
恶心	37 (41.6)	5 (45.5)
末梢性浮腫	37 (41.6)	0
貧血	21 (23.6)	5 (45.5)
CLS	19 (21.3)	6 (54.5)
低カリウム血症	18 (20.2)	6 (54.5)
好中球数減少	0	5 (45.5)
血小板数減少	0	5 (45.5)
Grade 3 以上の有害事象* ³		
血小板減少症	29 (32.6)	2 (18.2)
ALT 増加	28 (31.5)	6 (54.5)
AST 増加	27 (30.3)	7 (63.6)
好中球数減少	0	5 (45.5)
血小板数減少	0	4 (36.4)
死亡に至った有害事象* ⁴		
CLS	3 (3.4)	0
心筋梗塞	2 (2.2)	0
本薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象		
CLS	3 (3.4)	0
心筋梗塞	1 (1.1)	0
重篤な有害事象* ⁵		
CLS	11 (12.4)	4 (36.4)
本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象		
CLS	11 (12.4)	4 (36.4)
投与中止に至った有害事象* ⁴		
CLS	2 (2.2)	0
休薬に至った有害事象* ⁵		
体重増加	24 (27.0)	0
AST 増加	17 (19.1)	6 (54.5)
ALT 増加	15 (16.9)	5 (45.5)
低アルブミン血症	14 (15.7)	6 (54.5)
発熱	9 (10.1)	2 (18.2)
CLS	7 (7.9)	6 (54.5)

*1 : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : いずれかの試験において 40% 以上に認められた事象、*3 : いずれかの試験において 30% 以上に認められた事象、*4 : いずれかの試験において複数例に認められた事象、*5 : いずれかの試験において 10% 以上に認められた事象、なお、複数例に認められた減量に至った有害事象は認められなかった

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者（0114 試験の BPDCN 患者の 12 µg/kg 投与集団）と比較して、日本人患者（P1-02 試験）で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 26 のとおりであった。

表 26 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上高かった有害事象 (P1-02 試験、0114 試験)

PT* ¹	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 86 例
全 Grade の有害事象*²		
CLS	6 (54.5)	18 (20.9)
低カリウム血症	6 (54.5)	18 (20.9)
貧血	5 (45.5)	20 (23.3)
好中球数減少	5 (45.5)	0
血小板数減少	5 (45.5)	0
高尿酸血症	4 (36.4)	9 (10.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (27.3)	6 (7.0)
Grade 3 以上の有害事象*²		
AST 増加	7 (63.6)	26 (30.2)
ALT 増加	6 (54.5)	27 (31.4)
好中球数減少	5 (45.5)	0
血小板数減少	4 (36.4)	0
低カリウム血症	3 (27.3)	4 (4.7)
重篤な有害事象*³		
CLS	4 (36.4)	10 (11.6)
休薬に至った有害事象*³		
AST 増加	6 (54.5)	17 (19.8)
低アルブミン血症	6 (54.5)	14 (16.3)
CLS	6 (54.5)	7 (8.1)
ALT 增加	5 (45.5)	15 (17.4)

*1 : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : 発現割合が 20%以上高かった事象、*3 : 発現割合が 10%以上高かった事象

上記の結果より、好中球数減少及び血小板数減少は、全 Grade の有害事象において外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が 40%以上高く、Grade 3 以上の有害事象においても 30%以上高かった。当該事象の発現割合に集団間で差異が認められた要因について、0114 試験においてベースライン時に正常値であったものの、本薬投与後に①好中球数及び②血小板数が異常値となった患者の割合はそれぞれ① 41.5% (17/41 例) 及び② 84.4% (27/32 例) であったことを踏まえると、実際には、外国人患者においても日本人患者と同様に、好中球数及び血小板数の減少が認められていた可能性が考えられる。

また、CLS について、全 Grade の有害事象及び重篤な有害事象において外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が高かったものの、0114 試験では CLS で特徴的に認められる体重増加 (36.0% (31/86 例))、末梢性浮腫 (39.5% (34/86 例))、低血圧 (24.4% (21/86 例)) の発現が一定数認められた一方で、P1-02 試験ではいずれの事象も発現が認められなかつたことを考慮すると、外国人集団ではこれらの有害事象を発現した患者の中に CLS の潜在患者がいた可能性が考えられる。したがって、CLS の発現状況に明確な国内外差は認められていないと考える。

なお、外国人集団と比較して、日本人集団で発現割合が高かつた死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかつた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0114 試験及び P1-02 試験において認められた有害事象については、本薬投与時に発現する可能性がある。また、本薬の安全性の国内外差について、検討された日本人症例数は限られていることから明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かつた有害事象については本薬投与時に注意する必要がある。

したがって、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、0114 試験及び P1-02 試験の安全性の結果を基に、当該試験において発現割合が高かった有害事象 (CLS、infusion reaction・過敏症、骨髄抑制、肝機能障害、感染症、中枢神経障害) 、Grade 3 以上の有害事象 (骨髄抑制、肝機能障害) 、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象 (CLS) に加え、本薬の海外の添付文書で注意喚起されている事象 (CLS、過敏症、骨髄抑制、肝機能障害、TLS、中枢神経障害) 及び非臨床で認められた事象 (中枢神経障害、腎機能障害) に着目して検討を行った。

7.R.3.2 CLS

申請者は、本薬投与による CLS について、以下のように説明している。

CLS に関する有害事象として、MedDRA PT の「毛細血管漏出症候群」、「低アルブミン血症」、「血中アルブミン減少」及び「蛋白尿」を集計した。

なお、本項以降の記載においては特に記載のない限り、0114 試験は BPDCN 患者の 12 µg/kg 投与集団の結果を示す。

① CLS の発現状況

0114 試験及び P1-02 試験における CLS の発現状況は表 27 及び表 28 のとおりであった。

表 27 CLS の発現状況 (0114 試験、P1-02 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	11 例	全 Grade	Grade 3 以上
CLS ^{*2}	47 (54.7)	6 (7.0)	9 (81.8)	2 (18.2)
低アルブミン血症	42 (48.8)	1 (1.2)	6 (54.5)	0
CLS	18 (20.9)	6 (7.0)	6 (54.5)	2 (18.2)
蛋白尿	4 (4.7)	0	0	0

*1 : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 28 重篤なCLS等の発現状況(0114試験、P1-02試験)

PT ^{*1}	例数(%)	
	0114 試験	
	86 例	P1-02 試験 11 例
死亡に至ったCLS ^{*2}	2 (2.3)	0
CLS	2 (2.3)	0
本薬との因果関係が否定できない死亡に至ったCLS ^{*2}	2 (2.3)	0
CLS	2 (2.3)	0
重篤なCLS ^{*2}	10 (11.6)	4 (36.4)
CLS	10 (11.6)	4 (36.4)
本薬との因果関係が否定できない重篤なCLS ^{*2}	10 (11.6)	4 (36.4)
CLS	10 (11.6)	4 (36.4)
投与中止に至ったCLS ^{*2}	3 (3.5)	0
CLS	2 (2.3)	0
低アルブミン血症	1 (1.2)	0
休薬に至ったCLS ^{*2}	21 (24.4)	9 (81.8)
低アルブミン血症	14 (16.3)	6 (54.5)
CLS	7 (8.1)	6 (54.5)

*1: 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1、*2: 集計対象とされた事象の合計

0114 試験及び P1-02 試験において、重篤又は Grade 3 以上のCLS を発現した患者の詳細は、表 29 のとおりであった。

表 29 重篤又は Grade 3 以上のCLS を発現した患者一覧(0114 試験、P1-02 試験)

試験	ステージ ・パート	年齢	性別	事象	Grade	重篤性	因果 関係	発現 日 ^{*1}	持続期間 (日)	血清アルブ ミン値 ^{*2}	投与 変更	転帰
0114	4	1	男	CLS	4	重篤	あり	1/8	9	3.1	休薬	回復
		2	男	CLS	2	重篤	あり	1/4	19	3.4	休薬	回復
		3	女	CLS	5	重篤	あり	1/4	— ^{*3}	3.1	なし	死亡
		7	女	CLS	5	重篤	あり	1/8	— ^{*4}	2.8	中止	死亡
		7	女	低アルブミン血症	3	非重篤	あり	1/8	— ^{*4}	2.8	なし	未回復
		7	男	CLS	2	重篤	あり	1/3	7	4.1	休薬	回復
		7	男	CLS	4	重篤	あり	1/5	— ^{*5}	3.7	中止	未回復
		6	男	CLS	3	重篤	あり	1/12		3.0	休薬	回復
		5	女	CLS	2	重篤	あり	1/6		3.6	なし	回復
		7	男	CLS	3	非重篤	あり	1/10	69	3.3	なし	回復
P1-02	I	7	男	CLS	2	重篤	あり	1/8		2.7	なし	回復 ^{*6}
		7	男	CLS	2	重篤	あり	1/3	13	3.5	休薬	回復
		6	女	CLS	3	重篤	あり	2/2	21	3.6	休薬	回復
		5	男	CLS	2	重篤	あり	1/3	15	3.4	休薬	回復
		7	男	CLS	2	重篤	あり	2/1 ^{*7}	16	3.9	休薬	回復
		7	男	CLS	4	重篤	あり	2/6 ^{*8}	30	3.6	休薬	回復
		7	男	CLS	3	重篤	あり	3/1 ^{*9}	10	4.2	休薬	回復

*1: CLS を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期(日目)、*2: CLS 発現時の血清アルブミン値(g/dL)、*3: 第7日目にCLSにより死亡した(死亡時にCLSは未回復であった)、*4: 第9日目にCLSにより死亡した(死亡時にCLSは未回復であった)、*5: 第6日目に心筋梗塞により死亡した(死亡時にCLSは未回復であった)、*6: 後遺症を伴った回復、*7: 第31日目、*8: 第30日目、*9: 第67日目

0114 試験及び P1-02 試験で、CLS に関連した事象を発現した患者における本薬投与から初回のCLS 発現までの期間の中央値(範囲)は、0114 試験において 4 (−1~22) 日⁴⁰⁾、P1-02 試験において 4 (1~30) 日であった。

⁴⁰⁾ 本薬投与前に発現した低アルブミン血症 1 例を含む。

また、0114 試験の BPDCN 患者の 7 µg/kg 投与集団において、死亡に至った CLS は 1 例 (33.3% : CLS) ⁴¹⁾ に認められ、本薬との因果関係が否定されなかつた。重篤な CLS は 1 例 (33.3% : CLS) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかつた。0114 試験の AML 患者集団において、死亡に至った CLS は 1 例 (2.0% : CLS) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかつた。重篤な CLS は 8 例 (16.3% : CLS 8 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかつた。

② CLS に対する管理方法について

0114 試験のステージ 1 において、CLS による死亡例 ⁴¹⁾ が認められたことから、選択基準、並びに、CLS 発現時の処置及び発現後の再開時の投与方法について治験実施計画書が改訂され⁴²⁾、最終的に治験実施計画書改訂 12 版 (2019 年 1 月 17 日付け) において、表 30 に示す CLS 管理ガイダンスが設定された。また、当該 CLS 管理ガイダンスの内容が P1-02 試験の休薬・減量基準に含められた。

表 30 0114 試験の CLS 管理ガイダンス

時期	CLS の徵候/症状	推奨処置	本薬の管理
第 1 サイクルの 本薬初回投与前	血清アルブミン 3.2 g/dL 未満	血清アルブミンが 3.2 g/dL 以上の場合、本薬を投与する	
投与中	血清アルブミン 3.5 g/dL 未満 血清アルブミンが当 該サイクルの投与開 始前のアルブミン値 から 0.5 g/dL 以上減 少	血清アルブミンが 3.5 g/dL 以上になり、かつ当該サイクルの投与開始前の測定値より 0.5 g/dL 以上減少しなくなるまで、25 g のアルブミンを 12 時間ごとに（又は臨床的に必要であれば、より頻回に）静脈内投与する	関連する CLS の徵候/症 状がなくなるまで、本薬 を休薬する。 すべての CLS の徵候/症 状が消失し、治療が必 要な血行動態不安定を伴 わない場合、同サイクル 内で本薬の投与を再開 できる。
	投与前の体重が前日 より 1.5 kg 以上増加	体重増加が改善するまで（すなわち、前日の体重より 1.5 kg 以上増加しなくなるまで）、25 g のアルブミンを静脈内投与し（12 時間ごと又は臨床的に必要であれば、より頻回に）、臨床上必要に応じて、体液状態を管理する（一般に、低血圧の場合は静脈内輸液及び昇圧薬を投与し、正常血圧又は高血圧の場合は利尿薬を投与する）	すべての CLS の徵候/症 状が消失し、治療が必 要な血行動態不安定を伴 わない場合、同サイクル 内で本薬の投与を再開 できる。
	浮腫、体液過剰及び/ 又は低血圧	血清アルブミンが 3.5 g/dL 以上になるまで、25 g のアルブミンを静脈内投与する（12 時間ごと、又は臨床的に必要であれば、より頻回に） CLS の徵候/症状が消失するまで、又は臨床上必要に応じて、メチルプレドニゾロン（又は同等の薬剤）を 1 日 1 mg/kg 投与する CLS の徵候/症状が消失するまで、又は臨床上必要に応じて、輸液及び/又は利尿剤、その他の血圧管理を含む、体液状態及び低血圧の積極的な管理をする	CLS の徵候/症状が消失 しない場合、又は治療が 必要な血行動態不安定 が認められた場合、当該 サイクルで本薬の投与 を再開しない。すべての CLS の徵候/症状が回復 し、血行動態が安定した 場合、次サイクルから本 薬の投与を再開できる

③ 入院管理について

0114 試験において、第 1 サイクルは、本薬の初回投与開始時から最終投与後 24 時間までは入院管理下での観察を行う旨が設定されていた。また、P1-02 試験において、本薬の初回投与開始時から第 1 サ

⁴¹⁾ 81 歳男性、第 9 日目に CLS と診断され、第 19 日目に CLS のために死亡した。本薬との因果関係が否定されなかつた。

⁴²⁾ 治験実施計画書改訂 6 版 (2014 年 12 月 1 日付け) において、組入れ基準が、左室駆出率 40% 以上から、施設基準値の下限以上に変更された。また、投与直前の体重が前日から 1.5 kg 以上増加している場合には本薬を休薬する旨が新たに設定されるとともに、CLS に関する症状が発現している日の投与再開は不可と設定された。治験実施計画書改訂 7 版 (2015 年 8 月 11 日付け) においては、組入れ基準の血清アルブミン値が 3.0 g/dL 以上から、3.2 g/dL 以上に変更された。

イクル終了時までに加えて、第2サイクル以降も、各サイクルの初回投与から最終投与後24時間までは入院管理下での観察が行われた。

申請者は、上記の内容等を踏まえ、CLSの管理について、以下のように説明している。

0114試験において、CLSに対する新たな対策の実施により、重症度の高いCLSの発現割合の低下が認められ⁴³⁾、P1-02試験においても0114試験で設定されたCLS管理ガイダンス等の安全対策を講じて臨床試験を実施した結果、本薬は忍容可能であったことから、臨床試験におけるCLSの管理方法は適切であったと考える。したがって、臨床試験に準じたCLSの管理方法等の内容について、添付文書、資材等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると考える。

また、本薬投与に際しての入院管理については、下記の点を踏まえると、添付文書において、少なくとも0114試験及びP1-02試験のいずれにおいても入院管理が規定されていた期間（第1サイクルの本薬の初回投与から最終投与後24時間）は入院管理下で患者の状態を十分に観察することを注意喚起する。

- CLSの主な症状である低アルブミン血症等は自覚症状が乏しいため、患者自身では発見が難しく、また早期に適切な処置を行わないと致死的な転帰に陥る可能性があること
- 0114試験及びP1-02試験ともにCLSは第1及び2サイクルに認められたものの、0114試験で認められた重篤なCLSの発現時期はいずれも第1サイクルであり（表29参照）、P1-02試験では第1サイクルの本薬の5日間投与を完遂できた患者では第2サイクル以降に重篤なCLSは認められなかったこと。なお、P1-02試験では第2サイクルで重篤なCLSを発現した患者（表29参照）は、いずれも休薬により第1サイクルの本薬の5日間投与を完遂できなかつた患者であった。

なお、第1サイクルで休薬により本薬の投与日数が短くなった場合等は、第2サイクル以降もCLSが発現するおそれがあると考えることから、第2サイクル以降も、患者の状態に応じて入院管理の必要性を検討する旨を、資材等において医療現場に情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与によりCLSの発現が高頻度に認められており、死亡を含む重篤なCLSも認められていることから、本薬投与時にはCLSの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるCLSの発現状況に加え、0114試験及びP1-02試験における血清アルブミン値に係る選択基準及びCLS発現時の具体的な管理方法を、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要がある旨を、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬投与に際しての入院管理については、申請者の説明を概ね了承した。ただし、第2サイクル以降も、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて入院管理の必要性を検討する旨については資材での情報提供のみならず、添付文書において注意喚起することが適切と考える。

なお、本薬投与開始時の血清アルブミン値について、3.2g/dL未満の場合には、本薬の投与を開始しない旨の規定については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項等で適切に注意喚起する必要があると判断した（7.R.5参照）。

⁴³⁾ 治験実施計画書改訂6版の①改訂前及び②改訂後に組み入れられた患者のGrade3以上のCLSの発現割合は、それぞれ①17%（1/6例）及び②8%（10/132例）、死亡に至ったCLSの発現割合は、それぞれ①17%（1/6例）及び②2%（3/132例）であった。

7.R.3.3 infusion reaction 及び過敏症

申請者は、本薬投与による infusion reaction 及び過敏症について、以下のように説明している。

① infusion reaction の発現状況

infusion reaction に関する有害事象として、本薬の投与後 24 時間以内に発現した MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応（広域）」に該当する PT 及び 11 の MedDRA PT⁴⁴⁾ を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における infusion reaction の発現状況は表 31 及び表 32 のとおりであった。なお、死亡、投与中止又は減量に至った infusion reaction は認められなかった。

表 31 いざれかの試験で複数例に認められた infusion reaction の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	9 (10.5)	1 (1.2)	7 (63.6)	2 (18.2)
悪寒	5 (5.8)	0	1 (9.1)	0
発熱	2 (2.3)	0	4 (36.4)	1 (9.1)
注入に伴う反応	2 (2.3)	1 (1.2)	0	0
潮紅	2 (2.3)	0	1 (9.1)	0
低血圧	2 (2.3)	0	0	0
倦怠感	0	0	2 (18.2)	1 (9.1)
発疹	0	0	2 (18.2)	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

表 32 重篤な infusion reaction 等の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)	
	0114 試験	P1-02 試験
	86 例	11 例
重篤な infusion reaction	1 (1.2)	0
注入に伴う反応	1 (1.2)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction	1 (1.2)	0
注入に伴う反応	1 (1.2)	0
休薬に至った infusion reaction	2 (2.3)	2 (18.2)
注入に伴う反応	1 (1.2)	0
胸部不快感	1 (1.2)	0
発熱	0	2 (18.2)

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

② 過敏症の発現状況

過敏症に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「過敏症（広域）」に該当する PT を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における過敏症の発現状況は表 33 及び表 34 のとおりであった。なお、投与中止に至った過敏症及び減量に至った過敏症は認められなかった。

⁴⁴⁾ 「発熱」、「悪寒」、「恶心」、「嘔吐」、「倦怠感」、「疲労」、「低酸素症」、「末梢性浮腫」、「限局性浮腫」、「注入に伴う反応」、「ほてり」

表 33 いざれかの試験で複数例に認められた過敏症の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade
過敏症	38 (44.2)	5 (5.8)	5 (45.5)	0
そう痒症	10 (11.6)	0	0	0
発疹	9 (10.5)	0	2 (18.2)	0
斑状丘疹状皮疹	7 (8.1)	1 (1.2)	0	0
口内炎	5 (5.8)	0	0	0
サイトカイン放出症候群	4 (4.7)	1 (1.2)	0	0
潮紅	3 (3.5)	0	1 (9.1)	0
紅斑	3 (3.5)	0	0	0
顔面腫脹	3 (3.5)	0	0	0
呼吸不全	2 (2.3)	2 (2.3)	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (2.3)	0	0	0
喘鳴	2 (2.3)	0	0	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

表 34 重篤な過敏症等の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)	
	0114 試験	
	86 例	11 例
死亡に至った過敏症	1 (1.2) *2	0
呼吸不全	1 (1.2) *2	0
重篤な過敏症	3 (3.5)	0
サイトカイン放出症候群	1 (1.2)	0
呼吸不全	1 (1.2)	0
血管浮腫	1 (1.2)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症	2 (2.3)	0
サイトカイン放出症候群	1 (1.2)	0
血管浮腫	1 (1.2)	0
休薬に至った過敏症	3 (3.5)	0
呼吸不全	1 (1.2)	0
血管浮腫	1 (1.2)	0
発疹	1 (1.2)	0

*1 : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : 病勢進行に伴う肺疾患による呼吸不全と判断され、本薬との因果関係は否定された

③ 前投与について

0114 試験及び P1-02 試験のいずれにおいても、infusion reaction 及び過敏症の予防目的で、本薬投与の約 60 分前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤、及び副腎皮質ホルモン剤を投与する旨が設定された。

申請者は、上記の内容等を踏まえ、infusion reaction 及び過敏症の管理について、以下のように説明している。

臨床試験において、infusion reaction 及び過敏症に対する前投与を行うことで、本薬は忍容可能であったことから、当該試験に準じた前投与について、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。また、本薬投与中の定期的なバイタルサインのモニタリングの実施等、患者の状態を十分に観察することを注意喚起する。なお、infusion reaction と過敏症とは発現機序が異なるものの、両事象ともに

発熱、発疹、呼吸困難等が主な事象であり、両事象の判別が困難であることを踏まえ、infusion reaction 及び過敏症を合わせて注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、infusion reaction 及び過敏症の予防的措置として副腎皮質ホルモン剤等の前投与が実施された上で、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction 及び過敏症が発現していることを考慮すると、本薬投与時には infusion reaction 及び過敏症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction 及び過敏症の発現状況及び前投与について医療現場に適切に情報提供とともに、本薬投与時には定期的にバイタルサインサインのモニタリング等を実施し、異常が認められた際には適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、臨床試験においては解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤、及び副腎皮質ホルモン剤の前投与が行われ、本薬投与による infusion reaction 及び過敏症は忍容可能であったと考えることから、臨床試験で設定された、解熱鎮痛剤等の前投与については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項等で適切に注意喚起する必要があると判断した（7.R.5 参照）。

7.R.3.4 骨髓抑制

申請者は、本薬投与による骨髓抑制について、以下のように説明している。

骨髓抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する PT のうち、PT 「好中球減少性敗血症」及び「好中球減少性感染」を除く PT を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における骨髓抑制の発現状況は表 35 及び表 36 のとおりであった。なお、死亡に至った骨髓抑制、投与中止に至った骨髓抑制及び減量に至った骨髓抑制は認められなかった。

表 35 いずれかの試験で発現割合が 10%以上の骨髓抑制の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髓抑制	51 (59.3)	40 (46.5)	9 (81.8)	9 (81.8)
血小板減少症	36 (41.9)	27 (31.4)	2 (18.2)	2 (18.2)
貧血	20 (23.3)	10 (11.6)	5 (45.5)	3 (27.3)
好中球減少症	15 (17.4)	11 (12.8)	2 (18.2)	2 (18.2)
白血球減少症	11 (12.8)	9 (10.5)	0	0
発熱性好中球減少症	10 (11.6)	7 (8.1)	1 (9.1)	0
好中球数減少	0	0	5 (45.5)	5 (45.5)
血小板数減少	0	0	5 (45.5)	4 (36.4)

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

表 36 重篤な骨髓抑制等の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)	
	0114 試験	P1-02 試験
重篤な骨髓抑制	86 例	11 例
発熱性好中球減少症	3 (3.5)	0
血小板減少症	2 (2.3)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髓抑制	1 (1.2)	0
発熱性好中球減少症	2 (2.3)	0
血小板減少症	1 (1.2)	0
休薬に至った骨髓抑制	2 (2.3)	1 (9.1)
発熱性好中球減少症	2 (2.3)	0
好中球数減少	0	1 (9.1)

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髓抑制が認められていること、Grade 3 以上の骨髓抑制の発現割合が高かったことを考慮すると、本薬投与時には骨髓抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髓抑制の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には、適切な処置が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域）」に該当する PT を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における肝機能障害の発現状況は表 37 及び表 38 のとおりであった。なお、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

表 37 いざれかの試験で複数例に認められた肝機能障害の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	全 Grade	11 例	全 Grade
肝機能障害	68 (79.1)	36 (41.9)	11 (100)	8 (72.7)
ALT 増加	55 (64.0)	27 (31.4)	9 (81.8)	6 (54.5)
AST 增加	50 (58.1)	26 (30.2)	8 (72.7)	7 (63.6)
低アルブミン血症	42 (48.8)	1 (1.2)	6 (54.5)	0
高ビリルビン血症	7 (8.1)	1 (1.2)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (8.1)	0	1 (9.1)	0
国際標準比増加	7 (8.1)	0	0	0
トランスマミナーゼ上昇	5 (5.8)	2 (2.3)	0	0
肝機能検査値上昇	4 (4.7)	3 (3.5)	0	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

表 38 重篤な肝機能障害等の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)	
	0114 試験	P1-02 試験
重篤な肝機能障害	86 例 3 (3.5)	11 例 1 (9.1)
AST 増加	2 (2.3)	0
ALT 増加	1 (1.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.2)	0
肝機能異常	0	1 (9.1)
本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害	3 (3.5)	1 (9.1)
AST 増加	2 (2.3)	0
ALT 増加	1 (1.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.2)	0
肝機能異常	0	1 (9.1)
投与中止に至った肝機能障害	3 (3.5)	0
AST 増加	1 (1.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.2)	0
低アルブミン血症	1 (1.2)	0
休薬に至った肝機能障害	32 (37.2)	9 (81.8)
AST 増加	17 (19.8)	6 (54.5)
ALT 増加	15 (17.4)	5 (45.5)
低アルブミン血症	14 (16.3)	6 (54.5)
肝機能検査値上昇	3 (3.5)	0
肝機能異常	0	1 (9.1)
減量に至った肝機能障害	1 (1.2)	0
AST 增加	1 (1.2)	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

また、0114 試験及び P1-02 試験において、重篤な肝機能障害が認められた患者の詳細は、表 39 のとおりであった。

表 39 重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験	ステージ・パート	年齢	性別	PT	Grade	因果関係	発現時期 ^{*1}	持続期間(日)	投与変更	転帰
0114	1	7■	男	AST 増加	3	あり	1/8	3	なし	回復
				ALT 増加	3	あり	1/8	3	なし	回復
	2	7■	男	AST 増加	3	あり	1/5	9	休薬	回復
	4	7■	男	トランスアミナーゼ上昇	4	あり	1/4	21	中止	回復 ^{*2}
P1-02	I	3■	男	ALT 増加 ^{*3}	3	あり	1/9	57	休薬	回復
				肝機能異常	4	あり	2/5	40	休薬	回復

*1：肝機能障害を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）、*2：後遺症を伴った回復、*3：非重篤な ALT 増加

0114 試験のすべての患者において、Hy's law (Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義) に基づく薬物性肝障害を発症した患者は、2 例に認められた。1 例は 3■ 歳男性の BPDCN 患者、第 1 サイクル 1~5 日目に本薬 12 µg/kg を投与され、15 日目に ALT 174 U/L、AST 55 U/L、総ビリルビン値 25.7 µmol/L となったが、第 2 サイクル 1 日目には、いずれも正常化し、本薬の投与は継続された。もう 1 例は、8■ 歳男性の BPDCN 患者、第 1 サイクル 1~5 日目に本薬 7 µg/kg を投与され、15 日目に CLS 合併下で、ALT 492 U/L、AST 127 U/L、総ビリルビン値 123.1 µmol/L となり、19 日目に CLS のため死亡した。

P1-02 試験、0214 試験、0314 試験及び 0414 試験において、Hy's law に基づく薬物性肝障害を発症した患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0114 試験及び P1-02 試験において、Grade 3 以上の肝機能障害が高頻度で認められ、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に肝機能検査等を実施し、異常が認められた場合には本薬の休薬、投与中止等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 TLS

申請者は、本薬投与による TLS について、以下のように説明している。

TLS に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「腫瘍崩壊症候群（狭域）」に該当する PT を集計した。

TLS は、0114 試験において 10 例（11.6% : TLS 10 例、いずれも Grade 3 以上）、P1-02 試験において 2 例（18.2% : TLS 2 例、いずれも Grade 3 以上）に認められた。重篤な TLS は、0114 試験において 2 例（2.3% : TLS 2 例）、P1-02 試験において 1 例（9.1% : TLS）に認められ、うち 0114 試験の 1 例及び P1-02 試験の 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った TLS は、0114 試験において 3 例（3.5% : TLS 3 例）に認められ、P1-02 試験では認められなかった。なお、死亡に至った TLS、投与中止に至った TLS 及び減量に至った TLS は認められなかった。

機構は、0114 試験及び P1-02 試験における TLS の予防的措置の実施状況等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

0114 試験及び P1-02 試験において、TLS に対する予防的措置及び発現時の対処に関する規定は設定されなかったが、治験担当医師の判断で、TLS に対する予防的措置（アロプリノール又はフェブキソスタットの前投与や補液等）が実施された。

0114 試験及び P1-02 試験で、それぞれ 35/86 例（40.7%）及び 5/11 例（45.5%）で予防的措置が実施された。TLS は、①予防的措置が実施された患者及び②予防措置が実施されなかった患者で、0114 試験ではそれぞれ①6/35 例（17.1%）及び②4/51 例（7.8%）、P1-02 試験ではそれぞれ①1/5 例（20.0%）及び②1/6 例（16.7%）で認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS が複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における TLS の発現状況及び予防的処置の実施状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査等を実施し、異常が認められた際には適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」に該当する PT を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における腎機能障害の発現状況は表 40 及び表 41 のとおりであった。なお、投与中止に至った腎機能障害及び減量に至った腎機能障害は認められなかった。

表 40 腎機能障害の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade
腎機能障害	21 (24.4)	4 (4.7)	3 (27.3)	1 (9.1)
血中クレアチニン増加	11 (12.8)	1 (1.2)	2 (18.2)	0
急性腎障害	8 (9.3)	4 (4.7)	1 (9.1)	1 (9.1)
蛋白尿	4 (4.7)	0	0	0
腎不全	2 (2.3)	0	0	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

表 41 重篤な腎機能障害等の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)	
	0114 試験	P1-02 試験
	86 例	11 例
死亡に至った腎機能障害	1 (1.2)	0
急性腎障害	1 (1.2)	0
重篤な腎機能障害	2 (2.3)	1 (9.1)
急性腎障害	2 (2.3)	1 (9.1)
本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害	0	1 (9.1)
急性腎障害	0	1 (9.1)
休薬に至った腎機能障害	1 (1.2)	1 (9.1)
腎不全	1 (1.2)	0
急性腎障害	0	1 (9.1)

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

0314 試験において、死亡に至った腎機能障害は 1 例（1.2%：急性腎障害）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な腎機能障害は 3 例（3.7%：急性腎障害 3 例）に認められ、うち、急性腎障害 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

0114 試験の BPDCN 患者の 7 µg/kg 投与集団及び AML 患者集団、0214 試験、並びに 0414 試験において、死亡に至った腎機能障害及び重篤な腎機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害の発現は限られていることを踏まえると、臨床試験における当該事象の発現状況に関して、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと考える。しかしながら、死亡を含む重篤な腎機能障害が認められていることに加え、非臨床試験においても腎臓（尿細管変性・壊死・硝子滴増加）における所見が認められていることから（5.2 参照）、腎機能障害については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 その他

① 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における感染症の発現状況は表 42 及び表 43 のとおりであった。なお、投与中止に至った感染症及び減量に至った感染症は認められなかった。

表 42 いずれかの試験で複数例に認められた感染症の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	11 例	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	33 (38.4)	8 (9.3)	2 (18.2)	1 (9.1)
肺炎	5 (5.8)	4 (4.7)	0	0
尿路感染	5 (5.8)	0	1 (9.1)	0
蜂巣炎	5 (5.8)	0	0	0
敗血症	4 (4.7)	3 (3.5)	0	0
口腔カンジダ症	4 (4.7)	0	0	0
憩室炎	2 (2.3)	0	0	0
毛包炎	2 (2.3)	0	0	0
爪真菌症	2 (2.3)	0	0	0
足部白癬	2 (2.3)	0	0	0
上気道感染	2 (2.3)	0	0	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

表 43 重篤な感染症等の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)	
	0114 試験	P1-02 試験
	86 例	11 例
死亡に至った感染症	1 (1.2)	0
肺感染	1 (1.2)	0
重篤な感染症	7 (8.1)	2 (18.2)
敗血症	3 (3.5)	0
大腸菌性敗血症	1 (1.2)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)	0
肺炎	1 (1.2)	0
扁桃炎	1 (1.2)	0
肺感染	1 (1.2)	0
尿路感染	0	1 (9.1)
医療機器関連感染	0	1 (9.1)
本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症	0	1 (9.1)
尿路感染	0	1 (9.1)
休薬に至った感染症	1 (1.2)	0
敗血症	1 (1.2)	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

② 中枢神経障害

申請者は、本薬投与による中枢神経障害について、以下のように説明している。

中枢神経障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「神経系障害」に該当する PT のうち、HLGT 「末梢性ニューロパチー」に該当する PT を除く PT を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における中枢神経障害の発現状況は表 44 及び表 45 のとおりであった。なお、投与中止に至った中枢神経障害は認められなかった。

表 44 いずれかの試験で複数例に認められた中枢神経障害の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	Grade 3 以上	11 例	Grade 3 以上
中枢神経障害	47 (54.7)	5 (5.8)	2 (18.2)	0
頭痛	22 (25.6)	0	1 (9.1)	0
浮動性めまい	16 (18.6)	0	0	0
失神寸前の状態	4 (4.7)	2 (2.3)	0	0
錯覚	4 (4.7)	0	0	0
構語障害	3 (3.5)	0	0	0
下肢静止不能症候群	3 (3.5)	0	0	0
頭蓋内出血	2 (2.3)	2 (2.3)	0	0
感覚鈍麻	2 (2.3)	0	0	0
神経痛	2 (2.3)	0	0	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

表 45 重篤な中枢神経障害等の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)	
	0114 試験	
	86 例	11 例
死亡に至った中枢神経障害	1 (1.2)	0
頭蓋内出血	1 (1.2)	0
重篤な中枢神経障害	4 (4.7)	0
頭蓋内出血	2 (2.3)	0
顔面麻痺	1 (1.2)	0
代謝性脳症	1 (1.2)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害	2 (2.3)	0
顔面麻痺	1 (1.2)	0
代謝性脳症	1 (1.2)	0
休薬に至った中枢神経障害	1 (1.2)	0
失神寸前の状態	1 (1.2)	0
減量に至った中枢神経障害	1 (1.2)	0
多発性硬化症再発	1 (1.2)	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

また、0114 試験において、重篤な中枢神経障害が認められた患者の詳細は、表 46 のとおりであった。

表 46 重篤な中枢神経障害を発現した患者一覧

試験	ステージ・パート	年齢	性別	PT	Grade	因果関係	発現時期 ^{*1}	持続期間(日)	投与変更	転帰
0114	2	7	男	代謝性脳症	3	あり	1/7	37	なし	回復 ^{*2}
	3	6	男	顔面麻痺	2	あり	2/18	16	なし	回復
	4	5	男	頭蓋内出血	5	なし	2/12	— ^{*3}	なし	死亡
	4	6	女	頭蓋内出血	4	なし	1/19	21	なし	回復

*1：中枢神経障害を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）、*2：後遺症を伴った回復、*3：頭蓋内出血発症の 8 日目に死亡

0114 試験の AML 患者集団において、死亡に至った中枢神経障害は 1 例（2.0%：頭蓋内出血）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な中枢神経障害は 2 例（4.1%：頭蓋内出血及び一過性脳虚血発作各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

0214 試験において、死亡に至った中枢神経障害は認められなかった。重篤な中枢神経障害は 1 例 (6.3% : 構語障害) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

0314 試験において、死亡に至った中枢神経障害は 4 例 (4.9% : 脳血管発作 2 例、頭蓋内出血及び脳梗塞各 1 例) に認められ、うち、脳血管発作 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な中枢神経障害は 7 例 (8.5% : 失神寸前の状態 2 例、脳血管発作/浮動性めまい、認知症、脳血管発作、頭蓋内出血及び脳梗塞各 1 例) に認められ、うち、脳血管発作 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

0114 試験の BPDCN 患者の 7 µg/kg 投与集団及び 0414 試験において、死亡に至った中枢神経障害及び重篤な中枢神経障害は認められなかった。

海外製造販売後の安全性情報⁴⁵⁾において、死亡に至った中枢神経障害は 1 件 (脳出血) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な中枢神経障害は 32 件 (失神 5 例、痙攣発作及び顔面麻痺各 4 件、脳出血、脳症及び神経毒性各 3 件、筋緊張低下、精神的機能障害、脳神経麻痺、意識レベルの低下、ベル麻痺、髄液細胞増加症、傾眠、一過性脳虚血発作、振戦及び刺激無反応各 1 件) に認められた。

また、非臨床試験において、脈絡叢の傷害性変化が認められたものの、本薬との関連性は明確でなく (5.2 参照)、認められた曝露量は、本薬の申請用法・用量で投与した際の曝露量よりも高いため、ヒトにおける発現リスクは低いと考える。なお、非臨床試験において脈絡叢の傷害性変化が認められたことは、添付文書で情報提供を行う。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

感染症及び中枢神経障害について、申請者の説明に加えて、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象の発現は限られていることを踏まえると、臨床試験における当該事象の発現状況に関して、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項は、申請後に申請者の申し出により、設定しないことに変更された。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

⁴⁵⁾ 2025 年 5 月 31 日時点の情報

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン⁴⁶⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁴⁷⁾における、BPDCNに対する本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン AML (v.1.2026) : 18 歳以上の未治療の BPDCN 患者に対して、本薬は第一選択として推奨され、CR が得られた後には、HSCT 又は本薬の継続投与が推奨される。再発又は難治性の BPDCN 患者に対しても、本薬による治療歴がない場合には、本薬の投与が推奨される（いずれも Category 2A⁴⁸⁾）。

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology, 15th edition: 本薬は、BPDCN を適応としてアメリカ食品医薬品局 (FDA) に承認されており、最も頻度の高い毒性所見として CLS が挙げられるが、予防措置により対処が可能である。
- Williams Hematology, 10th edition: 本薬は BPDCN 患者に対して、一次治療として奏効率は 90% である。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

BPDCN は極めて希少で、かつ予後不良な造血器腫瘍である。海外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン AML (v.1.2026)) では、上記のとおり BPDCN 患者に対して本薬の投与が推奨されている。

本邦においては、BPDCN に対する治療として、AML、急性リンパ性白血病又は悪性リンパ腫に対する化学療法が寛解導入療法として用いられているものの (Blood Adv 2020; 4: 4838-48) 、BPDCN に対して承認された治療薬はない。

以上のような状況において、0114 試験及び P1-02 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) を考慮すると、本薬は BPDCN 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。以上を踏まえ、本薬の効能・効果を「芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍」と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のとおり設定されていた。

⁴⁶⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン AML (v.1.2026) 、ESMO ガイドライン AML、PTCLs 及び皮膚リンパ腫 (Ann Oncol 2020; 31: 697-712、Ann Oncol 2025; 36: 626-44、Ann Oncol 2018; 29: iv30-40) 並びに米国 NCI-PDQ AML (2025 年 3 月 14 日版) 及び皮膚腫瘍 (2025 年 5 月 12 日版) を確認した。

⁴⁷⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023) 、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024) 、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) 、Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) 及び Williams Hematology, 10th edition (McGraw-Hill Medical, 2021, USA) 、Nelson Textbook of Pediatrics, 22nd edition (Elsevier, 2025, USA) を確認した。

⁴⁸⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<用法・用量>

通常、成人及び2歳以上的小児には、タグラキソフスプ（遺伝子組換え）として、12 µg/kg を1日1回5日間15分かけて点滴静注し、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

<用法・用量に関する注意>

- 1サイクル目の投与開始前に血清アルブミン値が3.2 g/dL未満の場合には、本薬の投与を開始しないこと。
- 本薬投与により、副作用が発現した場合の対応について。
- 本薬投与による過敏症又はinfusion reactionを軽減させるために、本薬投与1時間前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
- 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量、及び用法・用量に関する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人及び2歳以上的小児には、タグラキソフスプ（遺伝子組換え）として12 µg/kg を1日1回5日間15分かけて点滴静注し、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

<用法・用量に関する注意>

- 1サイクル目の投与開始前に血清アルブミン値が3.2 g/dL未満の場合には、本薬の投与を開始しないこと。
- 本薬の投与にあたっては、以下の基準を参考に、本薬の休薬等を考慮すること。また、各サイクルの投与は10日目までに終了し、5日間の投与ができない場合であっても、11日目以降は投与しないこと。

基準 ^{注1)}	処置
投与開始後に血清アルブミン値が3.5 g/dL未満又は血清アルブミン値が当該サイクルの投与開始前の値から0.5 g/dL以上減少	回復するまで休薬する ^{注2)} 。
体重が前回投与した日の投与開始前から1.5 kg以上増加	回復するまで休薬する ^{注2)} 。
浮腫、水分過負荷、低血圧	回復するまで休薬する ^{注2)} 。
ALT又はASTが基準値上限の5倍超	基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。
過敏症	グレード1又は2の場合、回復するまで休薬する。 グレード3以上の場合は、中止する。
血清クレアチニン値が1.8 mg/dL超又はクレアチニンクリアランスが60 mL/分未満	回復するまで休薬する。
収縮期血圧が160 mmHg以上又は80 mmHg以下	回復するまで休薬する。
心拍数が130 bpm以上又は40 bpm以下	回復するまで休薬する。
体温が38°C以上	回復するまで休薬する。

注1) 小児については、本基準を参考に、患者の年齢や状態に応じて、休薬等の必要性を検討すること。

注2) 基準に定める症状が回復しても、血行動態が不安定でその治療が必要である場合は当該サイクルでの投与を再開しないこと。

- 本薬投与による過敏症又はinfusion reactionを軽減するために、本薬投与1時間前に抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
- 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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

BPDCN を含む造血器腫瘍患者を対象とした海外医師主導試験（50047 試験）⁴⁹⁾を参考に、0114 試験のステージ 1において、1 サイクルを 21 日間として、本薬を 7、9 又は 12 µg/kg を第 1～5 日目に 15 分かけて静脈内投与する設定とされ、本薬の MTD 及び MTeD が検討された。その結果、MTeD は 12 µg/kg と判断されたこと（7.1.2.1 参照）から、本薬の用量を 12 µg/kg と設定して 0114 試験のステージ 3 及び P1-02 試験を実施した結果、BPDCN 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験での設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、0114 試験及び P1-02 試験においては、18 歳以上の患者が対象とされたものの、下記の点等を考慮すると、2 歳以上的小児の BPDCN 患者においても、成人と同一の用法・用量を設定することは可能と考える。ただし、日本人小児に対して本薬を投与した臨床試験成績は得られていないこと等を踏まえ、小児患者における一定の安全性データが得られるまでは、当該患者に対しては臨床試験と同程度の安全性確保の方策が実施可能な環境下で本薬の投与が行われるように使用条件を設定する（7.R.7 参照）。

- 本薬の作用機序に加えて、以下の点を踏まえると、成人患者と同様に、2 歳以上的小児の BPDCN 患者に対しても、本薬の有効性が期待できると考えること
 - 本薬は IL-3Ra (CD123) を標的としており、BPDCN では年齢によらず腫瘍細胞に CD123 が発現していることが報告されていること（Haematologica 2010; 95: 1873-9）から、小児においても本薬による腫瘍増殖抑制作用を期待できること
 - BPDCN の診断について、小児と成人の間で明確な差異はないと考えること（Haematologica. 2010; 95: 1873-9）
- 2 歳以上的小児の BPDCN 患者に本薬を投与した際の PK に関する情報は得られていないものの、成人患者における PK データに基づき構築された PPK モデルを用いたシミュレーションの結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の曝露量に、成人と 2 歳以上的小児との間では明確な差異は認められないと予測されたこと（6.R.2 参照）
- 2 歳未満の小児については体重に依存しない CL の増加が生じる可能性があり、上記の PPK モデル用いた曝露量予測では、2 歳未満の小児に関する本薬の曝露量予測は困難と判断したこと（6.R.2 参照）
- 海外において、2～16 歳の BPDCN 患者における有効性及び安全性が以下のとおり報告されていること

⁴⁹⁾ 本薬 4.00、5.32、7.07、9.40 又は 12.50 µg/kg を隔日で最大 6 回、15 分かけて静脈内投与するレジメン A と、本薬 7.07、9.40、12.50、16.60 又は 22.12 µg/kg を 1 日 1 回最大 5 回、15 分かけて静脈内投与するレジメン B を検討した結果、レジメン A では DLT は認められず、レジメン B では DLT は 22.12 µg/kg 投与で認められ、MTD は 16.60 µg/kg であった。

- 米国において、10～15 歳の患者 3 例（未治療 1 例、再発又は難治性 2 例）に対して、本薬 12 µg/kg が 5 日間静脈内投与され、2 例で一定の効果（病変縮小 1 例、形態学的寛解 1 例）が認められた（J Hematol Oncol 2018; 11: 61）。
- 米国及び EU における 2～16 歳の患者 6 例⁵⁰⁾（未治療 3 例、再発又は難治性 3 例）に対して、本薬 12 µg/kg が 5 日間静脈内投与され、未治療の BPDCN 患者で CR 2 例、PR 1 例、再発又は難治性の BPDCN 患者で最小奏効、SD 及び PD 各 1 例が認められた（eJHaem 2024; 5: 61-9）。
- 2023 年 12 月までに報告された本薬の海外の製造販売後の情報において、本薬が投与された 560 例のうち、年齢の特定できた小児患者は 11 例含まれ、当該小児患者において認められた有害事象（表 47）はいずれも成人患者で認められた事象であり、小児患者特有の有害事象は認められなかった。

⁵⁰⁾ 20 歳及び 21 歳各 1 例も含めた 8 例の報告がされている。

表 47 有害事象を発現した小児患者一覧（海外の製造販売後の情報）

年齢	性別	疾患	PT (MedDRA ver.27.0)	重篤性	本薬との因果関係	事象発現までの期間 (日)	持続期間 (日)	転帰
■ 男	BPDCN	注入に伴う反応	重篤	あり	不明	不明	不明	回復
		高体温症	非重篤	あり	不明	不明	不明	回復
■ 女	AML	再発 AML	重篤	なし	不明	不明	不明	
		血中アルブミン減少	重篤	なし	不明	不明	不明	
■ 男	BPDCN	急性腎障害	重篤	なし	不明	不明	不明	
		浮腫	重篤	なし	不明	不明	不明	
■ 男	BPDCN	血中クレアチニン増加	重篤	なし	不明	不明	不明	
		トランスマミナーゼ上昇	重篤	あり	不明	不明	不明	
■ 男	不明	低血圧	重篤	なし	不明	不明	不明	
		頻脈	重篤	なし	不明	不明	不明	
■ 男	BPDCN	発熱	非重篤	評価なし	不明	不明	不明	
■ 男	BPDCN	発熱	重篤	なし	2 又は 3	不明	未回復	
■ 男	BPDCN	AST 増加	重篤	あり	5	6	回復	
		ALT 増加	重篤	あり	5	6	回復	
■ 男	BPDCN	発熱	非重篤	なし	不明	不明	未回復	
		新生物再発	重篤	なし	不明	不明	不明	
■ 男	BPDCN	痙攣発作	重篤	なし	40	1	回復	
		肝毒性	重篤	あり	4	4	回復	
■ 男	BPDCN	CLS	重篤	あり	37	5	回復	
		体温上昇	非重篤	評価なし	2	不明	不明	
■ 女	BPDCN	発熱	非重篤	評価なし	不明	不明	回復	
		頭痛	非重篤	評価なし	不明	不明	回復	
		恶心	非重篤	評価なし	不明	不明	回復	
		体重增加	非重篤	評価なし	不明	不明	回復	
■ 女	BPDCN	播種性血管内凝固	重篤	あり	7	不明	不明	
		痙攣発作	重篤	あり	7	不明	不明	
		無尿	重篤	あり	7	不明	不明	
		腎不全	重篤	あり	7	不明	不明	
		CLS	重篤	あり	7	不明	不明	
		代謝性アシドーシス	非重篤	あり	7	不明	不明	
		低血圧	非重篤	あり	7	不明	不明	
		四肢痛	非重篤	あり	6	不明	不明	
		背部痛	非重篤	あり	6	不明	不明	

なお、日本人の小児の BPDCN 患者における本薬の有効性、安全性及び PK を検討するために、使用成績調査及び製造販売後臨床試験を実施する予定である（7.R.7 参照）。

また、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、用法・用量に関連する注意の項に、他の抗悪性腫瘍剤との併用の有効性及び安全性は確立していない旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

成人の BPDCN 患者に対する用法・用量、及び他の抗悪性腫瘍剤との併用について、申請者の説明を了承した。

一方、2歳以上的小児の BPDCN 患者に対する用法・用量について、海外を含めて小児患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績は得られておらず、また、小児患者における本薬の PK データが得られていない状況で、PPK 解析を用いたシミュレーションにより日本人の小児の BPDCN 患者における本薬の PK を推定し、当該結果を小児患者の用法・用量の設定根拠とすることは困難と考える。したがって、2歳以上的小児における本薬の PK に関する情報、小児の BPDCN 患者における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績等に基づき、2歳以上的小児の BPDCN 患者に対する用法・用量を設定することが適切であると考える。しかしながら、2歳以上的小児の BPDCN 患者に対しても本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明については一定の理解は可能であり、下記の点も考慮すると、製造販売後、一定数の症例数に係る安全性データ等が集積されるまでの間は、関連学会等と連携し、2歳以上的小児の BPDCN 患者に対して臨床試験と同程度の安全性確保が可能な環境下で本薬の投与が行われることを前提として、2歳以上的小児患者に対しても成人患者と同一の用法・用量を設定することは可能と考える。

- 小児の BPDCN 患者に対して本薬 12 μg/kg を投与した際に臨床的有用性が認められたとの報告があり、成人において本薬の PK 及び有効性に明確な国内外差がないことを考慮すると、外国人小児患者と同様に、日本人小児患者でも本薬 12 μg/kg を投与した際に臨床的有用性が期待できると考えられること
- 小児の BPDCN は極めて希少であること (Hemasphere 2023; 7: e841) 、BPDCN は予後不良であり治療選択肢が極めて限られていることを考慮すると、当該患者における PK、有効性及び安全性が確認されていない不確実性を考慮してもなお臨床試験の実施により承認に相当な時間を要することの患者への不利益の程度が大きいと考えられること

また、国内外において 2歳以上的小児の BPDCN 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験等が実施されておらず、日本においては当該患者に対する投与経験もないこと、小児の BPDCN 患者における用法・用量の適切性が当該患者のデータに基づき示されていないことを考慮すると、製造販売後において 2歳以上的小児の BPDCN 患者に対する本薬の有効性及び安全性並びに PK に関する情報を収集する必要があると考える。

以上を踏まえ、下記の点について適切に対応するとともに、公表論文等を含めて新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- 本薬投与による小児の BPDCN 患者の安全性を確保するための方策を確実に実施すること
- 日本人の小児 BPDCN 患者を対象に、本薬を投与した際の PK の情報の取得等を目的とした製造販売後臨床試験を実施し、小児患者に対する用法・用量の適切性を確認すること
- 本薬の製造販売承認後に、小児の BPDCN 患者を対象とした使用成績調査を実施し、日本人の小児患者の有効性及び安全性に関する情報を収集すること

7.R.5.2 本薬の休薬基準等について

申請者は、副作用発現時の本薬の休薬基準等について、以下のように説明している。

0114 試験及び P1-02 試験において、副作用発現時の本薬の休薬基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は容忍可能であったこと等から、下記の変更を加えた上で、用法・用量に関連する注意の項において、0114 試験及び P1-02 試験の設定に準じた本薬の休薬基準等を設定した。

- 0114 試験及び P1-02 試験では、①血清アルブミン値が 3.0 g/dL 未満又はサイクル開始時より 1.0 g/dL 超低下した場合、及び②低血圧の持続により、翌日中に収縮期血圧が 80 mmHg を超えない場合は、原則として当該サイクル中の投与は行わず、次サイクルから投与を再開する規定とされていたが、添付文書においては、血清アルブミン値及び低血圧が回復しても、血行動態が不安定でその治療が必要な場合には当該サイクルでの投与を再開しないことを注意喚起することから、臨床試験で設定された当該規定の添付文書での具体的な注意喚起は不要とした。
- 0114 試験及び P1-02 試験では、本薬に関する臨床的に重要なグレード 3 又は 4 の有害事象の発現時に、原則として、当該サイクルの投与を休薬する規定とされていたものの、当該規定の適否は治験担当医師により判断されていたことから、実臨床においても造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により患者の状態に応じて休薬等の適切な判断がなされるものと考え、添付文書では当該規定は不要とした。
- 0114 試験及び P1-02 試験において、前サイクルにおいて好中球数が 500 / μ L 未満又は血小板数が 20,000 / μ L 未満の期間が 2 週間以上継続する等の本薬に関する血液毒性が認められた場合には、治験担当医師の判断により、次サイクルより本薬を減量、又は次サイクルの開始を延期できる規定とされていたが、血球数は原疾患による影響が大きいと考えられ、0114 試験及び P1-02 試験において当該規定により本薬を減量した患者はいなかったことから、添付文書において当該規定は不要とした。

また、患者の状態や臨床検査値異常等により投与の延期が必要となる状況が想定されること、各サイクルの 10 日目までに本薬の投与を終了することができれば、CLS やその他の急性毒性の発現リスクの高い時期を予測し、適切にモニタリングすることにより、副作用発現時の迅速な対応が可能と考えたことから、0114 試験及び P1-02 試験では、本薬の投与は各サイクルの 10 日目までに終了し、5 日間の投与ができなくても 11 日目以降は投与しない設定とした。当該設定により、CLS やその他の急性毒性を適切に管理可能であったことから、添付文書においても同一の設定とした。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CLS の徵候又は症状が認められた際の人血清アルブミンの投与等の処置については、用法・用量に関連する注意の項に記載するのではなく、CLS 管理ガイドの内容を資料等を用いて医療現場に情報提供することが適切と考える。

さらに、小児における休薬等の基準については、年齢により体重、血圧、臨床検査値等の基準値が異なることから、当該基準を参考に、患者の年齢や状態に応じて休薬等を検討することを注意喚起することが適切と考える。

以上より、副作用発現時の本薬の休薬基準等を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 1 サイクル目の投与開始前に血清アルブミン値が 3.2 g/dL 未満の場合には、本薬の投与を開始しないこと。

- 本薬の投与にあたっては、以下の基準を参考に、本薬の休薬等を考慮すること。また、各サイクルの投与は 10 日目までに終了し、5 日間の投与ができない場合であっても、11 日目以降は投与しないこと。

基準 ^{注1)}	処置
投与開始後に血清アルブミン値が 3.5 g/dL 未満又は血清アルブミン値が当該サイクルの投与開始前の値から 0.5 g/dL 以上減少	回復するまで休薬する ^{注2)} 。
体重が前回投与した日の投与開始前から 1.5 kg 以上増加	回復するまで休薬する ^{注2)} 。
浮腫、水分過負荷、低血压	回復するまで休薬する ^{注2)} 。
ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超	基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
過敏症	グレード 1 又は 2 の場合、回復するまで休薬する。 グレード 3 以上の場合は、中止する。
血清クレアチニン値が 1.8 mg/dL 超又はクレアチニクリアランスが 60 mL/分未満	回復するまで休薬する。
収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は 80 mmHg 以下	回復するまで休薬する。
心拍数が 130 bpm 以上又は 40 bpm 以下	回復するまで休薬する。
体温が 38°C 以上	回復するまで休薬する。

注 1) 小児については、本基準を参考に、患者の年齢や状態に応じて、休薬等の必要性を検討すること。

注 2) 基準に定める症状が回復しても、血行動態が不安定でその治療が必要である場合は当該サイクルでの投与を再開しないこと。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「6.R.1 免疫原性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 用法・用量について」の項における検討等を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）について、表 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 48 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
• CLS • infusion reaction ・過敏症 • 骨髄抑制 • 肝機能障害 • TLS	• 免疫原性 • 腎機能障害	• 小児患者における使用
有効性に関する検討事項		
• 小児患者における有効性		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

① 製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の計画について

申請者は、製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、小児の BPDCN 患者を対象とした製造販売後調査を計画している。本調査では、小児患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績等が得られていないことを踏まえ、安全性検討事項として小児患者における使用、有効性に関する検討事項として小児患者における有効性を設定した。

調査予定症例数及び観察期間については、0114 試験及び P1-02 試験における CR+CRc 率及び有害事象の発現時期等を考慮し、それぞれ 13 例⁵¹⁾ 及び最大 6 サイクル（上限 24 週間）⁵²⁾ と設定した。BPDCN の小児患者数は極めて限られることを考慮し、本薬が投与される小児患者の全症例を対象とする。

なお、本薬の臨床試験結果を踏まえ、成人の BPDCN 患者において製造販売後に明らかにすべき本薬の安全性上の懸念事項はないと考えることから、成人の BPDCN 患者を対象とした製造販売後調査を本承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する。

また、小児患者を対象に、本薬投与時の PK 等を検討することを目的とした製造販売後臨床試験を計画中である。本試験では、実施可能性を考慮し、目標症例数を 2 例、登録期間を 2 年と設定するが、目標症例数に達した場合でも登録期間終了までは症例登録を継続し、関連学会等と連携して可能な限り症例数の集積に努める予定である。

② 施設要件等について

申請者は、本薬投与による小児患者の安全性を確保するための施設要件等について、以下のように説明している。

本薬投与によって高頻度に発現する CLS は重症化すると死に至る可能性があり、早期発見及び迅速な処置が重要であることに加えて、小児患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績が得られておらず、かつ海外の製造販売後における小児患者への使用経験が極めて限られていることを考慮すると、一定数の症例数に係る安全性データ等が集積されるまでの間は、小児患者に対して臨床試験と同程度の安全性確保の方策が実施可能な施設において本薬が使用されるよう、適切な情報提供等を行うべきと考える。具体的には、①小児がん拠点病院、臨床研究中核病院又は小児がん連携病院のうち類型 1-A に該当する施設において使用されること、②小児がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識を有する医師により管理されること、③本薬納入前に医療従事者に対して本薬投与による有効性及び安全性に関する情報提供を実施することを検討している。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

① 製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の計画について

「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、小児患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績は得られておらず、PPK 解析の予測に基づき、2 歳以上の小児患者と成人患者との間で同様の曝露量が得られると判断することは困難であること（6.R.2 参照）を考慮すると、小児患者に対する本薬投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした製造販売後調査、並びに本薬投与時の PK 等を検討することを目的とした製造販売後臨床試験を実施する必要があると判断した。

⁵¹⁾ CR+CRc 率の期待値及び閾値をそれぞれ 40% 及び 10% と仮定し、片側有意水準 5% とした場合、二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson 法）に基づき検出力 80% を確保するための症例数は 13 例であったこと等に基づき、設定された。

⁵²⁾ 0114 試験及び P1-02 試験において CR 又は CRc が得られた患者は全て 6 サイクル（標準 18 週）までに観察されていること、並びに 0114 試験及び P1-02 試験において有害事象の 90% 以上が 6 サイクル（標準 18 週）までに認められていることに基づき、設定された。

製造販売後調査における安全性検討事項は、小児患者における使用に加えて、CLS、infusion reaction・過敏症、骨髄抑制、肝機能障害、TLS 及び腎機能障害を設定し、有効性に関する検討事項は申請者の提案どおり、小児患者における有効性を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数については、小児患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績が得られておらず、本薬の投与対象となる小児患者は極めて限られること等から、安全性の検討に係る症例数は設定せずに、再審査期間を考慮した最大期間で設定をした登録期間中に投与が開始された全症例とすることが適切と判断した。なお、有効性の検討に係る症例数として 13 例を設定することは差し支えないと判断した。

また、観察期間は安全性検討事項の発現状況を考慮した上で設定することが適切と判断した。

製造販売後臨床試験については、申請者が提示した目標症例数では小児患者における PK 評価を行うことに限界があると考える。一方で、実施可能性を考慮し、関連学会等と連携して登録期間において可能な限り症例数の集積に努めた上で、本薬投与時の PK 等について検討する計画とすることについて一定の理解は可能であることから、申請者の提示する計画は許容可能と判断した。

これらの製造販売後調査及び製造販売後臨床試験において得られた PK、有効性及び安全性の情報は速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、製造販売後臨床試験及び製造販売後調査で得られた結果を踏まえ、BPDCN の小児患者における本薬投与時の PK、有効性及び安全性の検討が困難であった場合には、速やかに必要な措置を検討する必要があると考える。

なお、本薬の臨床試験成績から、成人における安全性プロファイルは一定程度明らかにされていることを考慮すると、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）、並びに市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動によって得られた本薬投与に関する安全性情報を適切に情報提供し、当該情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることを前提として、成人の BPDCN 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要ないと判断した。

② 施設要件等について

小児患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績が得られておらず、かつ海外の製造販売後における小児患者への使用経験が極めて限られていることを考慮すると、一定数の症例数に係る安全性データ等が集積されるまでの間は、小児患者に対して臨床試験と同程度の安全性確保の方策が確実に実施されるよう、適切な対策を講じる必要があると判断した。

また、その対策として、申請者の提示する施設要件、医師要件、医療従事者への事前説明については、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験（P1-02 試験）

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は①第 I 相パートで 7/7 例（100%）、②第 II 相パートで 4/4 例（100%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、①で ALT 増加及び AST 増加各 6 例（85.7%）、低アルブミン血症 5 例（71.4%）、低カリウム血症及び CLS 各 4 例（57.1%）、悪心、発熱、好中球数減少及び高尿酸血症各 3 例（42.9%）、②で貧血、ALT 増加及び血小板数減少各 3

例（75.0%）、悪心、発熱、AST 増加、血中クレアチニン増加、好中球数減少、低カリウム血症及びCLS 各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は①で 4/7 例（57.1%）、②で 3/4 例（75.0%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、①でCLS 4 例（57.1%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 海外第 I / II 相試験（0114 試験）

有害事象は①ステージ 1 で 23/23 例（100%）、②ステージ 2 で 58/58 例（100%）、③ステージ 3 で 13/13 例（100%）、④ステージ 4 で 44/44 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①で 22/23 例（95.7%）、②で 49/58 例（84.5%）、③で 12/13 例（92.3%）、④で 41/44 例（93.2%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、①で AST 増加 18 例（78.3%）、ALT 増加 17 例（73.9%）、発熱及び高血糖各 16 例（69.6%）、疲労及び低アルブミン血症各 15 例（65.2%）、末梢性浮腫 13 例（56.5%）、悪心及び低カルシウム血症各 11 例（47.8%）、血小板減少症及び呼吸困難各 10 例（43.5%）、血中 ALP 増加及び低血圧各 9 例（39.1%）、貧血、頻脈、悪寒、低ナトリウム血症及び食欲減退各 8 例（34.8%）、体重増加 7 例（30.4%）、②で AST 増加 35 例（60.3%）、ALT 増加 34 例（58.6%）、低アルブミン血症 33 例（56.9%）、悪心 32 例（55.2%）、疲労 27 例（46.6%）、末梢性浮腫 24 例（41.4%）、発熱 23 例（39.7%）、血小板減少症 19 例（32.8%）、悪寒 18 例（31.0%）、③で ALT 増加 10 例（76.9%）、AST 増加 9 例（69.2%）、疲労及び低アルブミン血症各 7 例（53.8%）、体重増加 6 例（46.2%）、血小板減少症、便秘、悪心及び高血糖各 5 例（38.5%）、末梢性浮腫、高リン酸塩血症、食欲減退、背部痛、頭痛、口腔咽頭痛、高血圧及び低血圧各 4 例（30.8%）、④で ALT 増加 27 例（61.4%）、AST 増加 25 例（56.8%）、低アルブミン血症 20 例（45.5%）、発熱 19 例（43.2%）、疲労 17 例（38.6%）、血小板減少症、悪心、末梢性浮腫各 15 例（34.1%）、体重増加 14 例（31.8%）であった。

重篤な有害事象は①で 18/23 例（78.3%）、②で 33/58 例（56.9%）、③で 4/13 例（30.8%）、④で 25/44 例（56.8%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、①でCLS 5 例（21.7%）、呼吸不全 3 例（13.0%）、発熱 2 例（8.7%）、②で発熱性好中球減少症 7 例（12.1%）、CLS 6 例（10.3%）、肺炎 5 例（8.6%）、敗血症 3 例（5.2%）、AST 増加 2 例（3.4%）、④でCLS 7 例（15.9%）心房細動、心筋梗塞、発熱、敗血症、筋力低下及び頭蓋内出血各 2 例（4.5%）であった（③は該当なし）。うち、①のCLS 5 例、発熱 1 例、②のCLS 6 例、発熱性好中球減少症及び AST 増加各 2 例、④のCLS 7 例、心房細動及び心筋梗塞各 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①で 5/23 例（21.7%）、②で 4/58 例（6.9%）、③で 1/13 例（7.7%）、④で 4/44 例（9.1%）に認められた。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、④のCLS 2 例（4.5%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった（①～③は該当なし）。

7.3.3 海外第 I / II 相試験（0214 試験）

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①ステージ 1 で 9/9 例（100.0%）、②ステージ 2 で 7/7 例（100.0%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、①で血小板減少症 6 例（66.7%）、悪心、疲労、ALT 増加及び低アルブミン血症各 4 例（44.4%）、悪寒、発熱、AST 増加、体重増加、高血糖、浮動性めまい及び頭痛各 3 例（33.3%）、②で低アルブミン血症 4 例（57.1%）、血小板減少症、悪心、疲労、末梢性浮腫、発熱、ALT 増加、AST 増加及び呼吸困難各 3 例（42.9%）であった。

重篤な有害事象は、①で 4/9 例（44.4%）、②で 4/7 例（57.1%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/9 例（11.1%）、②で 1/7 例（14.3%）に認められた。

7.3.4 海外第 I / II 相試験（0314 試験）

有害事象は、①ステージ 1 で 9/9 例（100%）、②ステージ 2 で 59/60 例（98.3%）、③ステージ 3A で 13/13 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 8/9 例（88.9%）、②で 51/60 例（85.0%）、③で 12/13 例（92.3%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、①で 末梢性浮腫 7 例（77.8%）、嘔吐 5 例（55.6%）、貧血、疲労、不眠症及び呼吸困難各 4 例（44.4%）、便秘、下痢、恶心、発熱、関節痛、四肢痛、頭痛、不安、咳嗽、鼻漏及びCLS 各 3 例（33.3%）、②で 低アルブミン血症 29 例（48.3%）、恶心 26 例（43.3%）、呼吸困難 24 例（40.0%）、発熱 23 例（38.3%）、貧血 22 例（36.7%）、疲労及び食欲減退各 21 例（35.0%）、低カリウム血症 20 例（33.3%）、血小板減少症、末梢性浮腫及び浮動性めまい各 19 例（31.7%）、悪寒、体重増加、頭痛及び低血圧各 18 例（30.0%）、③で 下痢 6 例（46.2%）、便秘、恶心、疲労、低アルブミン血症及び低カリウム血症各 5 例（38.5%）、白血球増加症、疼痛、血中クレアチニン増加、低カルシウム血症、背部痛、急性腎障害及び咳嗽各 4 例（30.8%）であった。

重篤な有害事象は、①で 4/9 例（44.4%）、②で 35/60 例（58.3%）、③で 8/13 例（61.5%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、②で CLS 6 例（10.0%）、発熱 5 例（8.3%）、腹痛、肺炎及び呼吸困難各 3 例（5.0%）、胃腸出血、蜂巣炎、肺感染、脳血管発作、失神寸前の状態及び急性腎障害各 2 例（3.3%）、③で CLS 2 例（15.4%）であった（①は該当なし）。うち、②の CLS 6 例、発熱 2 例、肺炎、脳血管発作、急性腎障害、呼吸困難 1 例、③の CLS 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/9 例（11.1%）、②で 16/60 例（26.7%）、③で 2/13 例（15.4%）に認められた。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②で CLS 3 例（5.0%）、肺炎、脳血管発作及び塞栓症各 2 例（3.3%）であり、うち、②の CLS 3 例、脳血管発作 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった（①及び③は該当なし）。

7.3.5 海外第 I / II 相試験（0414 試験）

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は 9/9 例（100%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、疲労及び低アルブミン血症各 7 例（77.8%）、恶心及び発熱各 6 例（66.7%）、悪寒、低リン酸血症、頭痛及び不眠症各 5 例（55.6%）、血小板減少症、便秘、末梢性浮腫及び浮動性めまい各 4 例（44.4%）、好中球減少症、嘔吐、上気道感染、AST 増加、高血糖、食欲減退、背部痛、呼吸困難、斑状出血及び潮紅各 3 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は 6/9 例（66.7%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、肺炎 2 例（22.2%）であり、本薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/9 例（22.2%）に認められた。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の BPDCN に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。本品目は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する IL-3R α に結合し、細胞内に取り込まれた後に DT が切断され、遊離した DT（酵素活性部位）がタンパク合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、BPDCN に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考える。また機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和7年11月17日

申請品目

[販売名]	エルゾンリス点滴静注 1000 μg
[一般名]	タグラキソフスプ（遺伝子組換え）
[申請者]	日本新薬株式会社
[申請年月日]	令和7年3月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点等から、BPDCN患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 未治療のBPDCN患者を対象とした海外第I/II相試験（0114試験）のステージ3において、主要評価項目とされた治験責任医師判定によるCR+CRc率[95%CI]（%）は53.8[25.1, 80.8]（7/13例）であり、95%CIの下限値は事前に設定された閾値（10%）を上回ったこと
- BPDCN患者を対象とした国内第I/II相試験（P1-02試験）において、主要評価項目とされた未治療のBPDCN患者におけるIRC判定によるCR+CRc率[90%CI]（%）は57.1[22.5, 87.1]（4/7例）であり、90%CIの下限値は事前に設定された閾値（10%）を上回ったこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、CLS、infusion reaction・過敏症、骨髓抑制、肝機能障害、TLS及び腎機能障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

さらに、CLSについては、審査報告（1）の「7.R.3.2 CLS」の項における検討を踏まえ、以下の点に適切に対応する必要があると判断した。

- 臨床試験におけるCLSの発現状況に加え、臨床試験における血清アルブミン値に係る選択基準及びCLS発現時の具体的な管理方法を、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する。
- 入院管理について、少なくとも第1サイクルの本薬の初回投与から最終投与後24時間は入院管理を必須とし、第2サイクル以降も、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて入院管理の必要性を検討する旨を添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人及び2歳以上のお子様には、タグラキソフスプ（遺伝子組換え）として12μg/kgを1日1回5日間15分かけて点滴静注し、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

<用法・用量に関連する注意>

- 1サイクル目の投与開始前に血清アルブミン値が3.2 g/dL未満の場合には、本薬の投与を開始しないこと。
- 本薬の投与にあたっては、以下の基準を参考に、本薬の休薬等を考慮すること。また、各サイクルの投与は10日目までに終了し、5日間の投与ができない場合であっても、11日目以降は投与しないこと。

基準 ^{注1)}	処置
投与開始後に血清アルブミン値が 3.5 g/dL 未満又は血清アルブミン値が当該サイクルの投与開始前の値から 0.5 g/dL 以上減少	回復するまで休薬する ^{注2)} 。
体重が前回投与した日の投与開始前から 1.5 kg 以上増加	
浮腫、水分過負荷、低血圧	
ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超	基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
過敏症	グレード 1 又は 2 の場合、回復するまで休薬する。 グレード 3 以上の場合は、中止する。
血清クリアチニン値が 1.8 mg/dL 超又はクリアチニンクリアランスが 60 mL/分未満	
収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は 80 mmHg 以下	回復するまで休薬する。
心拍数が 130 bpm 以上又は 40 bpm 以下	
体温が 38°C 以上	

注 1) 小児については、本基準を参考に、患者の年齢や状態に応じて、休薬等の必要性を検討すること。

注 2) 基準に定める症状が回復しても、血行動態が不安定でその治療が必要である場合は当該サイクルでの投与を再開しないこと。

- 本薬投与による過敏症又はinfusion reactionを軽減させるために、本薬投与1時間前に抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
- 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

下記の内容を除き、上記のとおり設定する。

- 本薬投与により、副作用が発現した場合の休薬等の基準について、収集期血圧が 80 mmHg 以下が発現した場合に回復するまで休薬する旨の注意喚起は、低血圧発現時の対応に含まれていることから削除する。
- 0114 試験及び P1-02 試験において用いられた CLS 管理ガイドライン（表 30）では、当該サイクル中に治療をする血行動態の不安定化が認められた場合には、血行動態の不安定化を含むすべての CLS に関連する徵候又は症状が消失しても当該サイクル中は投与が再開できない規定であったため、副作用が発現した場合の休薬等の基準の注 2) は下記のとおり修正する。

当該サイクルにおいて治療を要する血行動態の不安定化が認められた場合は、基準に定める症状が回復しても、当該サイクルでの投与を再開しないこと。

機構は、申請者の回答を了承した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 49 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 49 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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"> • CLS • infusion reaction・過敏症 • 骨髄抑制 • 肝機能障害 • TLS 	<ul style="list-style-type: none"> • 免疫原性 • 腎機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> • 小児患者における使用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 小児患者における有効性 		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、小児患者に対する本薬投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした製造販売後調査、並びに小児患者に対する本薬投与時のPK等を検討することを目的とした製造販売後臨床試験を実施する必要があると判断した。

製造販売後調査における調査予定症例数については、小児患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績が得られておらず、本薬の投与対象となる小児患者は極めて限られること等から、安全性の検討に係る症例数は設定せずに、再審査期間を考慮した最大期間で設定をした登録期間中に投与が開始された全症例とすることが適切と判断した。なお、有効性の検討に係る症例数として13例を設定することは差し支えないと判断した。

また、製造販売後調査における観察期間は安全性検討事項の発現状況を考慮した上で設定することが適切と判断した。

製造販売後臨床試験については、申請者の提示する計画は許容可能と判断した。

さらに、製造販売後的小児患者の安全性確保のための医師要件、施設要件及び医療従事者への事前説明について、小児患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績が得られておらず、かつ海外の製造販売後における小児患者への使用経験が極めて限られていることを考慮すると、臨床試験と同程度の安全性確保の方策が実施可能な施設において、小児がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識を有する医師により患者へ投与が行われるように、適切な対策（審査報告（1）7.R.7 参照）を講じる必要があると判断した。

専門協議において、以上の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬と同様にDTの一部を含有する遺伝子組換え融合タンパク質であるデニロイキン・ジフチトクス（遺伝子組換え）における安全性情報（「令和3年1月7日付け審査報告書 レミトロ点滴静注用300μg」参照）等を踏まえると、感染症、虚血性心疾患・不整脈・心不全、横紋筋融解症、視力障害・色覚異常、重度の皮膚障害は本薬においても潜在的なリスクと考えることから、当該事象についても、製造販売後において引き続き情報収集を行うことが望ましい。
- 製造販売後調査においては、本薬投与によるベネフィット・リスクバランスをより詳細に評価するため、CR達成後にHSCTを実施できた患者を含めて可能な限り生存期間に関する情報を取得することが望ましい。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえて、本申請に係る本薬の RMP (案)において、感染症、虚血性心疾患・不整脈・心不全、横紋筋融解症、視力障害・色覚異常、重度の皮膚障害を安全性検討事項に設定する必要性について検討を行った。審査報告 (1) の「「7.R.3.8 その他」の項及び以下に示す検討の結果、これらの事象は、重要な潜在的リスクとして設定する必要があると判断した。

① 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「心臓障害」及び MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長 (広域)」に該当する PT を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における心臓障害の発現状況は表 50 及び表 51 のとおりであった。なお、減量に至った心臓障害は認められなかった。

表 50 いずれかの試験で複数例に認められた心臓障害の発現状況 (0114 試験、P1-02 試験)

PT*	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	Grade 3 以上	11 例	Grade 3 以上
心臓障害	34 (39.5)	11 (12.8)	2 (18.2)	0
頻脈	14 (16.3)	0	0	0
心房細動	8 (9.3)	2 (2.3)	2 (18.2)	0
徐脈	5 (5.8)	1 (1.2)	0	0
心電図 QT 延長	4 (4.7)	3 (3.5)	0	0
洞性頻脈	3 (3.5)	1 (1.2)	0	0
心筋梗塞	2 (2.3)	2 (2.3)	0	0
心房粗動	2 (2.3)	0	0	0
心嚢液貯留	2 (2.3)	0	0	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

表 51 重篤な心臓障害等の発現状況 (0114 試験、P1-02 試験)

PT* ¹	例数 (%)	
	0114 試験	
	86 例	11 例
死亡に至った心臓障害	2 (2.3)	0
心筋梗塞	2 (2.3)	0
本薬との因果関係が否定できない死亡に至った心臓障害	1 (1.2)	0
心筋梗塞	1 (1.2)	0
重篤な心臓障害	7 (8.1)	0
心房細動	3 (3.5)	0
心筋梗塞	2 (2.3)	0
狭心症	1 (1.2)	0
心室細動	1 (1.2)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害	3 (3.5)	0
心房細動	1 (1.2)	0
心筋梗塞	1 (1.2)	0
心室細動	1 (1.2)	0
投与中止に至った心臓障害	1 (1.2)	0
心筋梗塞	1 (1.2)	0
休薬に至った心臓障害	4 (4.7)	1 (9.1)
徐脈	2 (2.3)	0
心房細動	1 (1.2)	1 (9.1)
第二度房室ブロック	1 (1.2)	0
洞性頻脈	1 (1.2)	0

*1 : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

また、0114 試験及び P1-02 試験において、重篤な心臓障害が認められた患者の詳細は、表 52 のとおりであった。

表 52 重篤な心臓障害を発現した患者一覧

試験	ステージ・パート	年齢	性別	PT	Grade	因果関係	発現時期 ^{*1}	持続期間(日)	投与変更	転帰
0114	1	7	男	心房細動	3	なし	2/20 ^{*2}	15	なし	回復
	3	6	女	洞性頻脈 ^{*3}	3	あり	1/4	4	休薬	回復
				心室細動	4	あり	1/7	— ^{*4}	なし	未回復
		7	男	心筋梗塞	5	なし	1/9	— ^{*5}	なし	死亡
		6	男	心房細動	3	なし	4/16 ^{*6}	10	なし	回復
	4	7	男	心原性ショック ^{*7}	4	なし	1/5	2	なし	回復
				心筋梗塞	5	あり	1/5	— ^{*8}	中止	死亡
		7	女	心房細動	2	あり	1/7	9	なし	回復
		7	男	狭心症	3	なし	1/8	4	なし	回復

*1：心臓障害を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）、*2：第 43 日目、*3：非重篤な洞性頻脈、*4：第 7 日目に CLS により死亡（死亡時に心室細動は未回復であった）、*5：第 9 日目に心筋梗塞により死亡（死亡時に心筋梗塞は未回復であった）、*6：第 77 日目、*7：非重篤な心原性ショック、*8：第 6 日目に心筋梗塞により死亡（死亡時に心筋梗塞は未回復であった）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与による重篤な心臓障害の発現は限定的であり、認められた心臓障害の多くが CLS に続発した事象であること⁵³⁾を考慮すると、現時点で本薬と心臓障害との関連について明確に結論付けることは困難である。

② 横紋筋融解症

申請者は、本薬投与による横紋筋融解症について、以下のように説明している。

横紋筋融解症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー（狭域）」に該当する PT 及び MedDRA PT 「血中クレアチニンホスホキナーゼ異常」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ MM 増加」及び「筋酵素上昇」を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における横紋筋融解症の発現状況は表 53 のとおりであった。重篤な横紋筋融解症は、P1-02 試験では認められず、0114 試験では 1 例（1.2%：横紋筋融解症）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。なお、死亡に至った横紋筋融解症、投与中止に至った横紋筋融解症、休薬に至った横紋筋融解症及び減量に至った横紋筋融解症は認められなかった。

表 53 横紋筋融解症の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade
横紋筋融解症	5 (5.8)	1 (1.2)	0	0
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	5 (5.8)	0	0	0
横紋筋融解症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

⁵³⁾ 因果関係ありの重篤な心臓障害が認められた 3 例の患者のうち、6 歳女性は 1 サイクル 4 日目、7 歳男性は 1 サイクル 5 日目に CLS が発現していた。なお、残る 7 歳女性については心臓障害が発現する前に CLS は認められなかつたものの、1 サイクル 1 日目に血清アルブミン低値が認められ、同日からアルブミンが投与されていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症の発現は限定的であること等を踏まえると、現時点において、本薬投与と横紋筋融解症の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。

③ 眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

眼障害に関連する有害事象として、MedDRA HLT の「視覚障害」に該当する PT 及び MedDRA PT 「色覚異常」を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における眼障害の発現状況は表 54 のとおりであった。重篤な眼障害は、0114 試験では認められず、P1-02 試験では 1 例（9.1%：失明）に認められ、本薬との因果関係は否定された。なお、死亡に至った眼障害、投与中止に至った眼障害、休薬に至った眼障害及び減量に至った眼障害は認められなかつた。

表 54 眼障害の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT*	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	全 Grade	11 例	Grade 3 以上
眼障害	12 (14.0)	0	1 (9.1)	1 (9.1)
霧視	6 (7.0)	0	0	0
視力障害	3 (3.5)	0	0	0
視力低下	2 (2.3)	0	0	0
近視	1 (1.2)	0	0	0
失明	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において認められた重篤な眼障害は本薬との因果関係が否定されていること等も考慮すると、現時点において、本薬投与と眼障害の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。

④ 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する PT を集計した。

0114 試験及び P1-02 試験における皮膚障害の発現状況は表 55 及び表 56 のとおりであった。なお、死亡に至った皮膚障害、投与中止に至った皮膚障害及び減量に至った皮膚障害は認められなかつた。

表 55 いずれかの試験で複数例に認められた皮膚障害の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT ^{*1}	例数 (%)			
	0114 試験		P1-02 試験	
	86 例	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade
皮膚障害	43 (50.0)	2 (2.3)	4 (36.4)	0
そう痒症	10 (11.6)	0	0	0
発疹	9 (10.5)	0	2 (18.2)	0
斑状丘疹状皮疹	7 (8.1)	1 (1.2)	0	0
皮膚乾燥	5 (5.8)	0	1 (9.1)	0
点状出血	4 (4.7)	0	0	0
紅斑	3 (3.5)	0	0	0
多汗症	3 (3.5)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	3 (3.5)	0	0	0
皮膚病変	3 (3.5)	0	0	0
顔面腫脹 ^{*2}	3 (3.5)	0	0	0
脱毛症	2 (2.3)	0	0	0
冷汗	2 (2.3)	0	0	0

*1 : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : MedDRA ver.26.1 では MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当しない

表 56 重篤な皮膚障害等の発現状況（0114 試験、P1-02 試験）

PT [*]	例数 (%)	
	0114 試験	
	86 例	11 例
重篤な皮膚障害	1 (1.2)	0
血管浮腫	1 (1.2)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害	1 (1.2)	0
血管浮腫	1 (1.2)	0
休薬に至った皮膚障害	2 (2.3)	0
血管浮腫	1 (1.2)	0
発疹	1 (1.2)	0

* : 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与による重篤な皮膚障害の発現は限定的であることを考慮すると、現時点での本薬と皮膚障害との関連について明確に結論付けることは困難である。

機構は、上記の専門協議における検討等を踏まえ、製造販売後調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項として、小児患者における使用に加えて、CLS、infusion reaction・過敏症、骨髓抑制、肝機能障害、TLS、腎機能障害、感染症、虚血性心疾患・不整脈・心不全、横紋筋融解症、視力障害・色覚異常及び重度の皮膚障害を設定する。
- 安全性の検討に係る症例数は設定せずに、再審査期間等を考慮した最大期間で設定をした登録期間中に投与が開始された全症例とする。
- 本薬投与によるベネフィット・リスクバランスをより詳細に評価するために、CR達成後にHSCTを実施できた患者を含めて可能な限り生存期間に関する情報を取得する。また、観察期間については、0114試験及びP1-02試験の設定等を考慮し、本薬の投与開始から2年間又は投与終了から1年間のいずれかのより長い期間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、本申請に係る本薬のRMP（案）において表57に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに表58～表60に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 57 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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"> CLS infusion reaction・過敏症 骨髄抑制 肝機能障害 TLS 	<ul style="list-style-type: none"> 免疫原性 腎機能障害 感染症 虚血性心疾患・不整脈・心不全 横紋筋融解症 視力障害・色覚異常 重度の皮膚障害 	<ul style="list-style-type: none"> 小児患者における使用
・有効性に関する検討事項		
・小児患者における有効性		

表 58 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 小児患者を対象とした使用成績調査 小児患者を対象とした製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> 小児患者を対象とした使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供 小児患者における使用条件の設定

表 59 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下におけるBPDCN の小児患者での本薬の有効性及び安全性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	BPDCN の小児患者
観察期間	本薬の投与開始から 2 年間又は投与終了から 1 年間のいずれかのより長い期間*
調査予定症例数	販売開始後 7 年間に本薬が投与された小児患者の全例
主な調査項目	安全性検討事項：CLS、infusion reaction・過敏症、骨髄抑制、肝機能障害、TLS、腎機能障害、感染症、虚血性心疾患・不整脈・心不全、横紋筋融解症、視力障害・色覚異常、重度の皮膚障害及び小児患者における使用有効性に関する検討事項：小児患者における有効性 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、HSCT の有無、有害事象等

*：ただし、有害事象の収集は本薬の投与終了 30 日後までとする。また、観察期間は最長 8 年間とする。

表 60 製造販売後臨床試験計画の骨子（案）

目的	BPDCN の小児患者での本薬の PK、免疫原性及び安全性を検討する。
対象患者	BPDCN 患者（小児）
投与期間	最大 3 サイクル
予定症例数	2 例
主な評価項目	主要評価項目：PK 上記以外の主な評価項目：免疫原性、安全性等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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

瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年と判断する。

[効能・効果]

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍

[用法・用量]

通常、成人及び2歳以上的小児には、タグラキソフスプ（遺伝子組換え）として12μg/kgを1日1回5日間15分かけて点滴静注し、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

[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 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。
- 3 小児患者に対しては、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、臨床試験と同程度の安全性確保の方策が実施可能な施設において、小児の造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[警 告]

- 1 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。
- 2 毛細血管漏出症候群があらわれ、死亡に至った症例が報告されている。特に治療初期は入院管理下で本剤の投与を行うこと。また、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍数、体重の測定、心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等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。

[禁 忌]

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関する注意]

- 1 サイクル目の投与開始前に血清アルブミン値が3.2 g/dL未満の場合には、本剤の投与を開始しないこと。
- 2 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。また、各サイクルの投与は10日目までに終了し、5日間の投与ができない場合であっても、11日目以降は投与し

ないこと。

基準 ^{注1)}	処置
投与開始後に血清アルブミン値が 3.5 g/dL 未満 又は血清アルブミン値が当該サイクルの投与開始前の値から 0.5 g/dL 以上減少	回復するまで休薬する ^{注2)} 。
体重が前回投与した日の投与開始前から 1.5 kg 以上増加	
浮腫、水分過負荷、低血圧	
ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超	基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
過敏症	グレード 1 又は 2 の場合、回復するまで休薬する。 グレード 3 以上の場合は、中止する。
血清クレアチニン値が 1.8 mg/dL 超又はクレアチニンクリアランスが 60 mL/分未満	
収縮期血圧が 160 mmHg 以上	回復するまで休薬する。
心拍数が 130 bpm 以上又は 40 bpm 以下	
体温が 38°C 以上	

注 1) 小児については、本基準を参考に、患者の年齢や状態に応じて、休薬等の必要性を検討すること。

注 2) 当該サイクルにおいて治療を要する血行動態の不安定化が認められた場合は、基準に定める症状が回復しても、当該サイクルでの投与を再開しないこと。

3. 本剤投与による過敏症又はinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与1時間前に抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
4. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髓性白血病
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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 concentration-time curve	濃度一時間曲線下面積
AUC _{24h}	AUC from time zero to 24 hours	投与0時間後から24時間後までのAUC
AUC _{last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与0時間後から最終測定可能時点までのAUC
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
BPDCN	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLS	capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CMM _L	chronic myelomonocytic leukemia	慢性骨髄单球性白血病
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete remission	完全寛解
CRc	complete remission with minimal residual skin abnormality	微小残存皮膚異常を伴う臨床的CR
CRi	complete remission with incomplete blood count recovery	血球数の回復が不完全なCR
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DT	diphtheria toxin	ジフテリア毒素
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EGF	epidermal growth factor	上皮増殖因子
EF-2	elongation factor-2	伸長因子-2
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPC	end of production cell	生産培養終了後の細胞
ESMO	European Society for Medical Oncology	
F1	fraction of dose escaping immediate anti-drug antibody binding in plasma	第1サイクル第1日目における抗タグラキソフス抗体との即時結合を免れた本薬の割合
FMEA	failure mode and effects analysis	欠陥モード影響解析
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子

GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage colony stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HLGT	high-level group term	高グループ語
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5B ガイドライン		「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン		「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
IL	interleukin	インターロイキン
IL-3	interleukin-3	インターロイキン-3
IL-3R α	interleukin-3 receptor α subunit	IL-3 受容体 α サブユニット
IRC	independent review committee	独立評価委員会
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
K _d	dissociation constant	解離定数
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	myelofibrosis	骨髓線維症
mITT	modified intent-to-treat	
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MPN	myeloproliferative neoplasms	骨髓増殖性腫瘍
mSWAT	modified Severity Weighted Assessment Tool	修正重症度評価ツール
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MTeD	maximum tested dose	最大試験用量
NA	not applicable	該当なし
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニジヌクレオチド
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	推定不能
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	疾患進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態

PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
PT	preferred term	基本語
PTCLs	Peripheral T- and natural killer-cell lymphomas	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcB		Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF	change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
SD	stable disease	病勢の安定
SEC-HPLC	size-exclusion high-performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPD	sum of the products of the greatest perpendicular diameters	二方向積和
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V _z	volume of distribution	分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
P1-02 試験		NS401-P1-02 試験
0114 試験		STML-401-0114 試験
0214 試験		STML-401-0214 試験
0314 試験		STML-401-0314 試験
0414 試験		STML-401-0414 試験
申請		製造販売承認申請
本薬		タグラキソフスプ (遺伝子組換え)