

衛研発第 3211 号
平成 14 年 8 月 7 日

厚生労働省医薬局長 殿

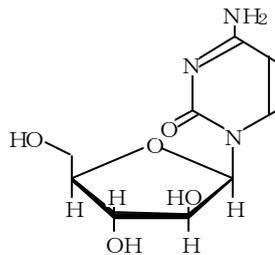
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] キロサイドN注
[一般名] シタラビン
[申請者名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 7 月 1 日
[申請区分] 1-(4) 新効能医薬品
[化学構造式]



分子式 : C₉H₁₃N₃O₅
分子量 : 243.22

[特記事項] 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号に基づく申請
[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成14年8月7日作成

[販売名] キロサイドN注

[一般名] シタラビン

[申請者] 日本新薬株式会社

[申請年月日] 平成14年7月1日（製造承認事項一部変更承認申請）

[審査結果]

悪性リンパ腫の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会に報告することが妥当と判断した。

<効能・効果>（下線部今回申請時追加）

シタラビン大量療法：

急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）及び悪性リンパ腫における下記療法

- ・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）
- ・地固め療法

ただし、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。

<用法・用量>（下線部今回申請時追加）

シタラビン大量療法：

1. 急性骨髄性白血病

通常、成人には、シタラビンとして1回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与する。

小児に投与する場合には、シタラビンとして1回 $3\text{g}/\text{m}^2$ を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

2. 急性リンパ性白血病

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与する。

小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

3. 悪性リンパ腫

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300~500mLとし、1日1~2回3時間かけて点滴で1~2日間（最大2回）連日静脈内投与する。

小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。

審査報告（1）

平成 14 年 7 月 18 日

1. 申請品目

[販売名]	キロサイドN注
[一般名]	シタラビン
[申請者]	日本新薬株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 7 月 1 日
[剤型・含量]	1 管 (20mL) 中にシタラビン 400mg を含有する
[申請時効能・効果]	(下線部今回申請時追加) シタラビン大量療法： 急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）における下記療法 ・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法） ・地固め療法 <u>悪性リンパ腫における下記療法</u> ・ <u>再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）</u> ただし、急性リンパ性白血病、 <u>悪性リンパ腫</u> については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。
[申請時用法・用量]	(下線部今回申請時追加) シタラビン大量療法： 1. 急性骨髄性白血病 通常、成人には、シタラビンとして 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500mL とし、12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する。 小児に投与する場合には、シタラビンとして 1 回 $3\text{g}/\text{m}^2$ を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。 2. 急性リンパ性白血病 通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500mL とし、12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する。 小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。 <u>3. 悪性リンパ腫</u> <u>通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500mL とし、1 日 1 回 3 時間かけて点滴で最大 2 日間連日静脈内投与する。</u>

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。

[特記事項]

平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能追加申請。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シタラビンは、1959 年（昭和 34 年）米国で合成されたピリミジンヌクレオシド系の抗腫瘍剤である。DNA 合成阻害に基づく抗白血病効果が確認され、1969 年（昭和 44 年）に米国で上市された。本邦においても、急性白血病を効能・効果として 1971 年（昭和 46 年）3 月 2 日にキロサイド注として製造承認が得られた。その後、1973 年（昭和 48 年）4 月 24 日には消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等、1984 年（昭和 59 年）2 月 15 日には膀胱腫瘍に対する効能・効果を追加する一部変更承認を得ている。

また、通常用量の各種薬剤（シタラビンを含む）に耐性を示す白血病に対しシタラビンの大量療法が検討され、1985 年（昭和 60 年）にドイツにおいて再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法が承認され、その後イギリス、米国等各国でシタラビン大量療法が認められた。本邦では、1996 年（平成 8 年）に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000 年（平成 12 年）1 月 18 日にキロサイド注と容量違いのキロサイドN注（以下、本剤という）が、「急性白血病（骨髄性、リンパ性）における再発又は難治例の寛解導入療法、地固め療法」を効能・効果として、承認を得ている。

悪性リンパ腫の中でも本邦に多い **aggressive lymphoma** については、多剤併用化学療法が主に用いられている。初回治療に標準的治療法として用いられている **CHOP**（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）に奏効しなかった不応例、再発例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）として **DHAP**（デキサメタゾン、シタラビン大量療法、シスプラチン）、**ESHAP**（エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン大量療法、シスプラチン）等の治療法が開発されている。また、**aggressive lymphoma** の再発例に対しては、サルベージ療法で完全寛解に導入、末梢血幹細胞（又は骨髄）を採取した後、骨髄破壊的治療（大量化学療法）に引き続き末梢血幹細胞移植（又は骨髄移植）を実施する一連の治療法（自家造血幹細胞移植併用大量化学療法）が第一選択とされており、本邦ではそのサルベージ療法として **CHASE**（シクロホスファミド、シタラビン大量療法、デキサメタゾン、エトポシド）が注目されている。

現在、シタラビン大量療法の悪性リンパ腫に対する承認を取得しているのはドイツのみであるが、米国、フランス等欧米を中心とする諸外国では一般治療として相当の使用実績がある。本邦においても、本療法の悪性リンパ腫に対する適応については、厚生科学研究オーファンドラッグ開発研究事業「難治疾患・希少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」において「I b」（少なくとも一つの無作為化比較試験による）に指定されている。また、日本血液学会から平成 13 年 5 月 24 日付で「シタラビンの悪

性リンパ腫に対する適応拡大の要望書」が厚生労働大臣宛てに提出された。

以上の経緯より、本申請は、平成11年2月1日付 研第4号・医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（以下、適応外使用通知という）に基づき、医学薬学上公知であるものとして、新たに試験を実施することなく申請が行われたものである。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ハ. 安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

新たな資料は提出されていない。

参考資料として、シタラビンのマウス移植悪性リンパ腫に対する抗悪性腫瘍作用 (*in vivo*) 及びヒト悪性リンパ腫由来細胞における DNA 合成阻害作用 (*in vitro*) が提出された。さらに、シタラビンの大量療法に対する薬理作用の成績として、既承認資料として提出された①白血病細胞に対する本剤の細胞膜透過性に関する検討 (*in vitro*)、②白血病細胞における本剤大量投与時の Ara-U による殺細胞作用増強効果 (*in vitro* 及び *in vivo*)、③本剤によるアポトーシス誘導作用 (*in vitro*) が追加提出された。

審査センターは、新たな申請効能・効果についての薬理試験は、参考資料としてでなく添付資料として提出されるべきであると考え、医学薬学上公知であることに基づいた申請であることから、これ以上の資料の提出は求める必要はないと判断した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ト. 臨床試験の成績に関する資料

1. 提出された資料の概要

今回の申請にあたり、新たな臨床試験は実施されていない。再発又は難治性悪性リンパ腫に対するシタラビン大量療法の有効性及び安全性が医学薬学上公知であることを示す国内外の臨床試験報告として以下の参考資料（参ト-1～参ト-6）が提出された。また、申請後、ホジキンリンパ腫に対するシタラビン大量療法の治療成績についての参考資料（参ト-7）、及びシタラビン大量療法の小児悪性リンパ腫に対する使用実態についての参考資料（参ト-①～参ト-⑦）が追加提出された。

成人非ホジキンリンパ腫

参ト-1 Blood 71:117-122, 1988

- 参ト-2 J Clin Oncol 12:1169-1176, 1994
- 参ト-3 Cancer 64:1388-1392, 1989
- 参ト-4 N Engl J Med 333:1540-1545, 1995
- 参ト-5 Eur J Haematol 57:320-324, 1996
- 参ト-6 公表論文なし (投稿中)

成人ホジキンリンパ腫

- 参ト-7 Blood 93:3632-3636, 1999

小児ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫

- 参ト-① Semin Oncol 25:33-39, 1998
- 参ト-② Blood 94:3294-3306, 1999
- 参ト-③ Blood 97:3699-3706, 2001
- 参ト-④ Blood 97:3370-3379, 2001
- 参ト-⑤ Br J Cancer 77:2281-2285, 1998
- 参ト-⑥ J Clin Oncol 14:1252-1261, 1996
- 参ト-⑦ J Clin Oncol 19:2390-2396, 2001

これらの参考資料の要約を以下に示す。

参ト-1、公表論文は Blood 71:117-122, 1988

再発又は難治性非ホジキンリンパ腫症例 90 例（低悪性度 13 例、中悪性度 72 例、高悪性度 5 例）を対象に、シタラビン 2g/m² (3 時間点滴) 1 日 2 回 (12 時間間隔) 1 日間 (day2) を含めた DHAP レジメン (別表参照) にてサルベージ療法が施行された。米国にて実施され、実施期間は 1984 年 8 月～1986 年 4 月であった。効果判定基準及び副作用判定基準は、WHO 基準 (WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO publication, Geneva, 1979) が使用された。

有効性について、Complete Response (以下、CR) 31% (28/90 例)、Partial Response (以下、PR) 24% (22/90 例) で、奏効率 (CR+PR) は 55% であった。2 年生存率 25%、CR 症例の 2 年生存率 50%、観察期間中央値 11 ヶ月 (範囲 4～24 ヶ月) 中の CR 症例の再発率は 29% (8/28 例) であった。

副作用について、早期死亡 (2 週間以内) が 8% (7/90 例) (腫瘍崩壊症候群 3 例、敗血症 2 例、肺血栓塞栓症 1 例、急性硬膜下出血 1 例) に認められた。重度の好中球減少症 (顆粒球 300/mm³ 未満) は 53% (48/90 例)、重度の血小板減少症 (血小板 2 万/mm³ 未満) は 39% (35/90 例) であった。血清クレアチニン上昇 (2 倍以上の上昇と定義) は 20% (18/90 例) で、14 例が可逆的、4 例が不可逆的であった。不可逆的血清クレアチニン上昇の 4 例のうち、2 例が急性呼吸窮迫症候群に伴う腎不全で死亡した。敗血症は 31% (28/90 例) に認められ、うち 10 例が死亡した。急性腫瘍崩壊症候群は 6% (5/90 例) で、うち 3 例が死亡した。また、重度の消化器障害 (悪心・嘔吐) 20% (18/90 例)、急性小脳症候群 1% (1/90 例)、多発性神経炎 4% (4/90 例)、呼吸不全 7% (6/90 例) であった。

参ト-2 (公表論文は J Clin Oncol 12:1169-1176, 1994)

再発又は難治性非ホジキンリンパ腫 122 例 (低悪性度 34 例、中悪性度 85 例、高悪性度 3 例) を対象に、シタラビン 2g/m² (2 時間点滴) 1 日 1 回 1 日間 (day5) を含めた ESHAP

レジメン（別表参照）にてサルベージ療法が施行された。米国にて実施され、実施期間は1986年～1988年11月であった。効果判定基準及び副作用判定基準は、WHO基準が使用された。

有効性について、CR37%（45/122例）、PR27%（33/122例）、奏効率64%（78/122例）であった。生存期間中央値14ヶ月、3年生存率31%、寛解期間中央値20ヶ月、CR症例の再発率（観察期間中央値3年）は60%（28/45例）であった。

副作用について、消化器症状（悪心・嘔吐）は55%（67/122例）（Grade1～2：60例、Grade3：7例）、血清クレアチニン上昇（2倍以上の上昇と定義）は22%（27/122例）で、うち22例が可逆的、5例は不可逆的であった。好中球減少症による発熱は30%（37/122例）で5例は死亡した。治療関連死が5%（6/122例）（敗血症5例、心不全1例）認められた。

参ト-3（公表論文は **Cancer 64:1388-1392, 1989**）

再発又は難治性非ホジキンリンパ腫31例（低悪性度13例、高悪性度18例）に、シタラビン3g/m²（3時間点滴）1日2回（12時間間隔）1日間（day1）を含めたNOACレジメン（別表参照）にてサルベージ療法が施行された。ドイツにて実施され、実施期間は1986年10月～1987年12月であった。効果判定基準及び副作用判定基準はWHO基準が使用された。

有効性について、CR23%（7/31例）、PR23%（7/31例）、奏効率が45%（14/31例）であった。生存期間中央値6ヶ月、CR到達までの期間中央値65日、time-to-treatment failure（以下、TTFという）中央値3ヶ月、CR到達例のTTF中央値7ヶ月（観察期間中央値14ヶ月）であった。

副作用について、主要なものは骨髄抑制であり、重度の好中球減少症（各コースで500/mm³未満の期間中央値9日間（0～27日間）、重度の血小板減少症（各コースで20,000/mm³未満の期間中央値5日間（0～35日間））が認められた。また、悪心（Grade1及び2：50%、Grade3：9%）、口内炎（Grade1及び2：32%、Grade3：3%）、下痢（Grade1及び2：21%、Grade3：2%）、腸閉塞（Grade1及び2：5%、Grade3：2%）、心毒性（律動）（Grade1及び2：27%、Grade3：0%）、肝毒性（Grade1及び2：20%、Grade3：0%）、肺毒性（Grade1及び2：5%、Grade3：5%）、結膜炎（Grade1及び2：7%、Grade3：0%）、皮膚発疹（Grade1及び2：11%、Grade3：2%）、神経毒性（Grade1及び2：5%、Grade3：0%）、感染症（Grade1及び2：27%、Grade3：19%）、不明熱（Grade1及び2：28%、Grade3：14%）が認められた。腫瘍死（治療開始6週間以内の死亡）は6%（2/31例）であった。

参ト-4（公表論文は **N Engl J Med 333:1540-1545, 1995**） PARMA study

再発非ホジキンリンパ腫症例215例（中悪性度163例、高悪性度52例）（初回再発188例、2回目再発27例）を対象に、シタラビン2g/m²（3時間点滴）1日2回（12時間間隔）1日間（day2）を含むDHAPレジメン（別表参照）にてサルベージ療法が施行された。オーストラリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、米国、英国にて実施され、実施期間は1987年7月～1994年6月であった。

再発非ホジキンリンパ腫215例にDHAP療法を1コース施行し、その後、骨髄を採取

し、さらに DHAP 療法を 1 コース施行した。その結果、奏効例 125 例 (CR53 例、PR72 例)、無反応例 90 例であった。奏効例 125 例のうち、不適格例 16 例を除外し、109 例 (CR45 例、PR64 例) が ABMT/HDC (自家骨髄移植併用大量化学療法) 群 55 例、DHAP 継続群 54 例に無作為割付された。ABMT/HDC 群 55 例中 49 例が BEAC (カルムスチン+エトポシド+シタラビン+シクロホスファミド) 療法後、自家骨髄移植が実施された。DHAP 継続群は全例 DHAP (シタラビン大量投与+デキサメタゾン+シスプラチン) 療法が 4 コース施行された。観察期間中央値は 63 ヶ月であった。効果判定基準及び副作用判定基準は WHO 基準が使用された。

有効性について、ABMT/HDC 群で奏効率 84%、5 年生存率 53%、5 年無イベント生存 (event-free survival、以下 EFS という) 率 46%、再発 47% (26/55 例)、DHAP 継続群で奏効率 44%、5 年生存率 32%、5 年 EFS 率 12%、再発 83% (45/54 例) であった。

副作用について、ABMT/HDC 群で、敗血症性ショック 1 例、細菌感染 30 例 (敗血症 17 例)、ウイルス感染 8 例、真菌感染 6 例、腎毒性 5 例、肝毒性 4 例、肺実質炎 3 例、粘膜炎 27 例 (Grade3:7 例、Grade4:2 例)、下痢 16 例 (Grade3:6 例)、心毒性 1 例 (Grade4)、治療関連死 6% (3/49 例) (63 日目:敗血症性ショック、97 日目:真菌感染、83 日目:心毒性) であった。一方、DHAP 継続群で、敗血症性ショック 1 例、細菌感染 6 例 (敗血症 3 例)、ウイルス感染 2 例、真菌感染 1 例、腎毒性 14 例 (Grade3:1 例)、肝毒性 1 例、肺実質炎 3 例、粘膜炎 4 例、心毒性 2 例 (Grade1) であった。

参ト-5 (公表論文は Eur J Haematol 57:320-324, 1996)

再発又は難治性非ホジキンリンパ腫 40 例 (低悪性度 2 例、中悪性度 36 例、高悪性度 2 例) (再発 19 例、難治 21 例) を対象に、シタラビン 2g/m² (3 時間点滴) 1 日 1 回 1 日間投与 (day5) を含む ACES レジメン (別表参照) でサルベージ療法が実施された。実施期間は 1992 年 9 月~1995 年 8 月であった。効果判定基準は、固形がん化学療法直接効果判定基準 (日本癌治療学会: 公表論文は日本癌治療学会雑誌 21:929, 1986)、副作用は WHO 基準が使用された。

有効性について、CR35% (14/40 例)、PR35% (14/40 例)、奏効率 70% (28/40 例)、生存期間中央値 220 日、50%生存期間 526 日、CR 例の 50%生存期間 36 ヶ月以上、CR 例の無病生存 (disease-free survival、以下 DFS) 期間中央値 525 日、CR 例の 2 年 DFS 率 58% であった。

副作用について、Grade3 以上の骨髄抑制 (好中球減少症 63%、血小板減少症 50%、貧血 18%) が認められた。また、非血液毒性については、悪心・嘔吐 68% (27/40 例)、粘膜炎 23% (9/40 例)、肝毒性 5% (2/40 例)、腎毒性 8% (3/40 例)、尿蛋白 3% (1/40 例)、脱毛 48% (19/40 例)、便秘 5% (2/40 例)、不整脈 5% (2/40 例)、肺毒性 5% (2/40 例) であり、Grade 3 以上は認められなかった。

参ト-6 (公表論文なし)

末梢血幹細胞移植を前提に再発又は難治性悪性リンパ腫 16 例 (ホジキンリンパ腫 2 例、非ホジキンリンパ腫 14 例 (再発 8 例、難治 6 例) (低悪性度 5 例、中悪性度 4 例、高悪性度 3 例、リンパ芽球性リンパ腫 2 例) を対象に、シタラビン 2g/m² (3 時間点滴) 1 日 1 回 2 日間投与 (day2~3) を含む CHASE レジメン (別表参照) でサルベージ療法が実施

された。CHASE レジメンを 3～5 コース実施した（自己末梢血幹細胞は 2～3 コース実施後に採取）。奏効例 11 例、地固め療法目的 2 例、無反応例 3 例から、不適格例 3 例を除外した 13 例（地固め療法 2 例、CR9 例、PR1 例、NC1 例）に対し、CEM（メルファラン、シクロホスファミド、エトポシド：2 例）、LEED（メルファラン、シクロホスファミド、エトポシド、デキサメタゾン：4 例）、又は L-PAM/TBI（メルファラン、全身放射線照射：7 例）を施行後、全例末梢血幹細胞移植（PBSCT）が施行された。また、day5 以降白血球が 10000/mm³に回復するまで G-CSF（2 μg/kg 皮下投与）の使用が規定された。実施期間は 年 月～ 年 月であった。効果判定基準は、固形がん化学療法直接効果判定基準、副作用判定基準は、JCOG 基準（Toxicity grading criteria of the Japan Clinical Oncology Group、公表論文は Jpn J Clin Oncol 23:250-257, 1993）が使用された。

有効性について、CR71.4%（10/14 例）、PR7.1%（1/14 例）、奏効率（CR+PR）78.5%（11/14 例）、生存率 66.6%（観察期間中央値 36 ヶ月）であった。さらに、末梢血幹細胞移植の指標となる CD34 陽性細胞の採取率も高かった（day15 で 6.1%）。

副作用について、主な副作用は骨髄抑制であった。また、非血液毒性については Grade3 以上の副作用が 5 件（総ビリルビン上昇 2 件、GOT/GPT 上昇 3 件）であった。治療関連死はなかった。頻度（コース別）は、発熱 25%（14/57 コース）、悪心・嘔吐 14%（8/57 コース）、下痢 5%（3/57 コース）、総ビリルビン上昇 12%（7/57 コース）、GOT/GPT 上昇 25%（14/57 コース）、ALP 上昇 9%（5/57 コース）、血尿 4%（2/57 コース）、頭痛 9%（5/57 コース）、便秘 4%（2/57 コース）、発疹 12%（7/57 コース）、低カルシウム血症 4%（2/57 コース）、低カリウム血症 2%（1/57 コース）、高カリウム血症 2%（1/57 コース）であった。

参ト-7（公表論文は Blood 93:3632-3636, 1999）

再発又は難治性ホジキンリンパ腫 56 例（初回再発 33 例、2 回目再発 10 例、初回難治 7 例、初回治療で PR6 例）を対象に、シタラビン 1.5g/ m²（2 時間点滴）1 日 1 回 1 日間（day5）を含めた ASHAP レジメン（別表参照）にてサルベージ療法が施行された。本試験は米国にて実施された。効果判定基準は WHO 基準が、副作用判定基準は、NCI common toxicity criteria が使用された。

有効性について、CR34%（19/56 例）、PR36%（20/56 例）で、奏効率は 70%（39/56 例）であった。生存期間中央値 37 ヶ月、4 年生存率 41%、EFS 期間中央値 16 ヶ月、4 年 EFS 率 36%、MR（minor response）14%（8/56 例）であった。

副作用について、Grade3 以上の好中球減少症、Grade2 以上の血小板減少症はすべてに認められた。Grade3 以上の非血液毒性はなく、治療関連死は認められなかった。

参ト-①（公表論文は Semin Oncol 25:33-39, 1998）

未治療 B 細胞非ホジキンリンパ腫 40 例の小児（3～17 歳：年齢中央値 12 歳）を対象に、シタラビン 2g/m²（3 時間点滴）1 日 2 回 2 日間を含めたシタラビン大量投与レジメン（IVAC レジメン）（プロトコール 89-C-41：CODOX-M レジメンと IVAC レジメンを交互に各 2 サイクル）が施行された。米国にて実施され、研究期間は 1989 年 8 月から 1996 年 9 月であった。

有効性について、CR93% (37/40 例)、奏効率 100% (40/40 例) であった。観察期間中央値 48 ヶ月 (12~96 ヶ月) で、1 年以降の EFS 率は 85% であった。

副作用について、IVAC レジメンの 1 サイクルあたりの副作用頻度は、顆粒球減少 (Grade3 : 2.6%、Grade4 : 97.4%)、白血球減少 (Grade3 : 1.3%、Grade4 : 98.7%)、血小板減少 (Grade3 : 9.3%、Grade4 : 88.0%)、口内炎 (Grade3 : 2.8%、Grade4 : 1.4%)、肝障害 (Grade3 : 2.9%、Grade4 : 0%) であった。

参ト-②及び③ (公表論文は **Blood 94:3294-3306, 1999 ; Blood 97:3699-3706, 2001**)

未治療 B 細胞非ホジキンリンパ腫及び急性リンパ性白血病 413 例の小児 (1.2~17.9 歳 : 年齢中央値 9 歳) を対象にプロトコール NHL-BFM90 が施行された。このうち、高リスク 2 群 (R2 群 : 腹部外原発巣のみ又は腹部腫瘍及び LDH < 500U/L、R3 群 : 腹部原発巣及び LDH ≥ 500U/L 又は浸潤 (骨髄・中枢神経系・多発性骨病変) の寛解導入不能例 (R2 群 30 例、R3 群 50 例、計 80 例) に対して、シタラビン 2g/m² (3 時間点滴) 1 日 2 回 (12 時間間隔) 2 日間を含めた CC レジメンが施行された。ドイツ、オーストラリア、スイスにて実施され、研究期間は 1990 年 4 月から 1995 年 3 月であった。

有効性について、シタラビン大量療法を含めたレジメン施行例における再寛解導入率は、R2 群で 30% (9/30 例)、R3 群で 36% (18/50 例) であった。観察期間中央値 4.2 年 (1.0~7.1 年) で、6 年 EFS 率は、R2 群で 96%、R3 群で 78% であった。

また、Anaplastic large-cell lymphoma 89 例の小児 (0.8 歳~17.3 歳 : 年齢中央値 10.5 歳) を対象に同プロトコールが施行され、このうち高リスク群 (Stage IV 又は骨浸潤 (+)) 14 例に対して上記の CC レジメンが施行され、5 年 EFS 率は 79% であった。

副作用については言及されていない。

参ト-④ (公表論文は **Blood 97:3370-3379, 2001**)

未治療 B 細胞非ホジキンリンパ腫及び急性リンパ性白血病 (L3) 561 例の小児 (2 ヶ月~18 歳 : 年齢中央値 8 歳) を対象に、プロトコール LMB89 が施行された。このうち、リスク群 C123 例 (CNS 浸潤 (+) 又は骨髄浸潤 ≥ 70% の急性リンパ性白血病) にシタラビン 3g/m² (3 時間点滴) 1 日 1 回 4 日間を含めた CYVE レジメンが施行された。フランスにて実施され、研究期間は 1989 年 7 月から 1996 年 6 月であった。

有効性について、123 例中 8 例に再発を認めた。観察期間中央値は 64 ヶ月 (20~123 ヶ月) であった。5 年生存率は 85%、5 年 EFS 率は 84% であった。

副作用について、CYVE レジメン 271 コース中、赤血球輸血 84%、血小板輸血 82%、Grade3 の口内炎 6%、好中球減少による発熱 73%、重度感染症 21%、生命を脅かす副作用 0.7% であった。また、毒性関連死 1 例がみられた。

参ト-⑤ (公表論文は **Br J Cancer 77:2281-2285, 1998**)

未治療 B 細胞非ホジキンリンパ腫 (Stage IV) 及び急性リンパ性白血病 63 例の小児 (11 ヶ月~16.5 歳 : 年齢中央値 8.4 歳) を対象に、シタラビン 3g/m² (3 時間点滴) 1 日 1 回 4 日間を含めたシタラビン大量投与レジメン (CYVE(H) レジメン) (プロトコール UKCCSG9003) が施行された。英国にて実施され、研究期間は 1990 年 6 月から 1996 年 2 月であった。

有効性について、未治療 B 細胞非ホジキンリンパ腫 (StageIV) 28 例に関しては観察期間中央値 3.1 年 (9 ヶ月～6.3 年) で、CR 例の生存率 74% (20 例)、EFS 率は 74% (55～87%)、再発 4 例、死亡 3 例であった。

副作用について、急性リンパ性白血病も含め、敗血症 7 例 (死亡例)、腎不全 5 例がみられた。

参ト-⑥ (公表論文は J Clin Oncol. 14:1252-1261, 1996)

未治療 B 細胞非ホジキンリンパ腫 59 例の小児 (1.3～19.2 歳:年齢中央値 6 歳) を対象に、シタラビン 3g/m² (3 時間点滴) 1 日 2 回 (12 時間間隔) 2 日間を含めたシタラビン大量投与が施行された。StageIV の Small non-cleaved cell lymphoma 症例が対象にされた。米国にて実施され、研究期間は 1986 年 10 月から 1992 年 10 月であった。

有効性について、CR96% (57/59 例)、無効 0 例、早期死亡 2 例、CR 中の死亡 2 例、再発 8 例、CR 持続 47 例、4 年 EFS 率は 79% (中枢神経浸潤あり 77%、中枢神経浸潤なし 80%) であった。

副作用について、真菌感染症 13 例、対麻痺 3 例、脳脊髄障害 3 例、神経毒性 8 例がみられた。

参ト-⑦ (公表論文は J Clin Oncol 19:2390-2396, 2001)

再発悪性リンパ腫 97 例 (ホジキンリンパ腫 29 例、非ホジキンリンパ腫 68 例) の小児 (ホジキンリンパ腫年齢中央値 15 歳、非ホジキンリンパ腫年齢中央値 11 歳) を対象に、3g/m² (3 時間点滴) 1 日 2 回 (12 時間間隔) 2 日間を含めたシタラビン大量投与 (DECAL レジメン) (プロトコール CCG-5912) が施行された。米国にて実施され、研究期間は 1991 年 11 月から 1994 年 8 月であった。

有効性について、非ホジキンリンパ腫では、CR39.7% (23/58 例)、奏効率 50.0% (29/58 例)、PD 又は死亡 43.1% (25/58 例)、2 年 EFS 率 24%、2 年生存率 33%、5 年 EFS 率 23%、5 年生存率 30% であった。ホジキンリンパ腫では、CR41.7% (10/24 例)、奏効率 79.2% (19/24 例)、PD 又は死亡 12.5% (3/24 例)、2 年 EFS 率 40%、2 年生存率 57%、5 年 EFS 率 26%、5 年生存率 31% であった。

副作用について、Grade3 以上の毒性は 72% (70/97 例)、好中球減少症 60% (58/97 例)、血小板減少症 61% (59/97 例)、貧血 27% (26/97 例)、感染症・敗血症 9% (9/97 例)、肝障害 6% (6/97 例)、消化器症状 (悪心・嘔吐) 11% (11/97 例)、肺障害 10% (10/97 例)、低カリウム血症 6% (6/97 例) がみられた。

国内・海外における単独療法及び併用療法について

①シタラビン単独療法

海外では、1970 年後半から悪性リンパ腫に対するシタラビン大量療法 (単独療法) の有効性が報告され (Cancer 44:1189-1193, 1979; Cancer Res 42:587-594, 1982)、その用法・用量を参考に、米国を中心として 2～3g/m² の 2～12 回投与が行われた。再発又は難治性非ホジキンリンパ腫症例を対象にシタラビンを総投与量 4～24g/m² を投与した 4 報告 (J Clin Oncol. 1:689-694, 1983; Cancer Chemother Pharmacol 12:90-93, 1984; Am J Med

77:845-850, 1984; Cancer 64:2014-2018, 1989) から、再発又は難治性非ホジキンリンパ腫症例に対する用量別の治療効果及び副作用が検討された。治療効果は CR 率 0~29%、奏効率 25~64%で、用量依存性があるものの効果持続期間が短く、骨髄抑制も用量依存的であり、単独療法には限界があることが示唆されていた。

②シタラビン併用療法

シタラビン単独療法には限界があることから、他の抗腫瘍剤との併用がより有用と考えられるようになり、1985 年から再発又は難治性悪性リンパ腫症例に 12~54g/m² が投与され、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、プレドニソロン、アントラサイクリン又はアムサクリンなどを使用した併用療法による成績が報告された (Semin Oncol 12:223-226, 1985、Cancer 56:1493-1496, 1985)。

海外における使用状況

海外において、シタラビンで悪性リンパ腫（不応性リンパ腫）の承認を有するのは、ドイツ（大量療法）、フランス（通常用量）、オランダ（通常用量）である。また、参考資料（参ト-1、参ト-2、参ト-3、参ト-4、参ト-7）では、米国等において DHAP、ESHAP、ASHAP、NOAC などのレジメンが使用されている。これらのレジメンはその他の臨床研究でも広く使用されている（公表論文：Bone Marrow Transplant 5:99-103, 1990; Blood 77:2322-2325, 1991; Jpn J Clin Oncol 29: 33-37, 1999; Ann Oncol 4:63-67, 1993; Ann Oncol 10:593-595, 1999; Br J Cancer 82:278-282, 2000; Leuk lymphoma 34:119-127, 1999; Ann Hematol 79:304-311, 2000; Cancer 66:423-430, 1990; Jpn J Clin Oncol 27:154-157, 1997)。

特に、自家骨髄移植を前提としてシタラビン大量投与（サルベージ療法）が施行された PARMA study（参ト-4）では、再発後に DHAP が奏効した中～高悪性度リンパ腫症例に対し、自家骨髄移植併用大量化学療法 (ABMT/HDC) 群と DHAP 継続群を比較した結果、生存率、無病生存率ともに自家骨髄移植併用大量化学療法 (ABMT/HDC) が有意に優れていた。そのため、リヨン・コンセンサス会議 (International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury.) でその有用性が検証された（公表論文は J Clin Oncol 1999 17:423-9; Ann Oncol. 1999 10:13-9.)。

国内における使用状況

国内においては、ACES、CHASE などのレジメンが報告されている（参ト-5、参ト-6）が、DHAP 及び ESHAP レジメンは、シスプラチンの適応外使用が現状である。そのため、CHASE レジメン（参ト-6）がパイロットスタディーとして施行され、CR 率 71.4%（10/14 例）、奏効率 78.5%（11/14 例）であったと報告されている。

また、国内におけるシタラビン大量療法の悪性リンパ腫への使用実態について、申請者が Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group46 施設及び PBSCT 研究会 22 施設及びその他 5 施設の計 73 施設にアンケートを行い、66 施設から回答を得た。その結果、59 施設（89%）でシタラビンの使用経験があった。使用レジメンは、CHASE が 24 施設、ESHAP が 38 施設、DHAP が 11 施設、その他のレジメンを使用しているのが 23 施設であった（重複回答）。その他のレジメンにおけるシタラビンの投与量は 100mg~3g/

m²×1~12回であった。

小児の国内・海外における単独療法及び併用療法について

海外において、アメリカの National Cancer Institute(NCI)、Pediatric Oncology Group(POG)及び Children's Cancer Group(CCG)、ドイツの Berlin-Frankfurt-Munster Group(BFM)、フランスの The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique(SFOP)、イギリスの United Kingdom Children Cancer Study Group(UKCCSG)におけるプロトコールは、未治療又は難治例を対象にシタラビン 2~3g/m²,1日1~2回,2~4日間(4回)であった(参ト-①~⑦)。

一方、国内では、未治療非ホジキンリンパ腫の患者に対して、臨床試験が実施中であり、シタラビン 2~3g/m²,1日1~2回,2~4日間(4~8回)が投与されている。(公表論文は日小血会誌 15:311,2001、臨床血液 39:1092-1098,1998)

2. 審査センターにおける審査の概要

審査センターは主に以下の事項について評価を行った。

(1) 公知申請の妥当性について

提出された参考資料(参ト-1~5、参ト-7 参ト-①~⑦)は、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載されており、既に国際機関で評価された総説・教科書(Lippincott Williams&Wilkins: Cancer Principles&Practice of Oncology 6th Edition; Holland・Frei: Cancer Medicine 5th Edition)にもサルベージ療法として掲載されている。特に、自家骨髄移植を前提としてシタラビンの大量投与が施行された PARMA study(参ト-4)は、リヨンコンセンサス会議でもコンセンサスが得られている。また、ドイツにてシタラビン大量療法が承認されていることも含め、欧米で相当の使用実績がある。

なお、診療ガイドラインでは、米国がん研究所(National Cancer Institute)PDQ Treatment Health Professionalsにおいてサルベージ療法が有用であるとされている(http://www.nci.nih.gov/cancer_information/pdq/)。

審査センターは、以上の参考資料から、適応外使用通知の2(2)の条件(「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」)にあてはまると考えている。

(2) 効能・効果について

審査センターは、効能・効果について、海外(ドイツ及びフランス)は非ホジキンリンパ腫としていることを踏まえ、本邦での効能・効果を悪性リンパ腫としホジキンリンパ腫を含めることの妥当性について、申請者に説明を求めた。これに対し、申請者は以下のよう回答した。

海外におけるホジキンリンパ腫に対するサルベージ療法の実施に関しては、DHAP(37例に実施、CR 4例、PR 12例、奏効率43%(16/37例)、Bone Marrow Transplant 5,99-

103,1990)、ESHAP (22 例に実施、CR 9 例、PR 7 例、奏効率 73%(16/22 例)、Ann Oncol 10,593-595,1999) ASHAP(56 例に実施、CR 19 例、PR 20 例、奏効率 70%(39/56 例)、Blood, 93,3632-3636, 1999 参ト-7 として追加提出、及び 14 例に実施、非ホジキンリンパ腫 51 例と併せて CR25 例、PR 20 例、奏効率 69%(45/65 例)、Ann Hematol 79,304-311,2000)が挙げられる。

また、本邦においては、ホジキンリンパ腫は非ホジキンリンパ腫に対して発症頻度が低く、厚生省「平成 11 年度患者調査」(厚生省大臣官房統計調査部編)によると、非ホジキンリンパ腫 35000 人に対して、ホジキンリンパ腫は 1000 人であり、再発又は難治性ホジキンリンパ腫に対するまとまった治療研究は実施されていない。シタラビン大量療法のホジキンリンパ腫に対する使用実績としては、本邦で実施された CHASE のパイロットスタディ (参ト-6) において、2 例に実施されており、2 例ともに CR を得ている。

以上より、ホジキンリンパ腫についても、非ホジキンリンパ腫と同様に適応外使用通知の 2(2)に基づき、公知であり、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫を包含した悪性リンパ腫を対象にすることは妥当であると考ええる。

審査センターは申請者の回答を概ね妥当と判断しているが、国内における使用経験が少ないことも鑑み、専門協議を踏まえて判断したいと考えている。

また、申請者から、小児における悪性リンパ腫治療(特に地固め療法)に対してシタラビン大量療法を位置づけるために効能・効果を以下のように変更したいとの申し出があった。(「(4) 小児への使用実態について」参照)

シタラビン大量療法 ; (下線部今回追加)

急性白血病(急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病) 及び悪性リンパ腫における下記療法

- ・再発又は難治例に対する寛解導入療法(サルベージ療法)
- ・地固め療法

ただし、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。

審査センターは申請者の申し出を概ね妥当と判断したが、上記効能・効果では、成人の悪性リンパ腫の地固め療法についてもシタラビン大量療法が用いられることになり、その妥当性については、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考えている。

(3) 用法・用量について

審査センターは、用法・用量の設定根拠につき、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外で実施されたシタラビン大量療法の臨床成績を総合的に勘案し、以下のように用法・用量を設定したと回答した。

ドイツにおける承認用法・用量は「シタラビン 2~3 g/m²を 12 時間毎に 1~3 時間かけて 2~6 日間静注する」である。また、根拠となりうる論文(参ト-1~4)のレジメン(DHAP、ESHAP、NOAC)の内容は、それぞれ DHAP (1 回用量 2g/m²、投与間隔 12 時間毎、点滴時間 3 時間、投与日数 1 日(投与回数 2 回))、ESHAP (1 回用量 2g/m²、点滴時間 2 時

間、投与日数 1 日 (1 回))、NOAC (1 回用量 $3\text{g}/\text{m}^2$ 、投与間隔 12 時間毎、点滴時間 3 時間、投与日数 1 日 (2 回) 又は 4 日 (8 回)) である。

以上から、海外における再発又は難治性悪性リンパ腫に対するシタラビン大量療法の用法・用量範囲は「 $2\sim 3\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日 1~2 回 1~4 日間」となる。一方、国内のレジメンにおけるシタラビン大量療法の用法・用量は、ACES (1 回用量 $2\text{g}/\text{m}^2$ 、点滴時間 3 時間、投与日数 1 日 (1 回))、CHASE (1 回用量 $2\text{g}/\text{m}^2$ 、点滴時間 3 時間、投与日数 2 日 (投与回数 2 回)) であることから、用法・用量範囲は「1 日 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ 、1~2 日間 (2 回)」となる。

DHAP レジメン及び ESHAP レジメンは国内で適応外のシスプラチンが含まれ一般的に使用されることはないこと、NOAC レジメンの 1 回用量 $3\text{g}/\text{m}^2$ は国内の急性白血病の承認用量 $2\text{g}/\text{m}^2$ を超えていること、国内の CHASE レジメンで有効性が示唆されたことから、DHAP 及び ESHAP レジメンの最大用法・用量と変わりのない「1 日 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ 、最大 2 日間」を適当とした。

また、安全性の観点から、海外で施行された単独療法による骨髄抑制は用量依存性でありかつ併用療法でも骨髄抑制は認められたこと、治療関連死はシタラビン $2\text{g}/\text{m}^2 \times 6$ 回 ($12\text{g}/\text{m}^2$) 以上で認められたこと、NOAC レジメン ($3\text{g}/\text{m}^2 \times 8$ 回) では中枢神経毒性 (本剤の DLT) が 25%、死亡例 (主に治療関連) が 31% に認められたこと、国内の ACES レジメン及び CHASE レジメンでは中枢神経系毒性及び死亡例などの重篤な副作用が発現していないこと、骨髄抑制は G-CSF である程度管理が可能であること、「1 日 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ 、最大 2 日間」は急性白血病の用法・用量 (1 日 $2\text{g}/\text{m}^2/12$ 時間、最大 6 日間) の 1 回投与量及び総投与量を超えていないことから、大きな問題はないとした。

その後、申請者から、総投与量の観点から、DHAP レジメンと CHASE レジメンはいずれも同じであることから、「1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日 1~2 回 1~2 日間 (最大 2 回)」に変更する旨の追加回答が提出された。

審査センターは、国内外のレジメンの治療成績 (有効性・安全性) から、シタラビン大量療法を含む併用療法レジメンにおいて、国内のレジメンでも再発又は難治性悪性リンパ腫に対する有効性はあること、中枢神経毒性や治療関連死が発現せず副作用対策は可能であり安全性に大きな問題がないことから、用法・用量を「1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日 1~2 回 1~2 日間 (最大 2 回)」とする申請者の回答を了承した。

(4) 小児への使用実態について

審査センターは、小児における悪性リンパ腫の使用実態につき、申請者に説明を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

海外において、アメリカの National Cancer Institute (NCI)、Pediatric Oncology Group (POG) 及び Children's Cancer Group (CCG)、ドイツの Berlin-Frankfurt-Munster Group (BFM)、フランスの The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique (SFOP)、イギリスの United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) におけるプロトコ-

ルは、未治療又は難治例を対象にシタラビン 2~3g/m²,1日 1~2回,2~4日間(4回)であった(参ト-①~⑦として追加提出)。

国内の小児悪性リンパ腫治療における使用実態については、各研究グループでそれぞれ異なるレジメンが用いられており、対象となる患児及び用法・用量もそれぞれ異なっているのが現状である。しかし、東京小児がん研究グループ(TCCSG)、小児白血病研究会(JACLS)、小児癌白血病研究グループ(CCLSG)、九州山口小児がん研究グループ(KYCCSG)で、欧米の治療成績を参考にしたシタラビン大量療法を含む治療プロトコルが進行中である。この4グループは

Study Group

として共通プロトコルを作成中で、その中にシタラビン大量療法が組み込まれている。

また、今回、各グループにアンケート調査を行った。TCCSG46施設、JACLS82施設、CCLSG15施設、KYCCSG24施設を対象に、グループ単位で調査を行った。その結果、いずれのグループでもシタラビンの使用経験があり、TCCSG112例、JACLS24例、CCLSG7例、KYCCSG16例であった。ただし、これらのプロトコル(2~3g/m²,1日1~2回,2~4日間(4~8回))は未治療例を対象として、Stage III~IV(Murphyの病期分類:Semin Oncol 7:332-339,1980)の進展例(難治例)の強化療法(地固め療法)として施行されている。以上のように、小児悪性リンパ腫においても、シタラビン大量療法が再発又は難治例に対するサルベージ療法及び地固め療法として欠くことのできない薬剤として位置づけられている。

用法・用量については、国内外で若干の幅があるものの、小児急性リンパ性白血病に対する用法・用量と同一の「2g/m²,1日2回,3日間(6回)」が妥当と考えられる。その理由としては、小児悪性リンパ腫と急性リンパ性白血病は連続した疾患群であると考えられること、本邦において小児急性リンパ性白血病に対し使用実績のある用法・用量でありこの範囲内の安全性については大きな問題がないこと、外国において有効性が報告されている用法・用量のうち、最大量である3g/m²(4回)と総投与量12g/m²は同一であることから有効性についても期待できること、

計画中の共通プロトコルには、

シタラビン大量療法が組み込まれていることがあげられる。

このため、用法・用量については、以下のとおり小児に投与する場合を追加する。

シタラビン大量療法：(下線部今回追加)

1. 2 (略)

3. 悪性リンパ腫

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300~500mLとし、1日1~2回3時間かけて点滴で1~2日間(最大2回)連日静脈内投与する。

小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

審査センターは、国内及び海外において、未治療又は難治例を対象に 2~3g/m²,1 日 1~2 回,2~4 日間 (4~8 回) のプロトコールが存在し、相当の使用実績があることから、申請された用法・用量である「2g/m²,1 日 2 回,3 日間 (6 回)」は妥当であるが、本治療法の実施にあたっては、十分な経験のある施設及び専門家により行われる必要性があると考えている。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本剤については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

本剤については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような審査を行った結果、申請者の「悪性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上の公知であると考え」との主張は妥当であると考え、新たなる臨床試験を課することなく本剤の承認は可能であると判断した。

別表 治療レジメン

レジメン	薬剤 1日用量	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DHAP (参ト-1) (参ト-4)	シタラビン大量療法 2g/m ² ×2 デキサメタゾン 40mg シスプラチン 100mg/ m ²	↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓								3~4 週毎 6~10 コース
ESHAP (参ト-2)	シタラビン大量療法 2g/m ² メチルプレドニゾロン 250~500mg エトポシド 40mg/ m ² シスプラチン 25mg/ m ²		↓ ↓ ↓ ↓ ↓			↓					3~4 週毎 6~8 コース
NOAC (参ト-3)	シタラビン大量療法 3g/m ² ×2 ミトキサントロン 10mg/ m ²	↓ ↓		↓ ↓							3~4 週毎 1~3 コース
ACES (参ト-5)	シタラビン大量療法 2g/m ² メチルプレドニゾロン 500mg エトポシド 80mg/ m ² カルボプラチン 100mg/ m ² (G-CSF) 2 μ g/kg		↓ ↓ ↓ ↓ ↓			↓				↓ . . .	3 週毎 2~6 コース
CHASE (参ト-6)	シタラビン大量療法 2g/m ² デキサメタゾン 40mg エトポシド 100mg/ m ² シクロホスファミド 1200mg/ m ² (G-CSF) 2 μ g/kg		↓ ↓ ↓ ↓								3 週毎 3~5 コース
ASHAP (参ト-7)	シタラビン大量療法 1.5g/m ² メチルプレドニゾロン 500mg シスプラチン 25mg/ m ² ドキシソルビシン 10mg/ m ²		↓ ↓ ↓ ↓ ↓			↓					2 コース
IVAC (参ト-①)	シタラビン大量療法 2g/ m ² ×2 イホスファミド 1500mg/ m ² エトポシド 60mg/ m ² メトトレキサート 12mg 髄注	↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓								変則 2 コース
CC (参ト-②、 ③)	シタラビン大量療法 2g/m ² ×2 デキサメタゾン 20mg/ m ² エトポシド 150mg/ m ² ビンデシン 3mg/ m ²	↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓								2 コース
CYVE (参ト-④)	シタラビン大量療法 3g/m ² シタラビン 50mg/m ² エトポシド 200mg/ m ²		↓ ↓ ↓ ↓ ↓								2 コース
CYVE(H) (参ト-⑤)	シタラビン大量療法 3g/m ² シタラビン 50mg/m ² エトポシド 200mg/ m ²	↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓								3 週毎 2 コース

(参ト-⑥)	シタラビン大量療法 3g/m ² ×2 メトトレキサート 200mg/ m ² メトトレキサート 800mg/ m ² メトトレキサート (髄注) シタラビン (髄注)	↓↓↓↓↓ ↓ ↓ (24 時間持続点滴) ↓ ↓	変則 2 コース
DECAL (参ト-⑦)	シタラビン大量療法 3g/m ² ×2 デキサメタゾン 10mg/ m ² エトポシド 100mg/ m ² L-アスパラギナーゼ 25000U/ m ² シスプラチン 90mg/m ² メトトレキサート (髄注)	↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓ ↓ ↓	3 週毎 2 コース

審査報告（2）

平成 14 年 8 月 7 日

1. 申請品目

[販 売 名]	キロサイドN注
[一 般 名]	シタラビン
[申 請 者]	日本新薬株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 7 月 1 日

2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 悪性リンパ腫に対する本剤の有用性を「医学薬学上の公知」と判断することについて
悪性リンパ腫のサルベージ療法に対する本剤の有用性は「医学薬学上の公知」であるとして、新たな追加臨床試験を課することなく承認可能であると判断した審査センターの判断は、専門委員より支持された。

(2) 効能・効果について

国内外の相当の使用実績から、効能・効果はホジキンリンパ腫を含めた悪性リンパ腫として承認可能であるとした審査センターの判断は専門委員より支持された。また、専門委員より、臨床現場においてサルベージ療法と地固め療法を区別する必要はなく、小児及び成人を含めた「再発又は難治性悪性リンパ腫」を効能・効果にできるとの意見が出された。

審査センターは、これを受け、効能・効果を「再発又は難治性悪性リンパ腫」として差し支えないと判断した。

3. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断した。

効能・効果：（下線部今回申請時追加）

シタラビン大量療法：

急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）及び悪性リンパ腫における下記療法

- ・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）
- ・地固め療法

ただし、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限

る。

用法・用量：(下線部今回申請時追加)

シタラビン大量療法：

1. 急性骨髄性白血病

通常、成人には、シタラビンとして1回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500mL とし、12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する。

小児に投与する場合には、シタラビンとして 1 回 $3\text{g}/\text{m}^2$ を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

2. 急性リンパ性白血病

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500mL とし、12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する。

小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

3. 悪性リンパ腫

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500mL とし、1 日 1~2 回 3 時間かけて点滴で 1~2 日間 (最大 2 回) 連日静脈内投与する。

小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。

平成 14 年 9 月 2 日
医薬局審査管理課

審査報告書（2）

販売名 キロサイドN注
一般名 シタラビン
申請者名 日本新薬株式会社
申請年月日 平成 14 年 7 月 1 日

[審査結果]

平成 14 年 8 月 23 日開催の医薬品第二部会における報告内容をふまえ、効能・効果を以下のように変更した上で、承認して差し支えないと判断した。

<効能・効果>

シタラビン大量療法：

再発又は難治性の下記疾患

- ・急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）
- ・悪性リンパ腫

ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。

さらに、下記の記載について、審査報告書の訂正を行う。

- ・ p.2、9 行目に「[化学名] 英名 4-amino-1-β-D-arabinofuranosylpyrimidin-2(1H)-one
日本名 4-アミノ-1-β-D-アラビノフラノシルピリミジン-2(1H)-オンを追記する。
なお、この訂正による審査結果の変更はない。