

再審査報告書

平成 24 年 5 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①キロサイド N 注 400mg ②キロサイド N 注 1g
有 効 成 分 名	シタラビン
申 請 者 名	日本新薬株式会社
承認の効能・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。
承認の用法・用量	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。
承認年月日	① 1.及び 2.：平成 12 年 1 月 18 日、3.：平成 14 年 11 月 11 日 ② 平成 21 年 12 月 2 日
再 審 査 期 間	① 1.及び 2.：10 年 3.：1.及び 2.の残余期間（平成 14 年 11 月 11 日から平成 22 年 1 月 17 日まで） ② ①の残余期間（平成 21 年 12 月 2 日から平成 22 年 1 月 17 日まで）
備 考	① 医療事故防止に係る対応として、平成 17 年 10 月 11 日に販売名を「キロサイド N 注」から「キロサイド N 注 400mg」に変更する代替新規承認申請を行い、同年 11 月 22 日に承認された。

I. 再審査申請資料の概略と医薬品医療機器総合機構における再審査の概略

1. 製造販売後調査及び臨床試験

キロサイドN注400mg及びキロサイドN注1g(以下、「本薬」)の製造販売後調査及び臨床試験(以下、「製造販売後調査等」)として、再発又は難治性の急性白血病については、使用成績調査1件、小児患者を対象とした製造販売後臨床試験及び特定使用成績調査各1件が実施された。また、悪性リンパ腫については、使用成績調査1件が実施された。各製造販売後調査等の概要は以下のとおりであった。なお、キロサイドN注1gの発売開始はキロサイドN注400mgの再審査期間終了後の平成22年4月23日であったことから、キロサイドN注1gを用いた製造販売後調査等は新たに実施されず、再審査申請には容目違い製剤であるキロサイドN注400mgを用いた製造販売後調査等の結果が提出された。

(1) 急性白血病

1) 使用成績調査

本邦の使用実態下において、再発又は難治性の急性骨髄性白血病(Acute Myeloid Leukemia、以下、「AML」)及び再発又は難治性の急性リンパ性白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia、以下、「ALL」)に対して、本薬の大量療法による寛解導入療法並びに寛解後療法(以下、「地固め療法」)を行った際の①副作用等の発生状況、②安全性及び有効性を把握することを目的とした調査が平成12年4月から平成15年3月まで実施された。当該調査における1症例あたりの観察期間は、寛解導入療法の場合は寛解導入療法終了まで(原則として2~3カ月)、地固め療法の場合は次の治療コースを施行するまでの期間(原則として1コースあたり1~2カ月)とした。当該調査の患者登録は、寛解導入療法及び地固め療法の治療期間毎に実施され、治療期間毎に調査票が作成・収集されたが、同一患者が複数回登録された場合には、原則として、登録された全治療期間を1症例として集計を行った。当該調査は249施設で実施され、982例が収集された。

①安全性

調査票が収集された982例のうち、申請者による再調査実施困難等であった計3例を除く、979例が安全性解析対象症例とされた。なお、979例のうち、寛解導入療法のみを施行した症例は287例、地固め療法のみを施行した症例は622例、寛解導入療法と地固め療法の両療法を施行した症例は70例であった。

安全性解析対象症例979例のうち副作用は777例4,293件認められ、副作用発現症例率(以下、「副作用発現率」)は79.4%(777例/979例)であった。重篤な副作用は242例629件に認められ、重篤な副作用発現率は24.7%(242例/979例)であった。発現率10%以上の副作用として、C反応性タンパク(以下、「CRP」)増加42.6%(417件)、発熱32.3%(316件)、食欲不振27.1%(265件)、悪心26.9%(263件)、嘔吐26.1%(255件)、敗血症22.1%(216件)、倦怠感18.3%(179件)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加17.3%(169件)、感染16.7%(163件)、下痢15.1%(148件)、アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加14.8%(145件)、発疹12.9%(126件)、脱毛症12.5%(122件)が認められた。発現率1%以上の重篤な副作用として、CRP増加9.0%(88件)、敗血症8.3%(81件)、肺炎4.0%(39件)、発熱3.4%(33件)、感染3.0%(29件)、骨髄機能不全2.3%(22件)、白血球数減少1.8%(18件)、ALT増加1.7%(17件)、汎血球減少症1.6%(16件)、血小板数減少1.4%(14件)AST増加1.3%(13件)、食欲不振1.0%(10件)が認められた。

副作用の転帰が死亡となった症例は42例であった。これらの症例のうち2件以上集積した副作用として、敗血症19件、肺炎15件、CRP増加6件、敗血症性ショック4件、脳出血及び発熱各3件、気管支肺アスペルギルス症、感染、播種性血管内凝固、骨髄機能不全及び呼吸困難各2件が認められた。

安全性解析対象から除外された3例のうち、安全性情報が確認できた2例全例に5件

の副作用が認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景要因及び本薬の投与状況として、診断名、性、年齢、Performance Status、合併症の有無、平均1回投与量、総投与量、既往歴の有無、併用薬剤の有無及び併用療法の有無について、副作用発現率に及ぼす影響が部分集団別に検討された。その結果、AML患者 ($p<0.001$: χ^2 検定)、合併症有り ($p=0.005$: χ^2 検定)、併用療法有り ($p<0.001$: χ^2 検定)、併用薬剤有り ($p=0.007$: χ^2 検定) に該当する部分集団患者では、該当する他の部分集団と比較してそれぞれ副作用発現率が統計学的に有意に高かった。また、年齢群間及び総投与量群間での副作用発現率に統計学的な有意差が認められた (いずれも $p<0.001$: χ^2 検定)。

申請者は、当該調査で得られた本薬の安全性について、以下のとおり説明している。

急性白血病患者を対象とした使用成績調査で認められた副作用のうち、ICH 国際医薬用語 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) のうち「感染症および寄生虫症」の副作用発現率は 47.0% (460/979 例) であり、承認時の当該事象発現率 24.4% (10/41 例) よりも高い傾向が認められたが、「感染症および寄生虫症」以外の SOC については、承認時と比較して発現率が高くなる傾向は認められなかった。感染症については、既に添付文書上で十分な注意喚起を行っており、当該結果をもって新たに注意喚起すべき内容はないと考える。なお、当該調査で発現した承認時に未知であった副作用について、自発報告からの情報も併せて検討した結果、現時点で新たな対応が必要となる事象はないと考える。

また、患者背景因子及び本薬の投与状況別の副作用発現率において、統計学的な有意差が認められた因子について、詳細な検討を行った。その結果、当該因子の有無の症例割合に偏りがあったことや他の要因等が影響した可能性もあると考える。また、各因子の有無別の副作用発現状況について、特定の因子を有する患者で、特定の事象の発現率が高くなる等の傾向は認められなかった。したがって、当該検討結果から、安全性に重大な影響を及ぼす因子は特定されなかったと考える。

以上より、当該調査結果に基づき、新たな注意喚起は不要と考える。

②有効性

有効性については、下表の効果判定基準を参考として、寛解導入療法では「完全寛解」「部分寛解」「無効」「判定不能」の4段階、地固め療法では「寛解状態の維持」「無効」「判定不能」の3段階で主治医によって判定され、年齢区分 (成人又は小児) 及び対象疾患別に寛解導入療法と地固め療法に分けて解析を行った。

寛解導入療法の有効性解析対象症例は、寛解導入療法を施行した安全性解析対象症例 357 例に、同一患者で2回寛解導入療法を施行した8例を加えた365例から、効果判定不能等の理由で有効性解析から除外された59例を除いた306例とされた。

地固め療法の有効性解析対象症例は、地固め療法を施行した安全性解析対象症例 692 例から、効果判定不能等の理由で有効性解析から除外された51例を除いた641例とされた。

表 1. 効果判定基準

完全寛解	①骨髄の芽球 5%以下 ②末梢血に芽球が認められない ③好中球数 1,000/mm ³ 以上 ④血小板数 10 万/mm ³ 以上 ⑤髄外白血病が認められない
部分寛解	①骨髄中の芽球 25%以下 (ただし、治療開始前の骨髄中の芽球が既に 50%以下の場合はその 50%以上の減少とする) ②末梢血の芽球 5%以下 ③好中球数 500/mm ³ 以上 ④血小板数 5 万/mm ³ 以上
無効	完全寛解、部分寛解の条件を満たさない場合
判定不能	効果判定ができなかった場合

成人（15歳以上）のAMLに対する寛解導入療法における完全寛解率及び寛解（完全寛解及び部分寛解）率はそれぞれ47.1%（90/191例）及び59.7%（114/191例）であった。また、地固め療法における寛解状態維持症例率は95.9%（255/266例）であった。

成人（15歳以上）のALLに対する寛解導入療法における完全寛解率及び寛解率はそれぞれ26.4%（23/87例）及び47.1%（41/87例）であった。また、地固め療法における寛解状態維持症例率は88.9%（64/72例）であった。

小児（15歳未満）のAMLに対する寛解導入療法における完全寛解率及び寛解率はそれぞれ64.3%（9/14例）及び78.6%（11/14例）であった。また、地固め療法における寛解状態維持症例率は94.0%（126/134例）であった。

小児（15歳未満）のALLに対する寛解導入療法における完全寛解率及び寛解率はそれぞれ85.7%（12/14例）及び92.9%（13/14例）であった。また、地固め療法における寛解状態維持症例率は96.4%（163/169例）であった。

年齢、対象疾患、治療法（寛解導入療法又は地固め療法）別に、有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景要因、及び本薬の投与状況として、性、年齢、白血病の状態、FAB分類、Performance Status、合併症の有無、1回投与量（平均）、総投与量、既往歴の有無及び併用薬剤の有無について検討された。

申請者は、当該調査で得られた本薬の有効性について、以下のとおり説明している。

当該調査の結果、AML及びALLに対し、本薬の大量療法により一定の完全寛解が得られ、また完全寛解導入後の維持も確認されていることから、承認時に確認された有効性を否定される結果は得られていないと考える。また、当該調査において本薬の有効性に重大な影響を及ぼす要因は推定されなかったため、新たな対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、安全性については、当該調査を含めて製造販売後調査等で得られた副作用発現率等については、添付文書を含め適切に情報提供する等の注意喚起が必要と考えるが、これ以外については、当該調査結果に基づいた新たな注意喚起は不要と考える。有効性については、本邦の使用実態下においても、本薬の大量療法による完全寛解への導入とその維持が確認されており、当該調査結果からは、特段の対応は不要と考える。

2) 小児を対象とした製造販売後臨床試験

初回承認申請時の資料には、申請者が治験依頼者として実施した小児を対象とした国内臨床試験成績は含まれていなかった。しかしながら、厚生省がん研究助成金「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究班（共通プロトコールANLL91）」や米国National Cancer Instituteからの研究助成を受けて運営されているPediatric Oncology Group及びChildren Cancer Group（現Children Oncology Group、以下「COG」）により実施された研究者主導臨床試験等の国内外の臨床研究結果が公表論文等で多数報告されていること、申請者は急性白血病患児に対する更なる知見を集積するために製造販売後臨床試験の実施を計画していたこと等を踏まえ、承認時には小児用法・用量が設定された。

当該製造販売後臨床試験は、再発又は難治性のAML患児及び再発又は難治性のALL患児（いずれの疾患も初発年齢が15歳未満であった18歳未満の患児）を対象に、本薬の大量療法による寛解導入療法施行時の有効性及び安全性について検討することを目的とした非対照試験として、国内18施設で平成14年4月から平成19年3月まで実施された。

AML患児に対しては、本薬 $3\text{g}/\text{m}^2/12$ 時間（day1～3; IV）、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2/$ 日（day1～5; IV）、イダルビシン $10\text{mg}/\text{m}^2/$ 日（day1, 4; IV）及びメトトレキサートとヒドロコルチゾン（day0; IT）を投与することとされた。ALL患児に対しては、本薬 $2\text{g}/\text{m}^2/12$ 時間（day3～5; IV）、ビンデシン $3\text{mg}/\text{m}^2$ （day7; IV）、ピラルビシン $25\text{mg}/\text{m}^2/$ 日（day4, 5; IV）、シ

クロホスファミド 600mg/m²/日 (day4, 5; IV)、L-アスパラギナーゼ 10,000K.U./m²/日 (day6; IV 又は IM)、デキサメタゾン 10mg/m²/日 (day1~7; IV) 及びメトトレキサートとヒドロコルチゾン (day0; IT) を投与することとされた。なお、第1コースで PR に到達した症例は、骨髄抑制回復後に、更に1コースの施行が可能とされたが、2コース目が施行された症例はなかった。

当該試験では、AML 患児の目標症例数は実行可能性の観点から5例、ALL 患児の目標症例数は期待完全寛解率 50%、閾値完全寛解率 20%と推定し、片側有意水準 5%、検出力 80%と設定した場合の必要症例数は13例であったものの、安全性評価も考慮して20例と設定した。

当該試験に登録された計20例 (AML 7例、ALL 13例) 全例が安全性解析対象とされた。また、重篤な有害事象により、本薬の投与規定回数を満たさなかった1例を除く、19例 (AML 6例、ALL 13例) が有効性解析対象とされた。

①安全性

安全性解析対象20例のうち、副作用は全例で222件認められた。重篤な副作用は4例7件認められ、重篤な副作用発現率は20% (4/20例) であった。

発現率10%以上の副作用は、嘔吐 80.0% (16件)、ALT 増加 75.0% (15件)、AST 増加及び CRP 増加 65.0% (13件)、下痢及び体温上昇 40.0% (8件)、発熱 35.0% (7件)、頭痛、血中アルブミン減少、γグルトアミルトランスフェラーゼ (以下、「γGTP」) 増加及び総タンパク減少各 30.0% (6件)、腹痛、悪心及び血中乳酸脱水素酵素増加各 25.0% (5件)、倦怠感、血中ビリルビン増加及び血中フィブリノゲン増加各 20.0% (4件)、咳嗽、口内炎、脱毛症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、尿中血陽性及び体重減少各 15.0% (3件)、大腸菌性敗血症、肺炎、敗血症、食欲不振、発疹、血中カルシウム減少、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、血中尿素増加、血中尿酸増加、プロトロンビン量増加、アンチトロンビンⅢ減少、尿中タンパク陽性及び血中アルカリホスファターゼ増加各 10.0% (2件) であった。

重篤な副作用の内訳は、気管支肺炎アスペルギルス症、低ナトリウム血症、頭蓋内出血、ウェルニッケ脳症、心室機能不全、腎不全及び ALT 増加各1件であった。

観察期間中に2例の死亡が認められ、死因は頭蓋内出血/腎不全、気管支肺炎アスペルギルス症であり、いずれも本薬との関連性は否定されなかった。

なお、当該試験で得られた本薬の安全性に対する申請者の考察は、「(3) 特別な背景を有する患者について 1) 小児」の項に記載した。

②有効性

有効性については、製造販売後臨床試験責任医師が下表の基準を参考として効果判定を行った結果を用いて解析を行った。

表 2. 寛解基準

完全寛解	①骨髄の芽球 5%未満。 ②末梢血に芽球が認められない。 ③好中球数 500/ μ L 以上。 ④血小板数 5×10^4 / μ L 以上。 ⑤髄外白血病が認められない。
部分寛解	①骨髄中の芽球 25%未満 (ただし、治療開始前の骨髄中の芽球が既に 50%未満の場合はその 50%以上の減少とする)。 ②末梢血の芽球 5%未満。 ③好中球数 500/ μ L 以上。 ④血小板数 5×10^4 / μ L 以上。
無効	完全寛解、部分寛解の条件を満たさない場合。
判定不能	効果判定ができなかった場合。

AML では、6例中1例で部分寛解が認められた。

ALL では、13 例中 7 例に完全寛解が認められ、完全寛解率は 53.8% (90%信頼区間：[28.7%, 77.6%]) であった。

申請者は、当該試験で得られた本薬の有効性について以下のとおり説明している。

AML 患児では完全寛解例はなく、部分寛解例も 6 例中 1 例であったが、AML 患児 6 例中 5 例は当該試験登録前に実施された初期治療において、当該試験と同様、本薬、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドが含まれるレジメン (AML99 レジメン；3 例、AML9805 レジメン；2 例) が用いられていたことも要因と考える。

当該試験で得られた ALL の完全寛解率について、90%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値完全寛解率を上回っていた。また当該試験における期待完全寛解率の設定根拠とした、本薬の大量療法と L-アスパラギナーゼとの併用レジメンが用いられた、COG 主導の臨床試験における完全寛解率は 42%であったこと等を踏まえると、承認申請時に参考資料として提出された再発又は難治性 ALL 患児を対象とした臨床試験成績を否定する情報はなかったと考える。

機構は、以上の申請者の説明は了承可能であり、当該試験成績をもって、再発又は難治性急性白血病患児に対する本薬の大量療法の有効性を否定する情報は得られていないと考える。

3) 小児を対象とした特定使用成績調査

再発又は難治性の急性白血病患児を対象とした製造販売後臨床試験では目標症例数を満たさなかったことから、当該試験の実施医療機関において、平成 14 年 4 月～平成 18 年 3 月までに当該試験の組入れ基準を満たさなかった患児のうち、日常診療として製造販売後臨床試験の実施計画書に準じた治療が施行された全症例を対象として安全性等を検討することを目的とした後向き調査が平成 18 年 4 月から同年 12 月まで実施された。

当該調査には 6 施設から 7 例が登録された。このうち、使用成績調査にも登録された重複症例 1 例を除く 6 例 (AML 2 例、ALL 4 例) が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象 6 例全例に 31 件の副作用が認められ、2 件以上認められた副作用は ALT 増加、AST 増加及び CRP 増加各 3 件、食欲不振、下痢、嘔吐、倦怠感、血中乳酸脱水素酵素増加及び γ -GTP 増加各 2 件であった。

重篤な副作用は 1 例に 3 件認められ、その内訳は蜂巣炎、敗血症及び副鼻腔炎各 1 件であったが、死亡例は認められなかった。

なお、当該調査で得られた本薬の安全性に対する申請者の考察は、「(3) 特別な背景を有する患者について 1) 小児」の項に記載した。

(2) 悪性リンパ腫

1) 使用成績調査

当該調査は、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する本薬の大量療法について、使用実態下における副作用等の発生状況、安全性等に影響を与えられとされる要因を把握することを目的とし、連続調査方式にて平成 15 年 5 月から平成 20 年 3 月まで実施された。目標症例数は 300 例と設定され、観察期間は本薬投与開始後、次の治療コースを施行するまでの期間 (原則として 1～3 カ月) とした。当該調査は 72 施設で実施され、333 例の調査票が収集された。

調査票が収集された 333 例のうち、契約締結以前の症例等の 13 例を除く 320 例が安全性解析対象とされた。

副作用は 262 例 1,263 件認められ、副作用発現率は 81.9% (262/320 例) であった。重篤な副作用は 54 例 145 件認められ、重篤な副作用発現率は 16.9% (54/320 例) であった。

発現率 10%以上の副作用として、CRP 増加 51.0% (163 件)、感染 30.0% (96 件)、食欲不振 25.6% (82 件)、脱毛症 23.8% (76 件)、発熱及び悪心 21.6% (69 件)、嘔吐 21.3% (68 件)、倦怠感 19.7% (63 件)、発熱性好中球減少症及び ALT 増加各 18.8% (60 件)、AST 増加及び血中乳酸脱水素酵素増加各 12.8% (41 件) が認められた。発現率 1%以上の重篤な副作用として、CRP 増加 8.4% (27 件)、感染 5.9% (19 件)、白血球数減少 4.4% (14 件)、発熱性好中球減少症 4.1% (13 件)、血小板数減少 3.1% (10 件)、敗血症 2.8% (9 件)、発熱 2.5% (8 件)、好中球数減少 2.2% (7 件) が認められた。

副作用の転帰が死亡となった症例は 1 例認められ、死亡に至った副作用の内訳は感染及び敗血症各 1 件であった。

安全性解析対象から除外された 13 例のうち、本薬の大量療法が実施された 12 例中 5 例 21 件の副作用が認められた。2 件以上認められた副作用の内訳は食欲不振、悪心及び嘔吐各 3 件、発熱 2 件であった。なお、重篤な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因及び本薬の投与状況として、診断名、性、年齢、Performance Status、病期分類、合併症の有無、1 回投与量 (平均)、総投与量、既往歴の有無、併用療法の有無について、副作用発現率に及ぼす影響が部分集団別に検討された。その結果、併用療法有り ($p=0.009$: χ^2 検定) に該当する部分集団患者では、該当する他の部分集団と比較して副作用発現率が統計学的に有意に高かった。また、総投与量群間で副作用発現率に統計学的な有意差が認められた ($p=0.011$: χ^2 検定)。なお、悪性リンパ腫に対する用法・用量は他の抗悪性腫瘍薬との併用が設定されているが、当該調査における主な本薬を含むレジメンの内訳は、非ホジキンリンパ腫では CHASER 71 件、CHASE 62 件、ESHAP 61 件、DHAP 11 件、ASHAP 1 件等であり、ホジキンリンパ腫では CHASE 9 件、ESHAP 5 件、DHAP 2 件、ASHAP 2 件等であったが、レジメン別の副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

申請者は、悪性リンパ腫に対する使用成績調査で得られた本薬の安全性について以下のとおり説明している。

当該調査で確認された副作用発現状況は、平成 11 年 2 月 1 日研第 4 号・医薬審第 104 号に基づいて、承認申請時に提出した公表文献等における副作用発現率等と同程度の発現状況であり、安全性に関して、新たに注意喚起を行う必要はないと考える。また、当該調査で発現した承認時に未知であった副作用について、自発報告からの情報も併せて検討した結果、現時点で新たな対応が必要となる事象はないと考える。

機構は、当該調査結果で得られた安全性情報に基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

(3) 特別な背景を有する患者について

特別な背景を有する患者として、小児 (15 歳未満)、高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における安全性について、製造販売後調査等から得られた情報に基づき、検討が行われた。

1) 小児

急性白血病患者を対象とした使用成績調査における副作用発現率は年齢群間で統計学的な有意差が認められ、小児 (15 歳未満) では 69.9% (239/342 例)、成人 (15 歳以上 65 歳未満) では 84.1% (485/577 例) であり、成人と比較して、小児の副作用発現率が低い傾向にあった。また、副作用の種類別の発現率や発現した副作用の重篤性及び転帰については、各年齢群間で特異的な傾向は認められなかった。

急性白血病患者を対象とした製造販売後臨床試験及び特定使用成績調査においては、全症例で副作用の発現が認められた (「(2) 製造販売後調査及び臨床試験の概略」の項参照)。

悪性リンパ腫患者を対象とした使用成績調査における副作用発現率は年齢群間で統計学的な有意差は認められなかった。なお、小児（15歳未満）においては、4例中2例に副作用が認められた。

申請者は、製造販売後調査等の結果から、各年齢群間で、特定の副作用発現率が高くなる等の傾向は認められず、また小児において重篤例や死亡例の発現が多い等の傾向も認められなかったこと等から、現時点で小児に対する新たな注意喚起は不要と考えるとして説明している。

2) 高齢者

急性白血病患者を対象とした使用成績調査における副作用発現率は年齢群間で統計学的な有意差が認められ、高齢者（65歳以上）では88.3%（53/60例）、成人（15歳以上65歳未満）では84.1%（485/577例）であった。副作用の種類別の発現率や発現した副作用の重篤性及び転帰については、年齢群間で特異的な傾向は認められなかった。

悪性リンパ腫患者を対象とした使用成績調査における副作用発現率は年齢群間で統計学的な有意差は認められず、高齢者（65歳以上）では81.7%（67/82例）、成人（15歳以上65歳未満）では82.5%（193/234例）であった。各年齢群で、特定の副作用発現率が高くなる等の傾向は認められなかった。また、重篤性及び転帰についても特定の傾向は認められなかった。

3) 腎機能障害を有する患者

急性白血病患者を対象とした使用成績調査における腎機能障害の有無別の副作用発現率は合併例83.3%（5/6例）、非合併例79.3%（772/973例）であり、統計学的な有意差は認められなかった。

悪性リンパ腫患者を対象とした使用成績調査における腎機能障害の有無別の副作用発現率は合併例100%（5/5例）、非合併例81.9%（257/314例）であり、腎機能障害合併例で副作用発現率が高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

なお、いずれの調査においても、腎機能障害の有無別で、特定の副作用発現率が高くなる等の傾向は認められなかった。また、発現した副作用の重篤性及び転帰についても腎機能障害の有無別で特異的な傾向は認められなかった。

4) 肝機能障害を有する患者

急性白血病患者に対する使用成績調査における肝機能障害の有無別の副作用発現率は合併例91.4%（32/35例）、非合併例78.9%（745/944例）であり、統計学的な有意差は認められなかった。

悪性リンパ腫に対する使用成績調査における肝機能障害の有無別の副作用発現率は合併例76.5%（13/17例）、非合併例82.5%（249/302例）、であり、統計学的な有意差は認められなかった。

なお、いずれの調査においても、肝機能障害の有無別で、特定の副作用発現率が高くなる等の傾向は認められなかった。また、発現した副作用の重篤性及び転帰についても肝機能障害の有無別で特異的な傾向は認められなかった。

申請者は、特別な背景を有する患者における副作用発現率が高い等の傾向は認められなかったことから、これらの患者集団に対する新たな対応は不要と考察している。

機構は、製造販売後調査等で収集された特別な背景を有する患者のうち、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者の症例数は限られていたものの、得られた情報に基づき、現行の添付文書における注意喚起の内容に加えて、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

2. 副作用及び感染症

再審査期間中（平成 12 年 1 月 18 日～平成 22 年 1 月 17 日）に厚生労働省及び機構に報告された副作用は 1,631 例 7,223 件であった（外国症例を除く）。重篤な副作用は 467 例 1,063 件であり、このうち、未知の副作用は 31 例 43 件、既知の副作用は 447 例 1,020 例であった。また、死亡に至った副作用は 71 例 131 件であり、このうち、未知の副作用は 9 例 12 件、既知の副作用は 65 例 119 件であった。

未知の重篤な副作用のうち、2 件以上集積された事象は、髄膜炎及び腎不全各 3 件、骨髄異形成症候群、高血糖、低ナトリウム血症、低酸素血症、皮膚潰瘍、ステイブンス・ジョンソン症候群、急性腎不全及び多臓器不全各 2 件であった。死亡に至った未知の副作用のうち、2 件以上集積された事象はなかった。

既知の重篤な副作用のうち、10 件以上集積された事象は、CRP 増加 132 件、敗血症 107 件、感染 55 件、発熱 51 件、白血球数減少 50 件、肺炎 47 件、骨髄機能不全及び血小板数減少各 36 件、汎血球減少症 25 件、発熱性好中球減少症及び ALT 増加各 23 件、好中球数減少 19 件、AST 増加 18 件、敗血症性ショック、食欲不振及び下痢各 11 件、肝機能異常 10 件であった。死亡に至った既知の副作用のうち、10 件以上集積された事象は、敗血症 22 件、肺炎 18 件であった。

再審査期間終了以降、平成 24 年 3 月 31 日までに機構に報告された重篤な副作用は 49 例 96 件であった（外国症例を除く）。このうち、未知の副作用は 6 例 9 件、既知の副作用は 43 例 87 件であった。また、死亡に至った副作用は 8 例 9 件であり、このうち、未知の副作用は 2 例 3 件、既知の副作用は 6 例 6 件であった。

重篤又は死亡に至った副作用のうち、2 件以上集積された未知の事象、及び 10 件以上集積された既知の事象はなかった。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 24 年 3 月 31 日までに感染症報告（外国症例を除く）は報告されていない。

申請者は、再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 24 年 3 月 31 日までに厚生労働省及び機構に報告した副作用報告について、以下のとおり説明している。

未知の副作用については、いずれも原疾患や併用薬の関与が考えられるものや、感染症に起因して二次的に発現した事象と判断されるものであり、本薬との因果関係は明確ではないと考えること等から、現時点での新たな安全対策は不要と考える。既知の副作用についても、集積した副作用報告に基づき、新たに注意喚起すべき事象はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明は了承可能であり、副作用報告に基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

3. 相互作用

公表文献に基づき、平成 19 年 4 月に添付文書の併用注意の項に、「フルダラビンとの併用時に *in vivo* 試験及び *in vitro* 試験において、本薬の活性代謝物である Ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。」旨を注意喚起した。その他、再審査期間中及び再審査終了以降、平成 24 年 3 月 31 日までに、相互作用に関する副作用報告、研究報告及び措置報告は報告されていない。

4. 重大な措置、海外からの情報

本薬は平成 24 年 3 月 31 日までに、米国、ドイツ、英国、フランス等の海外 59 カ国で承認され、45 カ国で販売されている。再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 24 年 3 月 31 日までに、国内において、緊急安全性情報の配布等の重大な措置は講じられていない。また、再審査期間中に報告された外国措置報告は 1 件あり、その概要は以下のと

おりであった。

- 平成 14 年 5 月に英国において、製造段階での滅菌性が保証できないことから、特定バッチのシタラビン製剤が自主回収された。

また、再審査期間終了以降、平成 24 年 3 月 31 日までに報告された海外における措置報告は 5 件あり、その概要は以下のとおりであった。

- 平成 23 年 4 月に米国において、特定ロットの製品で結晶化の報告があり、調査の結果、製造過程でバイアルに入ったと考えられるシタラビン乾燥粉末が結晶形成に寄与した可能性があることから、特定ロットについては結晶化が起こる可能性があることが医療従事者に向けて注意喚起された。
- 平成 23 年 5 月にカナダにおいても、特定ロットでの結晶化が起こる可能性について医療従事者に向けて注意喚起された。
- 平成 23 年 5 月に米国において、沈殿・結晶の粒子状物質があったことから、製品の回収が行われた。
- 平成 23 年 8 月に米国において、シタラビンのリポソーム化製剤の添付文書上に、髄腔内投与時の注意喚起が追加された。
- 平成 24 年 3 月に米国において、無菌性が保証できないことを理由に、特定ロットについて自主回収が行われた。

申請者は、再審査期間中及び再審査期間終了後、平成 24 年 3 月 31 日までに報告された外国措置報告について、以下のとおり説明している。

本薬は本邦の製造設備で製造しており、英国、米国及びカナダの製造元とは異なっている。また、結晶化が認められたために回収等の対応がなされた製剤のシタラビン濃度は本薬と異なることを踏まえると、当該措置報告を受けて、本邦における特段の対応は不要と考える。

また、シタラビンのリポソーム化製剤で注意喚起された髄腔内投与時の注意喚起については、本邦未承認の投与経路であるが、添付文書の「その他の注意」の項で髄腔内投与時の安全性情報を記載しており、当該措置報告をもって、追加の対応は不要と判断している。

機構は、申請者の説明は了承可能であり、以上の内容に基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

5. 研究報告

再審査期間中に報告された研究報告は 1 件であり、その概要は以下のとおりであった。

造血幹細胞移植施行 805 件中移植後 28 日以内における重篤な心合併症の発現が 9 例認められたとの 1 施設からの報告（学会抄録）である。重篤な心合併症 9 例中 5 例において移植前処置として本薬が投与されていた。申請者は、当該研究報告に対して、重篤な心合併症 9 例全例にシクロホスファミドが投与されていること、全身放射線照射等が施行された症例も含まれていることから、本薬以外の影響による可能性もあると考えており、現行の添付文書での注意喚起に加えて、新たな注意喚起を追加する必要はないと考えている。

なお、再審査期間終了以降、平成 24 年 3 月 31 日までに報告された研究報告はない。

機構は、申請者の説明は了承可能であり、当該研究報告のみに基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

II. 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。