

平成 11 年 10 月 18 日

審査報告書

[審査品目] 一般名 シタラビン
販売名 キロサイドN注
[申請年月日] 平成 11 年 2 月 26 日 (製造承認申請)
[申請者] 日本新薬株式会社
[審査担当部] 医薬品医療機器審査センター審査第一部
[調査会] 抗悪性腫瘍剤調査会
[特記事項] 希少疾病用医薬品

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び抗悪性腫瘍剤調査会における審議の結果、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 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
ただし、急性リンパ性白血病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] 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。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態により適宜減量する。

平成 11 年 7 月 26 日

審査概要書（その 1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

[販売名] キロサイドN注
[申請年月日] 平成 11 年 2 月 26 日
[申請者] 日本新薬株式会社
[一般名] シタラビン
[剤型・含量] 注射剤・1 管(20mL)中にシタラビン 400mg 含有する。
[効能・効果] 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・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]

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 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 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。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態により適宜減量する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

[特記事項] 希少疾病用医薬品

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略

面接審査会は、平成 11 年 3 月 26 日及び平成 11 年 6 月 18 日の 2 回実施した。

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

本薬は、米国のアップジョン社において開発されたピリミジンヌクレオシド系の代謝拮抗剤である。生体内のデオキシシチジンキナーゼによってリン酸化された活性代謝物の Ara-CTP(4-amino-1- β -D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone-5'-triphosphate)が DNA ポリメラーゼを阻害することで DNA 合成を抑制するとともに、増殖細胞の DNA に取り込まれて細胞分裂を阻害すると考えられている。昭和 46 年 3 月に急性白血病を効能・効果として承認され、その後昭和 48 年 4 月に他の抗腫瘍剤との併用で消化器がん、肺がん、乳がん、女性性器がん等の効能追加が承認され、また、昭和 59 年には膀胱腫瘍に対する効能追加が承認されている。今回、耐性を克服する目的で急性白血病に対する本薬の大量療法に関する製造承認申請がなされ、臨床投与における利便性を考慮して、容れ目違いの $400\text{mg}/20\text{mL}$

製剤で申請がなされた。

本薬の大量療法は、米国、ドイツ、フランスをはじめとする世界 28 カ国で承認されている。

本薬は、平成 8 年 4 月 1 日に「再発・難治性急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）」に対する希少疾病用医薬品の指定を受けている（指定番号：(8 薬 A) 第 92 号）。

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

本薬の規格及び試験方法は、既承認のキロサイド注の規格及び試験方法を参考として設定され、新たに純度試験、不溶性微粒子、エンドトキシン試験が設定されている。

審査センターでは、類縁物質に関する安全性試験成績を踏まえ、純度試験の設定理由について説明するよう求めた。その結果、強制劣化品を用いたラット 2 週間反復投与毒性試験、復帰突然変異試験及び染色体異常試験の成績において劣化前と比べ差はみられなかったことに加え、大量療法時の類縁物質の投与量を考慮し設定した旨の回答がなされた。また、類縁物質及び定量法等に関し、各分析法バリデーションについて説明を求め、これらに対する回答も含めて、製剤の規格は適切に設定されていると判断した。

ハ、安定性に関する資料

10mL 容量の製剤と同様に、20mL 容量の本製剤も室温保存で 3 年間安定である。

二、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

毒性に関しては、「キロサイド注」承認申請時に提出したものである。

急性毒性試験としてはマウス及びラットを用いて、単回及び 5 日間投与で行われ、単回投与ではマウスの LD₅₀ 値は静脈内投与で 7000mg/kg 以上、腹腔内及び皮下投与で 10000mg/kg 以上、経口投与で約 3000mg/kg であり、ラットの LD₅₀ 値はいずれも 5000mg/kg 以上であった。5 日間投与ではマウスで 257～695mg/kg、ラットで 1000mg/kg 以上であった。

反復投与毒性試験はラットを用いて 4 及び 26 週間投与試験が行われ、その結果、血液学的検査において白血球、赤血球及び血小板の減少、病理組織学的検査において胸腺、リンパ節及び精巣の萎縮、骨髄の低形成が認められた。これらのうち白血球の減少、胸腺の萎縮は両試験共に最低用量から認められ、無毒性量（4 週間投与試験：22mg/kg 未満、26 週間投与試験：8mg/kg 未満）は求められなかった。

生殖発生毒性試験は本薬及び代謝物 Ara-U(1-β-D-arabinofuranosyl-2,4(2H)-pyrimidindione) のラット及びマウスを用いた器官形成期投与試験が行われ、その結果、胎児に対して胚致死、胎児発育遅延及び催奇形性が認められた。

審査センターでは、本剤がキロサイド注に比べ高用量（大量投与）で処方されることになり、反復投与試験における無毒性量（22mg/kg 未満、8mg/kg 未満）がヒト臨床用量（成人：107mg/kg、小児：160mg/kg）を大幅に下回っていることから、ヒトへの安全性について説明を求めた。その結果、4 週間投与試験では最高用量（200mg/kg）においても死亡はみられず、また 26 週間投与試験では死亡はみられるものの投与 20 週以降に認められたものであり、本薬の臨床用量が点滴静注で 6 日間であることを考慮すると、ヒトにおいては重篤な副作用が生じる可能性は低いと推察されている。但し、血液毒性が低用量から認められていることから、ヒトに適用する際には感染症などに十分配慮する必要があると考えられたとの回答が得られ、これを了承した。なお、小児の用量に関しては、毒性試験からは安全性を担保するに足るデータは提出されていないことから、幼若動物を用いた安全性試験実施の必要性を質したところ、シタラビン大量療法は国内外の臨床試験の結果から成人での副作用と質的に異なるものではなく、可逆的で成人より回復は早く、忍容性も高いと考えられており、さらにシタラビン大量療法における dose limiting factor となる中枢神経系に対する毒性も成人と比較して軽度であることなどから必要はないとの回答が得られ、これを了承した。なお、本剤は大量投与されることから、類縁物質に関するガイドラ

インに基づき、新たに安全性試験を実施させた。すなわち類縁物質を規格値付近まで強制劣化させたキロサイドN注を用いて、劣化前のキロサイドN注と比較する方法で、ラット2週間反復投与毒性試験及び変異原性試験を行った。その結果、反復投与試験では白血球数の減少、胸腺、脾臓及びリンパ節の萎縮、骨髄の低形成等が、変異原性試験では復帰突然変異コロニー数の増加及び染色体の構造異常を有する細胞数の増加が認められたが、キロサイドN注とその劣化品との間に変化の種類及び程度の差は認められず、その安全性に悪影響を及ぼすことはないと考えられている。

また、成人及び小児の大量療法に関しては、用量増加に対応するための毒性試験は実施されていない。特に、小児に関しては幼若動物を用いた毒性試験もなく、非臨床試験から安全性を裏付けるデータはないが、臨床試験あるいは試験研究の結果等から小児は成人より回復性は早く(Cancer Bull 40: 461-469, 1992)、小児における中枢神経系毒性は成人に比し軽度であることを示唆する報告(J Clin Oncol 5: 927-932, 1987)があり、忍容性も高いとされていることより、ヒトでの安全性は担保されていると考えられ、動物試験の実施は不要と審査センターは判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の薬理作用については、文献より以下の報告がなされている。

急性白血病患者より分離した白血病細胞における本薬 $50 \mu\text{M}$ ($12.15 \mu\text{g/mL}$) での透過速度は、培養ヒト白血病細胞やマウス腹水癌細胞における速度より遅く、再発・難治性急性白血病患者では本薬に対する膜透過能が低下しているものと考えられている。

ヒト白血病細胞における本薬の膜透過及び細胞内蓄積の速度論的検討において、蓄積速度が最大速度の $1/2$ となる平均細胞外シタラビンは $4.9 \mu\text{M}$ ($1.19 \mu\text{g/mL}$) であり、効果を得るためにはこの濃度以上の細胞外シタラビン濃度が必要であるとされている。

ヒト白血病細胞を用いた本薬の細胞内取り込みを検討した結果、細胞外シタラビンが $1 \mu\text{M}$ ($0.24 \mu\text{g/mL}$) のとき、細胞内シタラビンは $0.18 \pm 0.11 \mu\text{M}$ ($0.04 \pm 0.03 \mu\text{g/mL}$) であり、細胞外シタラビンが $50 \mu\text{M}$ ($12.15 \mu\text{g/mL}$) のとき、細胞内シタラビンは $30 \pm 12.5 \mu\text{M}$ ($7.29 \pm 3.04 \mu\text{g/mL}$) に上昇している。

本薬の大量療法 ($2 \sim 3\text{g/m}^2$) では、細胞内外の濃度差が大きくなり、トランスポーターを介する膜透過が亢進し、細胞内シタラビン濃度が上昇する。その結果、リン酸化の基質である本薬の量が増加し、結果的に細胞内 Ara-CTP 濃度の上昇をもたらし、抗腫瘍効果に結びつくものと考えられている。

本薬の大量療法の投与間隔を抗腫瘍効果及び安全性の面から検討した結果、9~12時間が適当であり、これは本薬が細胞増殖を阻止し、休止期 (G_0 期) の白血病細胞を本薬の感受性の最も高くなる DNA 合成期 (S 期) に導入するため、S 期細胞の割合が高まり抗腫瘍効果が高まるためとされている。

10^{-3}M の Ara-U 存在下、本薬の 10^{-4} 及び 10^{-6}M の濃度において、L5178Y 細胞内への本薬の蓄積促進が確認されている。また、S 期依存性酵素であるチミジンキナーゼ及びデオキシチジンキナーゼの特異的活性が、Ara-U の濃度に依存して増加することが確認され、シタラビンから Ara-CMP (4-amino-1- β -D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone-5'-monophosphate)、さらには Ara-CTP 及びシタラビン-DNA への代謝を促進するとされている。

高濃度の Ara-U により蓄積した Ara-CTP は、細胞の膜成分生成過程におけるホスホコリンから CDP (cytidine 5'-diphosphate) コリンが生成される段階において CTP (cytidine 5'-triphosphate) の代わりに作用し、その結果 Ara-CDP (4-amino-1- β -D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone-5'-diphosphate) コリンが生成されることになり、膜構成成分のひとつであるホスファチジルコリンの生成が抑制され、膜融解を来し、細胞融解を起こすと考えられている。

ヒト白血病細胞株 U-937 及び HL-60 に対して、本薬の大量療法により到達する最高血漿中濃度 $50 \sim 100 \mu\text{M}$ 以下の濃度で本薬が DNA 断裂の活性化によって骨髄性白血病細胞の致死

性に寄与しており、S期の細胞が選択的にアポトーシス誘導を受けやすいことが示唆されている。

審査センターでは、一般薬理試験について、本薬の大量療法時の観点から考察するよう求めた。その結果、既承認時に検討した一般薬理試験で、マウスにおいて軽度の心電図のT波の減高がみられているものの、正常動物や健康人においても時折みられる現象であり、毒性として重要な変化とは考えられないこと。また、T波高の低下の原因として低カリウム血症が知られているが、臨床試験において血清カリウム低下との関連があると考えられた心電図異常が認められており、注意する必要があると考えられるが、国内外のシタラビン大量療法の報告において心毒性は認められておらず、外国製剤の添付文書にも記載されていないことから、現時点では副作用の項にて注意を喚起することとし、市販後にて心電図異常の副作用発現に関する情報の収集に努め、適切な対応を行う旨の回答がなされ、これを了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験

本薬の吸収、分布、代謝、排泄については、ヒトでの検討が文献報告よりなされている。

本薬 2g 及び 3g/m²をヒトに1時間持続静脈内投与した場合、最高血中濃度(C_{max})は 23.7 及び 30.5 µg/mL に達した後、半減期 20分以内及び 88~120分の2相性で減少し、C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)は用量との間に良好な相関を示すとされている。

日本人での薬物動態パラメータ値に基づき、本薬 2g 及び 3g/m²をヒトに3時間持続静脈内投与した場合の血漿中濃度推移を推定した場合、C_{max} は 8.78 及び 10.5 µg/mL に達し、投与終了後 40分程度で有効濃度としている 10 µM=2.43 µg/mL 以下に低下するとされている。

日本人と欧米人で本薬の大量療法時の薬物動態試験成績を比較した結果、両者の薬物動態パラメータ値(C_{max} 又は C_{ss} と AUC)は類似しており、個体間差の大きさに比べて人種間差に大きな差はないとされ、臨床での有効性及び安全性においても日本人と欧米人の間に大きな差はないと判断されている。

本薬は生体内で代謝を受け、活性代謝物の Ara-CTP となって抗腫瘍作用を示すが、大量療法におけるヒト白血病細胞内の Ara-CTP 濃度について検討したところ、細胞内 Ara-CTP 濃度のトラフ値及び AUC はその治療効果と相関し、細胞内 Ara-CTP の十分な蓄積が得られるためには、本薬の血漿中濃度として約 10 µM の濃度が必要であることが示唆されている。また、抗腫瘍効果の増強を考慮すると、長時間の持続投与が望まれるが、本薬による腫瘍細胞の増殖同調化の効果を引き出すためには、薬物濃度が一時的に低下するような間欠投与が有効と考えられ、大量療法時に有効な投与条件を血漿中濃度推移等から検討した結果、持続投与時間 1~3時間、投与間隔 9~12時間が適当であると考えられている。

本薬は、血液-脳関門を通過する薬物であり、大量療法時の体内動態試験において脳脊髄液中への移行が確認されている。

審査センターでは、本薬大量療法時の小児での体内動態について回答を求めたところ、本邦において小児患者に本薬 3g/m²又は 1.5g/m²を2時間持続静脈内投与した場合、投与終了後4時間には本薬の血漿中濃度は測定感度以下(< 0.04 µg/mL)に低下することが確認されていること。また、海外の報告(Cancer Res 49: 241-247, 1989; Cancer Chemother Pharmacol 39: 42-50, 1996)において、小児患者では本薬の全身クリアランスは年齢が低いほど小さく、血漿中濃度が高くなることが示唆されており、成人に比べて消失半減期が長く、AUC値が高いことが確認されているとの説明がなされた。また、小児患者においては、本薬から Ara-U への代謝に関わる酵素活性が年齢とともに上昇することから、年齢に伴う全身クリアランスの上昇がみられること及び本薬から Ara-CTP へのリン酸化過程に飽和が起こるため、本薬の血漿中濃度の AUC と細胞内 Ara-CTP 濃度の AUC の間に相関はなく(A Clinicians Guide to Chemotherapy Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Grochow LB,

Ames MM ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998.)、小児での白血病細胞内 Ara-CTP 濃度を成人と比較した場合、本薬の血漿中濃度ほど大きな差はないとの説明がなされ、これらの回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

臨床試験は、以下に示す知見に基づき第Ⅱ相臨床試験より開始された。

- ①海外における本薬の大量療法は一般的治療法として確立しており、外国人に対する有効性及び安全性の情報が得られていたこと。
- ②日本人における本薬の大量療法時の薬物動態が検討され、日本人と欧米人の薬物動態パラメータは類似しており、薬物動態に関して民族差が少ないことが確認されていたこと。
- ③本邦における本療法の臨床研究が行われ、これらの成績から日本人に対する有効性及び安全性について推測可能であったこと。

第Ⅱ相臨床試験は、再発・難治性急性白血病患者 46 例を対象として、海外における用法・用量 (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) 及び非可逆的な中枢神経系毒性の発現を考慮し、1 回 2 g/m²を 3 時間かけて点滴静注し、12 時間毎に 12 回投与 (6 日間連日投与) することで実施された。尚、本治療における再発例の定義は寛解後再発の症例、難治例の定義は標準的な寛解導入療法 2 コースによる完全寛解不能症例と治験実施計画書に定められている。急性骨髄性白血病 (AML) に対する完全寛解 (CR) 率は 53.3% (16/30 例) であり、そのうち再発例では 62.5% (15/24 例)、難治例では 16.7% (1/6 例) であった。急性リンパ性白血病 (ALL) に対する CR 率は 22.2% (2/9 例) で、2 例の CR 例は共に初回再発例であった。本療法に伴う骨髄機能抑制が全例で発現し、易感染状態及び出血傾向となることから、患者の骨髄の状態に留意し、感染予防等の十分な臨床管理を行う必要があるとされた。また、血液毒性以外の主な副作用は、食欲不振 95.1% (39/41 例)、全身倦怠感 92.7% (38/41 例)、嘔気 90.2% (37/41 例)、発熱 87.8% (36/41 例)、嘔吐 80.5% (33/41 例) 及び下痢 58.5% (24/41 例) 等であり、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 副作用判定基準 (Jpn J Clin Oncol 23:250,1993) グレード 3 以上の発現頻度は、頻度の高い順に食欲不振 36.6% (15/41 例)、全身倦怠感 31.7% (13/41 例)、CRP 上昇 17.1% (7/41 例)、発熱 12.2% (5/41 例)、敗血症 9.8% (4/41 例)、GPT 上昇 7.3% (3/41 例)、活動低下 7.3% (3/41 例)、嘔気 7.3% (3/41 例) 及び嘔吐 7.3% (3/41 例) 等であった。用量規制因子 (DLF) とされている中枢神経系症状の発現は 17.1% (7/41 例) であったが、いずれも軽度又は中等度で可逆的であった。なお、重篤な有害事象発現例 10 例中 7 例が投与開始後 2 カ月以内に死亡し、これらの死亡例のうち 5 例が治療関連死とされ、このうちの 2 例が「本剤との因果関係あり」とされ、3 例が「本剤との因果関係を否定できない」とされた。

国内外の治療成績と本試験の背景について検討した上で、本試験と国内外における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法 (単独療法) の治療成績とを比較した結果、AML の本試験での CR 率は 53.3% (16/30 例) で、海外の単独療法及び国内の成績での CR 率は 44% (85/195 例) 及び 47% (20/43 例) であった。ALL の本試験での CR 率は 22.2% (2/9 例) で、海外での単独療法による例は少なく、その CR 率は 29% (12/41 例) 及び国内の CR 率は 24% (4/17 例) であった。また、本試験の主な副作用発現頻度を海外及び国内の副作用発現頻度と比較した結果、本試験で認められた副作用の種類及びその発現頻度はいずれも国内外の成績と同様であったとされている。

以上より、本薬の大量療法としての有効性は同程度で副作用の種類及び発現頻度は類似しており、本療法の再現性が示唆されたとしている。

審査センターでは下記のような検討を行った。

[症例の取り扱い]

同一施設症例である登録番号

については、他施設でⅢ度房室ブロックが本薬投与 4 1 日目に発生した事例を

受けて「心電図所見に異常が認められる症例」が除外基準に追加された後にもかかわらず、投与前心電図検査を未実施のまま本薬投与を行ったこと、症例記録の有害事象欄の記載を担当医師がモニタリング担当者に依頼し（副作用判定基準に項目がなく、一部の重篤度判定はモニタリング担当者が判断せざるをえなかった）、しかもその内容確認を担当医が行っていなかったこと、当該医療機関の治験審査委員会と担当医師との連携に問題があったこと等から、これら4症例を審査資料とすることには問題があるのではないかと申請者に尋ねたところ、GCP違反症例として4例全例を解析より完全除外するとの回答を得て、これを了承した。本事例は、治験に登録された全患者の症例記録の見直し等から、当該担当医ならびに医療機関に起因する問題であり、治験を実施した他の施設においては同様な事例は発生していなかったとの申請者からの報告を受け審査センターは了解している。尚、これら完全除外となった症例の有効性・安全性に関する情報は、資料にそれぞれ個別に記載させている。

[有効性の取り扱い]

治験実施計画書では、完全寛解（CR）基準を4週間以上持続して満たしていることでCRと判定することとされていたが、登録番号 〇〇〇〇 と 〇〇〇〇 の2例がCR基準の4週間の持続が確認できていなかった。いずれの症例もCR基準到達後早期に地固め療法が実施され、地固め療法による治療関連死となった症例である。前者はCR入り後10日目からミトキサントロン+通常量シタラビン+プレドニゾロンによる地固め療法が開始され、CR入り24日後に、末梢血において芽球は見いだされていないものの、骨髓検査は未実施のまま、地固め療法による骨髓抑制に起因する敗血症と髄膜炎で死亡している。後者はCR入り後直ちに治験薬継続投与（シタラビン 1.8 g/m² x 8）による地固め療法を実施したが、CR入り26日後にARDS（成人呼吸窮迫症候群）にて死亡した症例であり、死亡時の末梢血所見と骨髓所見ではCR持続が確認されている。いずれも委員会判定でCRとされており、審査センターもその判定を了解した。この判断の妥当性につき、調査会においてご検討頂きたい。

[安全性]

当初申請者は臨床第II相試験の安全性の項において、副作用に関してのみの重篤度分類を示し、有害事象については事例の発現頻度のみの集計表しか示していなかった為、有害事象についても症例記録のデータを元に重篤度分類を行わせて資料中に結果を記載させた。（尚、有害事象は、症例記録に担当医により記載された有害事象名を「医薬品副作用用語集1996（厚生省薬務局安全課監修 薬事時報社）」を元に基本語または慣用語への読み替えが行なわれている。）また有害事象にのみ項目の上がっている視力異常、不安、循環不全、肺梗塞、血漿フィブリノーゲン減少、アレルギー、咽頭痛、ヘルペスウイルス感染症、真菌感染については、担当医師の「因果関係なし」との判定は妥当であったと審査センターは判断した。一方、有害事象発現頻度において発熱は100%、CRP上昇は97.6%となっているのに対して、感染が17.1%、敗血症が19.5%と低い理由を尋ねたところ、発熱、CRP上昇は治験実施計画書の検査・観察項目として規定していたが、感染、敗血症は検査・観察項目と規定していなかった為、担当医による症例記録の記載に際して、有害事象として記載されなかったものであろうという推測の回答がなされた。さらに申請者は、同種骨髓移植において経験される骨髓抑制の程度がシタラビン大量療法時のそれと同程度であると考えており、添付文書中の警告及び重要な基本的注意において「シタラビン大量療法は高度の骨髓抑制を起こすので十分な支持療法及び患者の管理を徹底させる」旨の記載をする回答を得て、これらを了承した。

重篤な有害事象が発現していた症例のうち登録番号 〇〇〇〇 の「因果関係なし」との申請者の判断には疑問が残ると審査センターは判断するため、調査会においてご検討頂きたい。本症例は、本薬投与後二日目に高熱、急激な血圧低下、循環不全を起こし、主治

医によれば敗血性ショックを来した可能性が高いとされている。しかし主治医は、本剤投与後に認められた高熱、血圧低下、出血傾向、循環不全、CRP上昇、プロトロンビン時間延長、血漿フィブリノーゲン増加は本薬との「因果関係なし」と判定している。審査センターは、これらの事象が本薬投与により引き起こされた白血球減少に引き続き発生した敗血症によるものであれば、因果関係については「不明」あるいは「関連の疑いあり」とすべきと考えるが、申請者は第6回効果・安全性評価委員会により「発熱に関しては投与前から上昇途上にあつたため、前治療からの影響による敗血症と判断する。また血圧低下はボルタレン坐剤によるものと判断し、薬剤との因果関係はなし」と担当医の評価を支持していることも言及して、本症例については「因果関係なし」と考えている旨の回答を得ている。

本治験では、治験実施計画書において症例記録に記載する併用薬剤はシタラビンの投与期間中（6日間）に使用された薬剤のみとされていた為、症例記録・資料から各投与コース当たりのG-C S F投与、血小板輸血、赤血球輸血の有無、総投与量、投与期間の正確な把握は困難であった。その為、審査センターは大量シタラビン療法の血液毒性に関する安全性の担保を申請者がどう考えているのか、また治験実施計画書及び症例記録の作成に不備があつたのではないかと尋ねた。申請者は、本治験は旧G C P下で実施された治験であり、治験総括医師を中心とした世話人会および全体会議で治験実施計画書及び症例記録の作成及び検討がなされ、効果・安全性評価委員会もその内容について承認しており、世話人会及び全体会議の構成メンバーは、国内における白血病治療の最先端グループであるJALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) 所属医師が大多数を占めていることから、治験実施計画書ならびに症例記録作成に不備はなかったと考えること、また白血病治療に際して、G-C S F投与、血小板輸血及び赤血球輸血による十分な支持療法を行うことは専門医の間では常識化しており、それらの開始基準等も臨床現場では十分確立したものであることから、前述の支持療法の詳細情報はなくとも大量シタラビン療法の安全性は担保できるとの回答をするとともに、添付文書の警告及び重要な基本的注意の記載により、支持療法等の徹底は可能であると回答された。審査センターは、本治験における治療関連死の頻度、有害事象・副作用の発現頻度ならびに重篤なもの占める割合等が、内外の公表論文における急性白血病治療の水準と大きく乖離しないことから、申請者の回答を了承した。この判断の妥当性につき調査会においてご検討頂きたい。

また、小児白血病治療において、本剤特有の晩期障害は報告されていないか尋ねたところ、多数の抗癌剤、全脳放射線照射等が組み合わさって長期間にわたり実施される白血病治療において、大量シタラビン療法との因果関係を特定することは困難ではあるため、市販後調査等により注意を払っていきたい旨の回答を得て、これを了承した。

[各症例の転帰]

申請時資料では、CR症例の寛解期間が数カ月までとしか記載がなく、難治性・再発性急性白血病における大量シタラビン療法の有用性が不明確であつたので、最新の転帰調査の実施を申請者に依頼したところ、転帰調査の実施については、治験実施計画書に規定しておらず、医療機関との契約期間も終了しているため、全例の調査は極めて困難であると考えられるが、CR症例に限ってCR持続の最終確認日、再発・死亡の有無について調査するとの回答を得、転帰調査が実施された。転帰調査の結果から、通常は予後が極めて不良である再発・難治性の急性白血病患者の予後改善に大量シタラビン療法が貢献している可能性は高いと審査センターは判断した。この判断の妥当性につき調査会においてご検討頂きたい。

[地固め療法を効能・効果に含めることの妥当性]

希少疾病用医薬品指定時の「予定された効能・効果」と今回申請時の「効能・効果」における表現の相違、特に「地固め療法」を含めたことの妥当性を尋ねたところ、寛解導入療法後に行なわれる療法であり、薬剤に対する耐性を白血病細胞が既に獲得していることが多い等の理由から、広義の再発・難治性急性白血病に「地固め療法」は含まれると解釈できることから、希少疾病用医薬品指定時の予定される効能・効果に「地固め療法」は含まれるとの回答を得て、これを了承した。尚、申請者は引用していないが、大量シタラビン療法 (3 g/m² 3時間点滴 12時間毎投与 6日間連日投与) 単独を地固め療法で用いた場合の有用性は、N Engl J Med 339:1649-1656, 1998 で発表されている米国国立がん研究所 (NCI) からの研究助成を受けて行なわれた Intergroup trial (EST-3489) の結果からも支持されている。

次に審査センターは、大量シタラビン単独投与の地固め療法としての有用性を示した外国における無作為化比較試験では、今回申請用量である 2 g/m² より多い 3 g/m² の用量が使用され、しかも大量療法による無病生存率の有意な向上は 60 才以上の患者においてはみとめられていなかったことから、本剤を地固め療法で用いた場合に 2 g/m² は十分な用量であるかと判断できるか、また 60 才以上患者群への大量シタラビン療法実施の安全性について申請者はどう考えるのか尋ねた。申請者は臨床第 II 相試験において 2 g/m² を採用した理由として 3 g/m² で頻発している中枢神経毒性を考慮したと安全性面での判断をまず強調した。次いで、臨床第 II 相試験で継続投与として、CR 到達後に地固め療法として大量シタラビン療法の実施された 5 例の再発・難治性急性白血病患者のうち 2 例の長期生存が得られている事実を示し、本用法・用量の妥当性を主張し、これら主張を審査センターは了承した。尚、審査センターは、今回申請の用法・用量によれば、1 コースあたりに投与されるシタラビンは、最高 24 g/m² であり、必ずしも今回申請用量が不十分なものではないと判断している。

60 才以上の患者における本療法の有効性・安全性については、申請者は、これら高齢者患者群での 3 g/m² へのコンプライアンスが不良であったことが予後改善につながらなかったと考察、高齢者では暦年齢と生物学的年齢が異なることも多く、60 才を越える患者であっても、全身状態により治療可能と判断される場合には、投与量を減ずることなく治療することが望ましいとの見解を示し、また使用上の注意において「高齢者への投与」の項で十分な注意喚起を行っているとの回答し、これらを審査センターは了承した。さらに臨床第 II 相試験において 60 才 (登録番号) の急性骨髄性白血病患者においては 1.5 g/m² に減量した地固め療法が実施されており、適切に対処することで大量シタラビン療法は安全に投与できると申請者は主張し、これを審査センターは了承した。これら判断の妥当性につき調査会においてご検討頂きたい。

[成人 ALL を効能・効果に含めることの妥当性]

臨床第 II 相試験では成人 ALL の目標症例数は 16 例以上とされていたが、症例集積のスピードが著しく不良であり、あらかじめ設定していた中間目標症例 8~10 例 (この症例数集積の時点で中間評価を行うこととしていた) を満足する 10 例の症例集積しか最終的になされず、その成績だけをもって成人 ALL の効能・効果をみとめることは困難ではないかと当初審査センターは考えたが、中間評価での試験中止条件には抵触しない寛解率が得られており、その数値から成人 ALL の本剤への反応性は示唆されているとの申請者の主張、ALL に対する大量シタラビン単独療法を用いた試験の続行には併用療法が通常選択されている ALL 治療の状況を考慮すると倫理的に問題があると考えて、試験を終了させた申請者の判断等は妥当と思われる、さらに申請者の提示した資料から日本人と外国人で薬物動態に大きな相違はなく、効果判定基準及び副作用判定基準にも内外差はほとんど存在せず、海外臨床試験成績で示されている成人 ALL に対する大量シタラビン療法の有効性・安全性は日本人へも外挿できると審査センターは判断した。さらに申請者の提示した抄録形式での

German Multicenter Trials in adult ALL (Leukemia 6 suppl 2 175-177, 1992) の結果の最終成績が Blood 92:1898-1909, 1998 に報告され、ハイリスク成人 ALL における地固め療法 (GMALL 03/87 では 3 g/m^2 を 3 時間点滴で 12 時間毎 4 日間連日、GMALL 04/89 では 1 g/m^2 を 3 時間点滴で 1 2 時間毎 4 日間連日をそれぞれミトキサントロンと併用) の有効性を示唆する結果が得られていたこと、N Engl J Med 339: 605-615, 1998 に発表されている ALL 治療に関する総説等においても成人 ALL における大量シタラビン療法は治療のオプションとして認知されていること、Mixed lineage leukemia/hybrid leukemia/biphenotypic leukemia と呼ばれる急性白血病の存在、また諸外国における承認内容においても ALL は含まれていることを総合的に判断すると、成人 ALL を効能・効果に含めることは妥当であると審査センターは判断した。この判断の妥当性を調査会においてご検討頂きたい。

[小児 AML、ALL について効能・効果、用法・用量を設定することの妥当性]

当初申請者は、小児への大量シタラビン療法の適用に関して、自社で実施した臨床試験成績が無いことから、使用上の注意「小児等への投与」において「小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること」とのみ記述するに留めていたが、審査センターは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」共通プロトコル ANLL91 等、小児における大量シタラビン療法に関する臨床研究の公表論文・報告書等が多数国内に既に存在していること、また外国においても米国 NCI からの研究助成を受けて運営されている Pediatric Oncology Group (POG) あるいは Children's Cancer Group (CCG) により実施された小児における大量シタラビン療法に関する臨床試験の公表論文が多数既に存在することから、小児への適用について用法・用量欄において明確に言及することが適切ではないかと申請者に尋ねたところ、小児については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」共通プロトコル ANLL91 等に基づき、用法・用量を設定するとの回答を得て、これを審査センターは了承した。申請者の提示した資料から日本人小児と外国人小児で薬物動態に大きな相違はなく(前述へ項参照)、効果判定基準及び副作用判定基準にも内外差はほとんど存在せず、海外臨床試験成績で示されている小児急性白血病に対する大量シタラビン療法の有効性・安全性は日本人小児急性白血病患児へも外挿できると審査センターは判断しており、申請者の外国での小児における臨床試験データを利用した効能・効果、用法・用量の設定は妥当であると考えている。小児 AML については成人より高めに 1 回用量が設定されているが、1 コース当たりで見ると 18 g/m^2 となり、成人における 24 g/m^2 より少なく(ALL についても 1 コース当たりの投与量は、小児では 12 g/m^2 となり成人より少ない)、また内外の臨床試験成績を見ても成人と比べて小児において安全性のプロフィールが著しく変化してはいないので、たとえ小児においてシタラビンの血漿クリアランスが低下していたとしても、申請用法・用量を小児に適用しても患児を著しいリスクにさらすことにはならないと審査センターは判断している。さらに審査センターは、小児への適用について用法・用量欄において明確に言及することが市販後調査の中で小児における使用実態を申請者並びに規制当局がしっかりと把握することにつながり、延いては適正使用にもつながると判断している。尚、乳児 (infant) についても最近の CCG の臨床試験成績 (J Clin Oncol 17:445-455, 1999; ibid 17:438-440, 1999) をみると大量シタラビン療法は安全に実施できており、3 名の乳児 ALL 患児 (0.64-0.9 才) と 64 名の 1-19 才の ALL 患児におけるシタラビンの総クリアランスに相違はみられないとの米国 St. Jude 小児病院からの報告もある (Br J Cancer 66 suppl XVIII S23-S29, 1992) ことから、乳児期における本療法も可能であると審査センターは考えている。これら判断の妥当性を調査会においてご検討頂きたい。

[資料の整備に関する言及]

- ・ 治験実施計画書違反症例については、各症例について違反が重複した場合に、その事実がわかるような表を作成させ、資料中に掲載させた。
- ・ CR、PR判定における骨髓検査・末梢血所見での寛解到達日ならびに寛解持続日数の詳細が不明確であった為、詳細がわかる表を作成させ、資料に掲載させた。
- ・ 「2.2 国内における試験成績（まとめ）」において記載されている公表文献が1989年以前と古いものが多い理由を尋ねたところ、文献選択の基準のひとつとして、成績が症例毎に記載されているものを含めていたためであるとの回答を得て、これを了承した。
- ・ シタラビン大量療法において特徴的な副作用である中枢神経毒性の考察において申請者が示した資料の選択に際して selection bias はないのか尋ねたところ、文献検索の手法の詳細な回答を得て、これを了承した。
- ・ 米国添付文書において、ジゴキシンの併用によりジゴキシンの血中濃度を低下させることの併用注意の文言があるため、本邦においても使用上の注意に反映させる必要性はないか尋ねたところ、その使用上の注意は Kuhlmann, J. et al., *Arzneim Forsch / Drug Res*32:698-704, 1982 の文献に基づいて設定されたものではあるが、以下の理由により本邦での記載は不要と申請者は判断しているとの回答を得て、これを了承した。
 - ① 文献の症例で本薬と共に使用されている薬剤であるシクロフォスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン、プロカルバジン及びジゴキシンの国内添付文書ではこの相互作用に関する記載がない。
 - ② シタラビンについてもドイツ、イギリスの添付文書には記載がない。
 - ③ 文献において相互作用の機序として想定されている消化管粘膜障害による吸収率の低下は、ジゴキシンの他の薬剤でも可能性があり、ジゴキシンのみに限ることではない。
 - ④ ジゴキシンの濃度の上昇（毒性発現）に影響するのではなく低下（薬効減少）へ影響する相互作用ということから、両剤の併用による危険性は少ないと考える。

【総合評価】

審査センターでは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本薬を承認して差し支えないと考えるが、調査会において特に下記の点について議論した上で、承認の可否をご判断頂きたい。

- (1) 効能・効果の妥当性
急性リンパ性白血病を効能・効果に含めることの妥当性
- (2) 用法・用量の妥当性
小児における用法・用量を設定することの妥当性
- (3) 安全性
大量シタラビン療法のもたらすベネフィットは、リスクを上回っているが、臨床試験で得られた安全性に関する情報は適切に添付文書の使用上の注意（案）に反映されているか

3. 医薬品機構による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

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）があったほかは、薬事法施行規則第18条の4の3（申請資料の信頼性の基準）に適合すると考えられ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「条件付き適合」とされ、正確な症例記録を作成する必要があった4症例をGCP不適合とし、これらの症例を削除した上で提出された承認審査資料

に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

平成 11 年 8 月 5 日

調査会における審議概要

抗悪性腫瘍剤調査会

I. 審議経過

調査会開催日：平成 11 年 8 月 5 日

調査会結論

提出された資料よりみて、効能・効果、用法・用量、使用上の注意を整備した上で承認して差し支えない。特別部会に上程する。

II. 調査会報告書

規格及び試験方法、安定性に関する部分については、既に調査会での審議の前に国立医薬品食品衛生研究所の委員を含め事前に審査がなされており、調査会では特に問題となる点は認められなかった。

毒性に関しては、原体と強制劣化品との間に差異は認めず、特に問題となる点は認められなかった。

薬効薬理試験に関しては、「安全性に及ぼす投与間隔の影響」の検討について、「結果」の項を適切な表現に改めるよう求めた。提出された本薬投与後の白血病細胞の細胞周期分布と細胞比率の説明及び結論に関する説明について検討し、その内容を了承した。

本薬の大量療法時の小児での体内動態に関して、審査概要書（その 1）に記載されている内容については妥当と判断された。

臨床試験においては、特に問題となった以下の点について審議がなされ、4～6 については、申請者に回答を求めた。

1. 臨床第Ⅱ相試験の有効性の取り扱いに関して、CR 基準の 4 週間の持続が確認できていなかった 2 症例については、取り扱いを実施計画書で決めておくべきであったとの意見がだされたものの、急性白血病では速やかに次コースを実施するため 4 週間の寛解持続期間が必ずしも確認できないことがあり、地固め治療実施以降に芽球の増加がなければ CR の判定が妥当と判断できるとされ、有効性の症例の取り扱いについては了承された。
2. 転帰調査の結果について、通常は予後が極めて不良である再発又は難治性の急性白血病患者の予後改善に大量シタラビン療法が貢献している可能性が高いと審査センターが判断したことについては了承された。また、地固め療法を効能・効果に含めることについては、海外の主要な比較試験では $3\text{g}/\text{m}^2$ の用量が用いられているが、臨床第Ⅱ相試験で地固め療法が施行された 5 例のうち 2 例が長期生存例であることから、本試験と同用量 ($2\text{g}/\text{m}^2$) でよいと判断でき、また本療法の用量については先ず安全性の面を重視して判断を行うため、60 才以上の患者における本療法の有効性及び安全性に対する審査センターの判断は妥当であるとされた。さらに、小児では大量療法を寛解導入療法よりも地固め療法に用いてきており、有効性に関する文献報告が蓄積されていることから、効能・効果に地固め療法を含めることは問題ないと判断された。
3. 成人 ALL を効能・効果に含めることについて、本臨床試験において症例数は少ないもの

の CR の症例が認められていること、Mixed lineage leukemia/hybrid leukemia/biphenotypic leukemia と呼ばれる急性白血病が存在すること、また諸外国での承認状況及び有効性を示唆する文献報告があること等を考慮し、成人 ALL を効能・効果に含めることは妥当であるとする審査センターの判断を支持することとした。また、小児への大量シタラビン療法の適用に関して、本邦及び海外に多数の臨床研究の公表論文・報告書等が既に存在していること、日本人小児と外国人小児との薬物動態の相違並びに効果判定基準及び副作用判定基準の内外差を考慮した場合に海外臨床試験成績で示されている小児急性白血病に対する本療法の有効性・安全性は日本人小児急性白血病患者へも外挿できると判断されること、小児の1コース当たりの総投与量は成人より少なく、成人と比べて安全性のプロフィールに著しい変化がないことから患者を著しいリスクにさらすことにはならないこと、また申請者が示している本療法による小児急性白血病に関する更なる知見を得るための再発又は難治性の小児 AML 及び ALL を対象とした市販後臨床試験の実施及び可能な限り患者全例を対象とした使用成績調査等の実施により小児における使用実態を申請者及び規制当局が把握できると考えられること、さらに本療法が適応外使用として広く実施されている現状は安全対策上好ましいものではなく、本薬がオーファンドラッグであることも鑑み、乳児を含めた小児 AML 及び ALL の効能・効果、用法・用量を設定することは妥当と判断した。

- 4.用法・用量に関して、成人の AML 及び ALL に対する投与期間については、副作用の発現に注意を促す意味も込めて、最長で6日間であることを明記するよう指導したところ、「…点滴で最大6日間連日静脈内投与する。」と記載するとの回答がなされ、これを了承した。また、点滴投与時間について、3時間投与を目安に行い、これより短時間及び長時間の点滴静注時間ではいかなる結果が生じるかを具体的に添付文書に記載するよう求めた。その結果、「点滴時間は本剤の有効性及び安全性に関与しており、時間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加につながるおそれがあり、時間の延長は患者の負担も大きく、薬剤の暴露時間増加により骨髓抑制の遷延に伴う感染症・敗血症の増加につながるおそれがある。」と「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載するとの回答がなされ、検討した結果、これを了承した。
- 5.安全性に関して、重篤な有害事象が発現していた症例のうち、「因果関係なし」と判断された症例（登録番号 ）については、治験薬投与前には軽度の感染症が認められており、治験薬投与で好中球が急激に低下し重度の敗血症を併発したと判断するのが妥当であるとされ、疑いありとして再集計するよう求めたところ、「関連の疑いあり」として集計した場合の因果関係別有害事象及びグレード別副作用の発現率が示され、資料へ反映するとの回答がなされたことから、これを了承した。また、登録番号 は、敗血症による死亡と推定でき、有害事象及び死因との因果関係は「関連あり」が妥当と判断され、再集計するよう求めた。その結果、「関連あり」として集計した場合には治療関連死とされた5例のうち、「本剤との因果関係あり」3例（再集計前：2例）、「本剤との因果関係を否定できない」2例（再集計前：3例）となることが示された。通常は、好中球数が極めて低値での発熱では、血液培養とともに直ちに十分な種類と量の抗生剤を投与することが敗血症死を予防するための原則であるが、本症例については抗生剤の投与がなされておらず、支持療法としてレベルの低い施設が一部でみられていることから、「使用上の注意」をさらに詳細なものにする必要があると判断され、本剤投与後の白血球数（好中球数）減少時の38℃以上またはそれ以下でも悪寒・戦慄を伴う場合の発熱時には血液培養とともに十分な種類・量の広域抗生物質を直ちに投与する旨を「警告」欄に記載すること。さらに、それに併せて、「重要な基本的注意」における記載ぶりを変更するよう求め、提出された回答を検討した結果、これらを了承した。
- 6.ARDS（成人呼吸窮迫症候群）が発生した時の具体的な対処療法（ステロイド療法等）を「使用上の注意」に反映することを検討するよう求めた。その結果、ARDSに対する具体

的な治療法としては、原因疾患の治療、呼吸及び循環動態の管理、合併症対策及び薬物療法が考えられるが、薬物療法については大規模臨床試験で有用性が証明された薬物はなく、ステロイド投与については否定的な報告もあり、治療法は現在なお確立していないとされ、「重大な副作用」の成人呼吸窮迫症候群の項を「…急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。」と変更するとの回答がなされ、検討した結果、これを了承した。また、副作用の項に因果関係が否定できなかった完全房室ブロックの発現した症例の事実を記載するよう求めたところ、「重大な副作用」の項にその事実を反映する旨の回答がなされたことから、これを了承した。

以上のような審議の結果、成人及び小児に対する急性白血病患者に対して本薬の抗腫瘍効果、安全性は本申請資料で確認できたと判断され、本剤を承認して差し支えないとの結論に達したため、特別部会に上程することとされた。

審査概要書（その2）

平成11年10月15日

I. 調査会審議終了以降の対応

(1) 規格及び試験方法

- 定量法のバリデーションの精度に関して、試験日、試験者、装置をランダムに変化させた試験を実施し、併行精度及び室内再現性について検討するよう指導した。その結果、各変動因子を個別に変動させた組み合わせについて分析を行い、得られた結果の解析から、繰り返し3回の分析で得られた併行精度の相対標準偏差は0.25~0.70%と小さく、試験日、試験者、装置を個別に変化させても、危険率5%で8つの定量結果間に有意差を認めず、高い室内再現精度を有することが確認されたとの回答がなされ、これを了承した。

(2) 添付文書 効能・効果

- 本薬は、初回寛解導入時に他の抗がん剤を用いた化学療法を施行し無効であった症例に対しても使用可能であるため、適応範囲を明確にする必要があると判断されることから、「再発・難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）」との表現は、「再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）」と修正することとした。

(3) 添付文書 用法・用量

- 成人のAML及びALLに対する用法・用量については、調査会の判断どおり、6日間の投与日数が最大であることを明確にするため、「…点滴で最大6日間連日静脈内投与する。」と記載することとした。また、点滴投与の時間として3時間投与を目安に行う必要があると考え、調査会の判断どおり、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、「点滴時間は本剤の有効性及び安全性に関与しており、時間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加につながるおそれがあり、時間の延長は患者の負担も大きく、薬剤の暴露時間増加により骨髄抑制の遷延に伴う感染症・敗血症の増加につながるおそれがある。」と記載することとした。更に、他の抗腫瘍剤と併用する場合の注意事項については、「重要な基本的注意」に反映することとした。

(4) 添付文書 使用上の注意

- ARDS（成人呼吸窮迫症候群）が発生した場合の具体的な対処療法に関しては、治療法が確立していないことを踏まえ、調査会の判断どおり、「…急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。」を追記することとした。
- 本剤投与後の白血球数（好中球数）減少時の高熱または悪寒等を伴う場合の発熱については、調査会の判断どおり、「警告」の欄に「本療法により白血球（好中球）数が減少しているとき、38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合には感染症を疑い、血液培養により感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与すること（重要な基本的注意の項参照）。」と記載するとともに、「重要な基本的注意」の項を、「38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合、感染症を疑い、血液培養による感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗生物質を投与する。…」と修正することとした。
- 因果関係が否定できなかった完全房室ブロックの発現した症例の取り扱いについては、

調査会の判断どおり、「重大な副作用」の項に「完全房室ブロック(2.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載し、その事実を反映することとした。

(5)「審査概要書(その1)」

ホ. 薬理作用に関する資料

- ・ 薬理作用に関して、「細胞内シタラビン」等の表現を「細胞内シタラビン濃度」等と修正するとともに、分かり易い表現にするため「本薬の大量療法(2~3g/m²)では、…本薬の細胞内量が増加し…。本薬の大量療法の投与間隔を抗腫瘍効果及び安全性の面から検討した結果、9~12時間が適当である。これは本薬が先ずS期の細胞の増殖を阻止する。休止期(G₀期)にある白血病細胞は細胞周期が回り、8~10時間後に本薬の感受性の最も高くなるDNA合成期(S期)に導入されるため、S期細胞の割合が高まり、S期細胞に選択性の高い本薬の抗腫瘍効果が高まるためとされている。…本薬の大量療法により到達される最高血漿中濃度 50~100 μM 以下の濃度で本薬がアポトーシスにみられるDNA断裂の活性化によって…示唆されている。」と、記載を変更することが妥当と審査センターは判断した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

- ・ [地固め療法を効能・効果に含めることの妥当性]において、60才以上の患者における本療法の有効性・安全性に関する部分については、分かり易い表現にするため以下の通り、記載を変更することが妥当と審査センターは判断した。

「60才以上の患者における本療法の有効性・安全性については、申請者より、高齢者患者群での3 g/m²へのコンプライアンスが不良であったことが高齢者患者群における予後改善につながらなかったとの考察がなされたが、高齢者では暦年齢と生物学的年齢が異なることも多く、60才を越える患者であっても、全身状態により治療可能と判断される場合には、投与量を減ずることなく治療することが望ましいとの見解が示された。また、本療法を60才以上の高齢者に施行するにあたっては、使用上の注意の「高齢者への投与」の項で十分な注意喚起を行っているとの回答がなされ、これらを審査センターは了承した。さらに臨床第Ⅱ相試験において60才(登録番号)の急性骨髄性白血病の患者においては1.5 g/m²に減量した地固め療法が実施されており、適切に対処することで大量シタラビン療法は安全に投与できると申請者は主張し、これを審査センターは了承した。」

II. 審査結果

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び抗悪性腫瘍剤調査会における審議の結果、本薬を承認して差し支えないと判断する。

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
キロサイドN注	日本新薬(株)	<p>1管(20mL)中、シタビンを400mg含有する注射剤</p> <p>新効能・新用量医薬品</p> <p>効能・効果</p> <p>「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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は難治例に対する寛解導入療法(カバネージ療法) ・地固め療法 <p>ただし、急性リンパ性白血病については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。」</p> <p>(代謝拮抗剤：422)</p>	<p>10年</p> <hr/> <p>規制区分</p> <p>劇薬 指定医薬品 要指示医薬品 広告制限 医薬品</p>	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。