

審査報告書

平成 26 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]	キロサイド注 20mg、同注 40mg、同注 60mg、同注 100mg、同注 200mg
[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 26 年 6 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 管 (1mL、2mL、3mL、5mL 又は 10mL) 中にシタラビン 20mg、40mg、60mg、100mg 又は 200mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請迅速審査 (平成 26 年 7 月 24 日付け薬食審査発 0724 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[担当審査部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 11 月 18 日

[販 売 名] キロサイド注 20mg、同注 40mg、同注 60mg、同注 100mg、同注 200mg

[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 26 年 6 月 30 日

[審査結果]

提出された資料から、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (変更なし)

1. 急性白血病 (赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む)。
2. 消化器癌 (胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等)、肺癌、乳癌、女性性器癌 (子宮癌等) 等。ただし他の抗腫瘍剤 (フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等) と併用する場合に限る。
3. 膀胱腫瘍

[用法・用量] (下線部追加)

1. 急性白血病

(1) 寛解導入

急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常 1 日小児 0.6~2.3mg/kg、成人 0.8~1.6mg/kg を 250~500mL の 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は 20mL の 20%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常 2~3 週間連続投与を行う。

(2) 維持療法

寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を 1 週 1 回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。

(3) 髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして 1 回 25~40mg を 1 週間に 1~2 回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

1 歳	2 歳	3 歳以上
15~20mg	20~30mg	25~40mg

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

2. 消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等

(1) 静脈内注射

消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩等）と併用するときは、シタラビンとして通常1回0.2~0.8mg/kgを1週間に1~2回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。

(2) 局所動脈内注射

局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常1日0.2~0.4mg/kgを他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用して持続注入ポンプで投与する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

3. 膀胱腫瘍

膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常200~400mgを、また、他の抗腫瘍剤（マイトマイシンC等）と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常100~300mgを10~40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して1日1回又は週2~3回膀胱内に注入する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

審査報告 (1)

平成 26 年 10 月 10 日

I. 申請品目

[販売名] キロサイド注 20mg、同注 40mg、同注 60mg、同注 100mg、同注 200mg
[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 26 年 6 月 30 日
[剤形・含量] 1 管 (1mL、2mL、3mL、5mL 又は 10mL) 中にシタラビン 20mg、40mg、60mg、100mg 又は 200mg を含有する注射剤

[申請時効能・効果] (変更なし)

1. 急性白血病 (赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む)。
2. 消化器癌 (胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等)、肺癌、乳癌、女性性器癌 (子宮癌等) 等。
ただし他の抗腫瘍剤 (フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等) と併用する場合に限る。
3. 膀胱腫瘍

[申請時用法・用量] (下線部追加)

1. 急性白血病

(1) 寛解導入

急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常 1 日小児 0.6~2.3mg/kg、成人 0.8~1.6mg/kg を 250~500mL の 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は 20mL の 20%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常 2~3 週間連続投与を行う。

(2) 維持療法

寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を 1 週 1 回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。

(3) 髄腔内化学療法

白血病の髄膜浸潤において、通常、成人にはシタラビンとして 1 回 25~40mg を 1 週間に 1~2 回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調整する。

なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

<u>1 歳</u>	<u>2 歳</u>	<u>3 歳以上</u>
<u>15~20mg</u>	<u>20~30mg</u>	<u>25~40mg</u>

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

2. 消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等

(1) 静脈内注射

消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤 (フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩等) と併用するときは、シタラビンとして通常 1 回 0.2~0.8mg/kg を 1 週間に 1~2 回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。

(2) 局所動脈内注射

局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常 1 日 0.2~0.4mg/kg を他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用して持続注入ポンプで投与する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

3. 膀胱腫瘍

膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常 200~400mg を、また、他の抗腫瘍剤（マイトマイシン C 等）と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常 100~300mg を 10~40mL の生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して 1 日 1 回又は週 2~3 回膀胱内に注入する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は、既承認製剤の用法・用量についての投与経路の追加に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

1. 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

(1) 申請品目の概要

シタラビン（以下、「本薬」）は、1959 年に Walwick らにより合成され（Proc Chem Soc 1959; 84）、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。本薬は、生体内のデオキシシチジンキナーゼによって三リン酸化され、活性代謝物である 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 合成を阻害するとともに、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。

(2) 開発の経緯等

本邦では、本薬は、1971 年 3 月に「急性白血病」、1973 年 4 月に「消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等」、及び 1984 年 2 月に「膀胱腫瘍」を効能・効果として承認されている。海外では、2014 年 8 月時点で上記の急性白血病等に関する効能・効果にて 67 の国又は地域で承認されている。

このうち、米国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリアを含む 32 の国又は地域では、白血病における髄膜浸潤等に対する投与経路として髄腔内投与が承認されている。また、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与は、代表的な国内外の診療ガイドライン等において標準的な治療として位置付けられている（「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 教科書等を用いたエビデンス調査」の項参照）。

申請者は、国内外の教科書、診療ガイドライン、公表論文等の内容を基に検討を行った結果、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与の有用性は医学薬学上公知であると判断し、今般、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号・医薬審第 104 号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく本薬の承認事項一部変更承認申請を行った。

また、厚生労働省医薬食品局審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛に発出されている（平成 26 年 7 月 24 日付け薬食審査発 0724 第 2 号）。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

急性白血病に対して、シタラビン（以下、「本薬」）は静脈内投与で承認されており、髄腔内投与でも殺細胞作用は期待されることから、今般の承認申請において、新たな薬理試験成績は提出されなかった。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今般の承認申請において、新たな評価資料は提出されなかった。また、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験に関する以下の公表論文が参考資料として提出された。

- 本薬は、生体内のデオキシシチジンキナーゼにより三リン酸化され、活性代謝物である Ara-CTP（4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-pyrimidinone-5'-triphosphate）となる（Cancer Res 1985; 45: 6244-9 等）。また、本薬は、主に肝臓及び血中で、シチジンデアミナーゼにより不活性代謝物である Uracil arabinoside（以下、「Ara-U」）となる。ヒトの脳、脳脊髄液、腎臓、肝臓、肺、血漿及び脾臓におけるデオキシシチジンキナーゼ及びシチジンデアミナーゼの酵素活性が検討され、いずれの酵素活性も脳脊髄液（それぞれ 0 及び 18nmol/g/h）及び血漿（それぞれ 0 及び 30nmol/g/h）では極めて低く、シチジンデアミナーゼの酵素活性は肝臓（6,553nmol/g/h）及び脾臓（9,820nmol/g/h）で高かった（Cancer Res 1973; 33: 2816-20）。
- ヒトの正常組織（脾臓、胸腺、前立腺、精巣、卵巣、小腸、結腸、末梢血白血球、心臓、脳、胎盤、肺、肝臓、骨格筋、腎臓及び膵臓）におけるシチジンデアミナーゼの mRNA 発現がノーザンブロット法により検討され、シチジンデアミナーゼの発現は末梢血白血球において最も高く、脳において最も低かった（Biochim Biophys Acta 1996; 1312: 99-104）。
- シトクロム P450（以下、「CYP」）分子種（1A2、2C8、2C9、2D6 及び 3A4）を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、本薬は CYP3A4 により代謝され、また、CYP3A4 (IC₅₀: 1.6µg/mL) を阻害した（Hematology 2004; 9: 217-21）。
- ヒト有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1 及び 3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株、並びに多剤耐性関連タンパク（以下、「MRP」）2 及び 4 を発現させた HEK293 細胞株から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターに対する本薬の阻害作用が検討され、本薬（10µmol/L）は OAT1 を介したメトトレキサートの取込みを約 50%阻害した（Transl Res 2013; 162: 398-409）。

申請者は、上記の公表論文を基に、本薬を髄腔内投与した場合の、本薬の消失における代謝の寄与及び薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬を静脈内投与した場合、本薬は末梢血、肝臓及び脾臓中において、シチジンデアミナーゼにより速やかに不活性代謝物である Ara-U に代謝されるが、脳脊髄液中におけるシチジンデアミナーゼの酵素活性は低いことから、本薬を髄腔内投与した場合、本薬は脳脊髄液中ではほとんど代謝を受けないと考えられる。

また、本薬を髄腔内投与した場合、本薬は脳脊髄液中から循環血中にほとんど移行しないこと（「3. (i) <提出された資料の概略> 髄腔内投与時における本薬の PK に関する申請者の考察」の項参照）、及び本薬は主にシチジンデアミナーゼにより代謝されることが考えられることから、本薬が CYP3A4 及び OAT1 を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える。

<審査の概略>

機構は、ヒト生体試料を用いた上記の非臨床薬物動態試験以外で、髄腔内投与時における本薬の薬物動態（以下、「PK」）に関して得られている知見について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

アカゲザル、ラット及びウサギに本薬を髄腔内投与した際の本薬のPKについて、下記の検討結果が報告されている。

- アカゲザル（2例）に³H標識した本薬1mg/kgを髄腔内投与した結果、脳脊髄液中における本薬濃度は二相性の消失推移を示し、 $t_{1/2\alpha}$ （個別値、以下同様）はそれぞれ22.8及び32.3min、 $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ116及び115.3min、CLはそれぞれ7.8及び7.2mL/minであった（Cancer Res 1982; 42: 1736-9）。なお、サルにおける脳脊髄液中からの本薬のCLは、ヒトにおけるCL（0.42mL/min）と比較して高値を示し、当該差異はシチジンデアミナーゼの種差に起因する可能性が考えられるが、明確な理由は不明である。
- ラットに¹⁴C標識した本薬2 μ Ciを髄腔内又は脳室内に持続投与、若しくは¹⁴C標識した本薬50 μ Ciを静脈内投与した際の脳放射能濃度は、静脈内投与と比較して、髄腔内及び脳室内投与で高値を示した（Brain Res 2000; 856: 281-90）。
- ウサギに³H標識した本薬0.045mgを脳室（2例）又は腰部（2例）から髄腔内投与し、投与1時間後に安楽死させた後、脊髓の凍結切片を作成し、当該切片中の放射能濃度が検討された。なお、凍結切片は個体ごとに80枚作成され、そのうち10枚が当該検討に用いられた。その結果、投与部位（脳室又は腰部）に依らず、いずれの切片についても全面積の80%以上で放射活性が認められた。また、放射能の分布は脳脊髄液中だけではなく脊髓全体に認められ、脊髓中放射能濃度は12.2～172.3 μ mol/kgの範囲であった（J Natl Cancer Inst 1988; 80: 1211-6）。本検討における脊髓中放射能濃度は本薬の有効濃度（0.4 μ mol/L）（Cancer Res 1970; 30: 2627-35）を上回っていたこと、及び本薬の臨床用量（417～667 μ g/kg（25～40mg/60kg）に相当）は本検討における用量（11.3 μ g/kgに相当）と比較して高用量であることから、臨床用量で本薬をヒトに投与した場合にも、脊髓中本薬濃度は有効濃度を上回ると考えられる。

なお、申請者は、①ヒト生体試料及び動物を用いた非臨床薬物動態試験に関する上記の公表論文を基に、髄腔内投与時における本薬の非臨床PKに関する知見は、排泄に関する知見を除き概ね得られていると判断したこと、並びに②本薬の排泄については、臨床試験成績（「3.（i）＜提出された資料の概略＞髄腔内投与時における本薬のPKに関する申請者の考察」の項参照）を基に評価可能と考えることから、今般の承認申請において、非臨床薬物動態試験に関する新たな評価資料を提出しなかった旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

（iii）毒性試験成績の概要

以下の理由から、今般の承認申請において、新たな毒性試験成績は提出されなかった。

- 既承認の投与経路である静脈内投与と比較して、髄腔内投与での全身曝露は低く、また、本薬の代謝及び排泄経路は同様であること（「3.（i）＜提出された資料の概略＞髄腔内投与時における本薬のPKに関する申請者の考察」の項参照）。
- 髄腔内局所に対する安全性について、下記の理由から、本薬の臨床使用時における髄腔内局所について一定の安全域を担保できると考えること。
 - ラットに本薬を0.16～1.28mgの用量で単回髄腔内投与し、主として神経毒性を評価した試験では、1.28mg投与群で1/9例の死亡が認められたが、神経毒性は認められなかったこと（Cancer Res 1989; 49: 977-82）。
 - 上記の試験において、ラットにおける無毒性量は0.64mgであることが報告されている。また、ラット及びヒトの脳脊髄液総量は、それぞれ約0.25及び130mLであることが報告されている（Fundamental neuropathology for pathologists and toxicologists（John Wiley & Sons 2011, NJ, USA））。ラットにおける無毒性量0.64mg及び臨床用量40mgの髄腔内投与後における髄腔内濃度はそれぞれ約2.56及び0.31mg/mLと概算され、臨床用量の本薬投与時と比較してラットにおける無毒性量での髄腔内

濃度は約 8.3 倍高値であること。

- 国内の製造販売後における髄腔内投与に係る自発報告（96 例）からは、中枢神経系障害を除いて、投与経路別で有害事象の発現状況に明らかな差異は認められておらず（「3. (ii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項参照）、髄腔内投与時に注意を要すると考えられた神経系障害に対する注意喚起を適切に行うことを前提として、髄腔内投与時における安全性は忍容可能と考えること。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今般の承認申請において、新たな資料は提出されなかった。また、髄腔内投与時におけるシタラビン（以下、「本薬」）の薬物動態（以下、「PK」）に関する以下の公表論文が参考資料として提出された。

髄腔内投与時における本薬の PK に関する申請者の考察

申請者は、公表論文について、JAPIC医学文献情報・学会演題情報、医学中央雑誌、JMED Plus及びMEDLINEを用いて以下の検索条件で抽出し、髄腔内投与時における本薬のPKに関する臨床試験成績について調査を行った。

検索条件：

- ① " シタラビン " or " cytarabine " or " ara-c "
- ② " 脳脊髄液 " or " Cerebrospinal Fluid " or " 髄腔内 " or " intrathecal "
- ③ " 薬物動態 " or " pharmacokinetics "
- ④ " CYTARABINE "
- ⑤ " INJECTIONS, SPINAL " or " INJECTIONS, INTRAVENTRICULAR "
- ⑥ ④ and " cerebrospinal fluid " or " blood " or " urine " or " metabolism " or " Pharmacokinetics "
- ⑦ " Intrathecal " or " Intraspinal "（標題に含むもの）

髄腔内投与時における本薬の PK に関する知見として、上記の検索条件で該当した公表論文は、計 16 報（国内論文 9 報及び海外論文 7 報）であった（国内論文：2013 年 11 月 6 日時点、海外論文：2013 年 10 月 25 日時点）。

国内論文における、髄腔内投与後の本薬の PK に関する知見は、1 施設から日本人患者 4 例についての報告であった（下表）。

髄腔内投与時における本薬の PK パラメータ（国内）

患者背景	疾患 (投与目的)	本薬の 投与状況	PKパラメータ			
			組織内濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	血漿中濃度 (ng/mL)
69歳・女 150cm・39kg ^{*1-5}	播腫性脳腫瘍 (治療)	20mg、脳室内投与 ^{*10}	脳室：84.7 腰髄部：19.8	脳室：771 腰髄部：224	脳室：2.52 腰髄部：5.34	—
		20mg、腰部髄腔内 投与 ^{*10}	脳室：0.39 腰髄部：94.2	脳室：5.9 腰髄部：937	腰髄部：3.71	—
		20mg/2hr、灌流（脳 室内から腰部髄腔 内へ） ^{*11}	脳室：125.8 腰髄部：45.6	脳室：286.1 腰髄部：217.9	脳室：1.22 腰髄部：1.47	—
		30mg/2hr、灌流 （腰部髄腔内から 脳室内へ） ^{*11}	脳室：47.7 腰髄部：188.6	脳室：180.2 腰髄部：977.9	脳室：2.12 腰髄部：3.99	—
		30mg/2hr、灌流 （脳室内から腰部 髄腔内へ） ^{*11}	腰髄部： 83.5、64.2、 64.1	—	—	ND
28歳・女 164cm・45kg ^{*5-7}	悪性脳腫瘍 (治療)	20mg/1hr、灌流 （脳室内から腰部 髄腔内へ） ^{*11}	脳室：118	—	—	ND
		30mg/1hr、灌流 （脳室内から腰部 髄腔内へ） ^{*11}	脳室：174	—	3.16、4.04、 2.65	ND
54歳・女 150cm・40kg ^{*5,8}	播腫性脳腫瘍 (治療)	30mg/1.75hr、灌流 （脳室内から腰部 髄腔内へ） ^{*11}	腰髄部：85.65	腰髄部：297.3	—	ND
		15mg/3hr、灌流 （脳室内から腰部 髄腔内へ） ^{*11}	腰髄部：15.86	腰髄部：120.3	—	ND
47歳・男 ^{*9}	乏突起星細胞 腫（治療）	10mg/2hr、灌流 （脳室内から腰部 髄腔内へ）	腰髄部： 5.55、6.48	腰髄部： 45.65、46.08	—	—

*1 : Jpn J TDM 1998; 15: 272-7、*2 : Jpn J Hosp Pharm 1999; 25: 376-84、*3 : TDM 研究 1998; 15: 97-8、*4 : Ann Pharmacother 1998; 32: 1008-12、*5 : Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 415-20、*6 : TDM 研究 1997; 14: 162-7、*7 : Biol Pharm Bull 2000; 23: 784-7、*8 : Jpn J TDM 1999; 16: 305-13、*9 : Biol Pharm Bull 2001; 24: 436-8、*10 : 投与後 3 時間の組織内濃度から PK パラメータを算出、*11 : C_{max} 時点の組織内濃度から PK パラメータを算出、— : 記載なし、ND : 検出されず（定量下限：50ng/mL）

また、海外論文における、髄腔内投与後の本薬の PK に関する知見は、7 施設から外国人患者 20 例についての報告であった（下表）。

髄腔内投与時における本薬及びの PK パラメータ（海外）

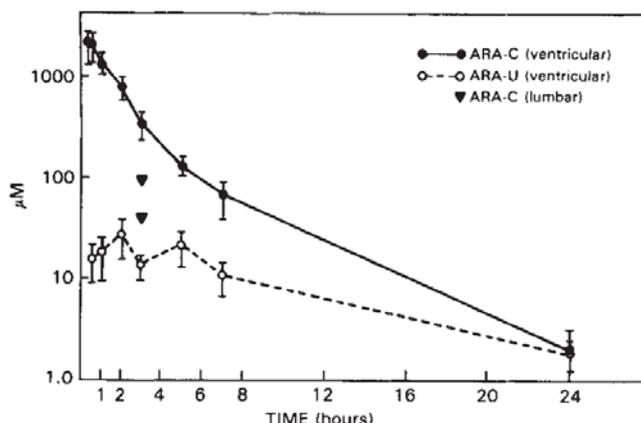
患者背景 ・例数 ^{*1}	疾患 (投与目的 ^{*2})	本薬の 投与状況	PKパラメータ			
			組織内濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)、その他	血漿中濃度 (ng/mL)
49歳（中央値）・女 7例 ^{*3}	乳癌の髄膜転移 (治療)	100mg、脳室内投与 ^{*10}	脳室：4,060± 1,530	—	1.45±0.61	ND（定量下限： 12,200）
11.6歳（平均値）・男 5例及び女2 例 ^{*4}	ALLの髄膜転移 (治療)	30mg、脳室内 投与	脳室：486 (15min) 脳室：0.243 (24hr)	1,430±240	$t_{1/2\alpha}$ ：1.0±0.1 $t_{1/2\beta}$ ：3.4±0.3 CL：0.42±0.07 mL/min Vd：55±8.9mL	ND（定量下限： 243）
16歳・男 ^{*5}	B細胞性ALL (発症抑制)	50mg/m ² 、髄 腔内投与	脳室：0.29 腰髄部：0.51（以 上、24hr） 脳室：0.11 腰髄部：0.18（以 上、48hr）	—	—	—
9歳・女 ^{*6}	ALLの髄膜転移 (治療)	60mg/m ² 、髄 腔内投与 ^{*10}	コース1：96.6 コース2：212	コース1：786 コース2：999	コース1：1.9 コース2：2.9	—
6歳・女 ^{*6}	ALLの髄膜転移 (治療)	30mg/m ² 、髄 腔内投与 ^{*10}	コース1：50.3 コース2：83.9	コース1：213 コース2：352	コース1：1.9 コース2：1.8	—
成人・女 ^{*7}	AML	50mg/m ² 、髄 腔内投与	—	—	$t_{1/2\alpha}$ ：0.5 $t_{1/2\beta}$ ：3.4	—
50歳・男 ^{*8}	慢性髄膜炎	45mg/m ² 、腰 部髄腔内投与 ^{*10}	1回目：10 2回目：37 (以上、脳室)	—	2.2	ND（定量下限： 48.6）
成人 ^{*9}	中枢神経系悪性 黒色腫	50mg/m ² 、腰 部髄腔内投与	—	—	2	放射能濃度とし て約0.6 μg eq./mL

*1：個別症例に関する報告は記載を省略した、*2：髄膜浸潤に対する治療又は発症抑制、*3：Cancer Chemother Pharmacol 2000; 46: 382-6、*4：Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 826-30、*5：Cancer 1993; 71: 117-23、*6：Med Pediatr Oncol 1990; 18: 136-42、*7：Med Pediatr Oncol 1982; 10 (Suppl 1): 157-68、*8：J Neurol 1981; 226: 73-6、*9：Clin Pharmacol Ther 1971; 12: 944-54、*10：C_{max} 時点の組織内濃度から PK パラメータを算出、ALL：急性リンパ性白血病、AML：急性骨髄性白血病、—：記載なし、ND：検出されず

申請者は、上記の公表論文を基に、髄腔内投与後の本薬の PK について、以下のように説明している。

- 下記の試験結果も踏まえると、脳脊髄液中からの本薬の消失は血漿中と比較して遅く、髄腔内投与では、静脈内投与と比較して、より低用量で本薬を投与した場合においても、高い脳脊髄液中本薬濃度を維持することが可能であると考えられる。なお、本薬を髄腔内投与した際の血漿中本薬濃度を検討した結果、検討されたいずれの患者においても血漿中に本薬は検出されなかった。
 - 急性骨髄性白血病（以下、「AML」）患者に、本薬 100mg/m² を持続静脈内投与（4 例）した際の血漿中からの本薬の消失相半減期（平均値±標準偏差、以下同様）は 1.6±0.5 時間であり、本薬 50mg/m² を髄腔内投与（1 例）した際の脳脊髄液中からの消失相半減期は 3.4 時間であった（Med Pediatr Oncol 1982; 10 (Suppl 1) : 157-68）。
 - AML 患者に、本薬 1g/m² を 3 時間かけて静脈内投与（4 例）した場合、脳脊髄液中本薬濃度は投与終了直後では 347±108ng/mL であり、投与 3 時間後では 123±46ng/mL まで減少したが、本薬 50mg/m² を髄腔内投与（1 例）した場合、脳脊髄液中本薬濃度は投与 10 及び 26.5 時間後でそれぞれ 1,000ng/mL 以上及び 100ng/mL 以上であった（Med Pediatr Oncol 1982; 10 (Suppl 1) : 157-68）。
 - 急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）患者等（7 例）に、本薬 30mg を髄腔内投与した場合、脳脊髄液中本薬濃度は投与直後に最も高値を示した後、緩やかに消失し、投与 24 時間後まで本薬の有効濃度である 0.4 $\mu\text{mol/L}$ (97.3ng/mL)（Cancer Res 1970;

30: 2627-35) を維持した (下図) (Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 826-30)。



本薬 30mg を脳室内投与後における本薬 (Ara-C) 及び代謝物 (Ara-U) の脳脊髄液中濃度
ALL 患者等 (7 例)、ventricular : 脳室内投与、lumbar : 腰部髄腔内投与

- 下記の試験結果も踏まえると、血漿中と比較して、脳脊髄液中における本薬から Uracil arabinoside (以下、「Ara-U」) への代謝の程度は小さいと考えられる。
 - AML 患者 (8 例) に、 ^3H 標識した本薬 $47\sim 3,000\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与した場合、投与 1~2 時間後では、いずれの用量においても、Ara-U の血漿中濃度は本薬の 10 倍程度であった。一方、中枢神経系悪性黒色腫患者 (1 例) に ^3H 標識した本薬 $50\text{mg}/\text{m}^2$ を髄腔内投与した場合、投与 7 時間後の脳脊髄液中において、Ara-U の存在割合 (脳脊髄液中放射能濃度に対する割合) は 10% であり、脳脊髄液中放射能の 90% が本薬として存在した (Clin Pharmacol Ther 1971; 12: 944-54)。
 - ALL 患者等 (7 例) に、本薬 30mg を髄腔内投与した場合、本薬及び Ara-U の AUC はそれぞれ $1,430\pm 240$ 及び $86\pm 34\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、本薬に対する Ara-U の AUC 比は 0.08 ± 0.03 であった (Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 826-30)。
- 下記の試験成績も踏まえると、本薬を髄腔内投与した場合、本薬は主に脳脊髄液中からの排出により循環血中に移行した後、大部分が代謝物 (Ara-U) として尿中に排泄されると考える。なお、本薬を静脈内投与した場合にも、本薬は主に Ara-U として尿中に排泄されることが示されている (「キロサイド注 20mg、同注 40mg、同注 60mg、同注 100mg 及び同注 200mg 添付文書」参照)。
 - 本薬 30mg を髄腔内投与した際の脳脊髄液からの本薬の CL は $0.42\text{mL}/\text{min}$ であり、ヒトにおける脳脊髄液の生成速度 ($0.35\text{mL}/\text{min}$) (Brain 1968; 91: 707-20) と同程度であった (Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 826-30)。
 - 中枢神経系悪性黒色腫患者に、 ^3H 標識した本薬 $50\text{mg}/\text{m}^2$ を腰部髄腔内投与した場合、投与 24 時間までに投与放射能の 70% (本薬及び Ara-U の割合はそれぞれ 7 及び 63%) が尿中に排泄された (Clin Pharmacol Ther 1971; 12: 944-54)。

<審査の概略>

髄腔内投与時における本薬の PK に及ぼす年齢の影響について

髄腔内投与時における本薬の用量として、申請用法・用量では、1 歳で $15\sim 20\text{mg}$ 、2 歳で $20\sim 30\text{mg}$ 、3 歳以上で $25\sim 40\text{mg}$ と、年齢に応じた用量が設定されていた (「(ii) <審査の概略> (3) 1) 本薬の用量について」の項参照)。機構は、髄腔内投与時における本薬の PK に及ぼす年齢の影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

髄腔内投与時における本薬の PK に及ぼす年齢の影響について検討した試験成績は得られていないが、下記の点を踏まえると、3 歳未満の患者では、年齢が本薬の PK に影響を及ぼす可能性が考えられる。なお、3 歳以上の患者では、髄腔内投与時における本薬の PK に

年齢による明確な差異が生じる可能性は低いと考える（「(ii) <審査の概略> (3) 用法・用量について」の項参照）。

- 本薬を髄腔内投与した場合、本薬のほとんどは脳脊髄液中に分布すると考えられること（「2. (ii) <審査の概略>」の項参照）。
- 脳脊髄液を含む中枢神経系の容量は年齢とともに増加し、1 及び 2 歳でそれぞれ成人の 60～70 及び 70～80%、3 歳で成人と同程度となることが報告されていること（Paediatr Drugs 2001; 3: 237-46、Cancer Treat Rep 1977; 61: 1419-25）。

機構は、以下のように考える。

髄腔内投与時における本薬の PK に及ぼす年齢の影響を検討した試験成績は確認されておらず、提示された年齢に応じた用量調整に関する臨床薬理学的な根拠は乏しいと考える。なお、年齢に係る用法・用量の設定の適切性に関する機構の判断は「(ii) <審査の概略> (3) 1) 本薬の用量について」の項に記載する。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本承認申請において、新たな評価資料は提出されなかった。また、申請者が行った教科書等を用いたエビデンス調査結果が参考資料として提出された。さらに、成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、「ATL」）等に対する効能・効果で承認されているモガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「モガムリズマブ」）において無作為化並行群間比較試験（0761-003 試験）が実施され、本薬を含む多剤併用の化学療法群が設定されたことから、当該試験結果が参考資料として提出された。

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
参考	国内	0761-003	II	化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者	54 ①29 ②25	①モガムリズマブ/mLSG15群： mLSG15レジメンに加えて、VCAP レジメン投与日及び VECPR レジメン投与開始日を基準として、モガムリズマブ 1.0mg/kg を 2 週間間隔で 8 回静脈内投与 ②mLSG15群	安全性

CCR4：CC ケモカイン受容体 4、ATL：成人 T 細胞白血病リンパ腫、PK：薬物動態、mLSG15 レジメンにおける本薬の用法・用量は、第 2、第 4 サイクルの VCAP レジメン療法開始前（2 日前～当日）に 40mg/body 髄腔内投与することとされた（「(2) 国内第 II 相試験」の項参照）。

(1) 教科書等を用いたエビデンス調査

1) 教科書及び診療ガイドライン

以下の教科書及び診療ガイドライン等において、下記のように記載されており、本薬の髄腔内投与は、白血病の髄膜浸潤に対する治療及び発症抑制のための標準的な治療として位置付けられていると考える。

- Williams Hematology, 8th edition (McGraw-Hill Companies, Inc. 2010, USA)：
ALL における髄膜浸潤の発症を抑制するために、本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンの併用による髄腔内投与が標準的な治療法である。
- Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition (Lippincott Williams & Wilkins. 2010, USA)：
本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンを髄腔内投与する併用化学療法が ALL の髄膜浸潤に対する治療法の一つである。また、ALL 及び AML において、標準的に髄

膜浸潤の発症を抑制するための対策が実施され、ALL では本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンの併用による髄腔内投与が、AML では本薬単剤、並びに本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンの併用による髄腔内投与が当該対策の一つである。

- 小児科学 改訂第10版（文光堂、2011年）：
小児悪性腫瘍の治療のうち、ALLに対する治療は、寛解導入療法、髄膜浸潤の発症を抑制するための治療、寛解維持療法等から成る。また、AMLに対する治療は、寛解導入療法及び強化療法から成る。いずれの治療においても、髄膜浸潤の発症を抑制するための主な治療法として、本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンを髄腔内投与する併用化学療法が挙げられる。
- 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第3版 日本臨床腫瘍学会編（南江堂、2012年）：
ALLでは、髄膜浸潤を認めることが多く、いずれの病期においても髄膜浸潤の発症を抑制するための治療が必須である。髄膜浸潤の発症を抑制するために用いられる髄腔内投与の薬剤の一つとして本薬が挙げられる。
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute lymphoblastic leukemia (Version 3. 2013) :
ALLに対する寛解導入療法、地固め療法、維持療法を通じて、一般的に髄膜浸潤の発症への対策が講じられ、本薬を含む髄腔内化学療法が治療選択肢として挙げられる。
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute myeloid leukemia (Version 2. 2014) :
ALLと比較してAMLでは髄膜浸潤の発現率は3%未満と低いが、髄膜浸潤の発症を認めた場合には、寛解導入療法と同時に本薬を含む髄腔内化学療法が推奨されている。
- National Cancer Institute - Physician Data Query (NCI-PDQ) :
小児ALL（2014年5月2日版）における髄膜浸潤に対する治療法及び髄膜浸潤の発症を抑制する対策の一つとして、本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンを髄腔内投与する併用化学療法が挙げられる。
- Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net（以下、「ELNガイドライン」）（Blood 2010; 115: 453-74）：
AMLにおける髄膜浸潤の発現率は5%未満である。髄膜浸潤の発症を認めた場合には、本薬40～50mgを週2～3回、脳脊髄液中の白血病細胞が消失するまで髄腔内投与し、その後、同用量を更に3回髄腔内投与する。長期間の髄腔内化学療法は、白質脳症等のリスクがあることから推奨されない。
- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版 日本血液学会（金原出版、2013年）：
 - ALLについて：全症例に対して、髄腔内化学療法が推奨されている。成人ALLに対しては、本薬、メトトレキサート及び副腎皮質ホルモン剤の併用投与等が髄膜浸潤の発症抑制のために重要である。小児ALLにおいては、メトトレキサート単独投与と比較して、本薬、メトトレキサート及び副腎皮質ホルモン剤の併用投与が、髄膜浸潤の発症を有意に低下させたが、骨髄再発は高発現したとの報告がある。
 - AMLについて：髄膜浸潤を抑制するための治療に関する公表論文があるが、これらの公表論文からは本薬を含む髄腔内投与の有効性は明らかとならなかった。また、上記のEuropean Leukemia Net（Blood 2010; 115: 453-74）における本薬の記載を引用する。

2) 公表論文

申請者は、公表論文について、MEDLINE、EMBASE、JAPIC医学文献情報・学会演題情報、医学中央雑誌及びJMED Plusを用いて、以下の3つの検索条件で抽出し、髄腔内投与時にお

る本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績等について調査を行った。

検索条件（成人白血病を対象とした臨床研究）：

- ① " JALSG " or " Japan Adult Leukemia Study Group " or " 日本成人白血病治療共同研究グループ "（標題に含むもの）

検索条件（小児白血病を対象とした臨床研究）：

- ② " JPLSG " or " Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group " or " 日本小児白血病リンパ腫研究グループ "（標題、抄録、索引項目に含むもの）
- ③ " TCCSG " or " Tokyo Children's Cancer Study Group " or " 東京小児がん研究グループ "（標題、抄録、索引項目に含むもの）
- ④ " CCLSG " or " Children's Cancer & Leukemia Study Group " or " 小児癌白血病研究グループ " or " JCCLSG " or " Japanese Children's Cancer & Leukemia Study Group "（標題、抄録、索引項目に含むもの）
- ⑤ " JACLS " or " Japan Association of Childhood Leukemia Study " or " 小児白血病研究会 "（標題、抄録、索引項目に含むもの）
- ⑥ " KYCCSG " or " Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group " or " 九州山口小児がん研究グループ "（標題、抄録、索引項目に含むもの）

検索条件（白血病における髄膜浸潤に関する症例報告）：

- ⑦ " シタラビン " or " cytarabine " or " ara-c "
- ⑧ " 髄注 " or " 髄腔 " or " 髄くう " or " 髄こう " or " intrathecal "
- ⑨ " 中枢 " or " 中すう " or " 中枢神経 " or " 中すう神経 " or " CNS " と " 浸潤 " or " 白血病 " が間に3語以内で近接するもの等
- ⑩ " 中枢神経浸潤 " or " 中枢神経白血病 " or " 中枢神経系白血病 "、" 中枢浸潤 " or " 中枢へ浸潤 " or " 中枢への浸潤 " or " 中枢に浸潤 "、" 中枢神経浸潤 " or " 中枢神経へ浸潤 " or " 中枢神経への浸潤 " or " 中枢神経に浸潤 "、" 中枢神経系浸潤 " or " 中枢神経系へ浸潤 " or " 中枢神経系への浸潤 " or " 中枢神経系に浸潤 "
- ⑪ " cytarabine " and " 髄注 " or " 髄腔 "
- ⑫ " 中枢神経浸潤 " or " 中枢神経白血病 " or " 髄膜白血病 "

上記の検索条件で該当した公表論文から得られた、成人白血病患者（ALL、AML、急性前骨髄球性白血病（以下、「APL」）及びATL）並びに小児白血病患者（ALL及びAML）に本薬を髄腔内投与した際の、国内臨床試験で得られた本薬の有効性及び安全性に関する知見は以下のとおりであった（国内臨床試験：2013年10月24日時点、個別症例報告：2013年11月8日時点）。

エビデンス調査により抽出された公表論文（成人白血病患者、国内臨床試験）

プロトコル名（公表論文）	対象患者	例数	本薬の用法 ^{*1}	有害事象の情報	髄膜浸潤発症率 ^{*2}
JALSG ALL-87 (Int J Hematol 1998; 68: 421-9)	ALL	121	寛解導入療法day8及び地固め療法第1～3コース前、計3～4回投与	無	2.1% (2/97例)
JALSG ALL-90 (Int J Hematol 1998; 68: 279-89)	ALL	183	地固め療法第1～3コース各day1及び強化療法第1～3コース各day1、計6回投与	有	5.6% (7/125例)
JALSG ALL-93 (Leukemia 2002; 16: 1259-66)	ALL	285	地固め療法第1～3コース各day1及び強化療法第2～4コース各day1、計6回投与	無	7.8% (16/205例)
JALSG ALL-97 (Int J Hematol 2010; 92: 490-502)	ALL	432	地固め療法第3、4、7及び8コース各day1、計4回投与	無	—
JALSG ALL-202 (Blood 2004; 104: 3507-12, J Clin Oncol 2006; 24: 460-6)	ALL	80	寛解導入療法day29及び地固め療法第1～8コース各day1、計9回投与	有	—
JALSG AML-87 (Cancer 1993; 71: 3888-95)	AML	265	地固め療法第1～3コース後、計3回投与	無	0% (0/196例)
JALSG AML-89 (J Clin Oncol 1996; 14: 204-13)	AML	341	地固め療法第1～3コース後、計3回投与	無	0% (0/250例)
JALSG AML-92 (Int J Hematol 1999; 70: 97-104)	AML	667	地固め療法第1～3コース後、計3回投与 又は地固め療法第2コース後、1回投与	無	0% (0/497例)
JALSG AML-95 (Int J Hematol 2010; 91: 276-83)	AML	437	地固め療法第2コース後、1回投与	無	—
JALSG APL-97 (Blood 2007; 110: 59-66)	APL	302	地固め療法第2コース後、1回投与	有	—
JALSG APL-204 (Blood 2012; 120: 410)	APL	347	地固め療法第2コース後、1回投与	無	—
JALSG APL-205R (Blood 2013; 121: 3095-102)	APL	35	寛解導入療法後及び地固め療法第1及び2コース後、計3回投与	有	—
JALSG GML-200 (Int J Hematol 2012; 96: 84-93)	AML (高齢者)	375	地固め療法第3コース後、1回投与	無	—
JCOG-LSG JCOG9801 (J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64)	ATL	118	第1、3及び5コース後、計3回投与	有	—

*1：いずれの臨床試験も本薬（すべての臨床試験で本薬の用量は40mg/bodyとされた）、メトトレキサート及びプレドニゾロンとの3剤併用療法、*2：白血病における髄膜浸潤の発症例/完全寛解例、JALSG：日本成人白血病治療共同研究グループ、JCOG-LSG：日本臨床腫瘍研究グループ-リンパ腫グループ、ALL：急性リンパ性白血病、AML：急性骨髄性白血病、APL：急性前骨髄球性白血病、ATL：成人T細胞白血病リンパ腫、—：記載なし

エビデンス調査により抽出された公表論文（小児白血病患者、国内臨床試験）

プロトコル名（公表論文）	対象患者	例数	本薬の用法・用量（/body） ^{*1}	有害事象の情報	髄膜浸潤発症率 ^{*2}
厚生省研究班共通プロトコル ANLL91 (日本小児血液学会雑誌 2000; 14: 288-97)	AML	157	1歳：15mg、2歳：20mg、3歳以上：25mg 地固め療法第1～8コースの各day0又はday1、計8回	無	—
小児AML共同治療研究会AML99 (日本小児血液学会雑誌 2009; 23: 257-65, J Clin Oncol 2009; 27: 4007-13)	AML	260	3カ月未満：6mg、3カ月以上1歳未満：12mg、1歳：15mg、2歳：20mg、3歳以上：25mg 寛解導入療法1～2回及び強化療法5～6回	無	1.3% (3/227例)

プロトコル名 (公表論文)	対象患者	例数	本薬の用法・用量 (/body) *1	有害事象の情報	髄膜浸潤発症率*2
JPLSG AML-05 (Int J Hematol 2013; 98: 578-88、 Leukemia 2013; 27: 2413-6)	AML	485	3カ月未満:6mg、3カ月以上1歳 未満:15mg、1歳:20mg、2歳: 25mg、3歳以上:30mg 寛解導入療法第1コースday6、 第2コースday1、強化療法第1~ 3コースの各day1、計5回	有	—
TCCSG L84-11 (Int J Hematol 1993; 57: 1-7、 Int J Cancer 2001; 96 (Suppl): 117-24)	ALL	207	最大30mg、計5回	有	4.7% (9/190例)
TCCSG L89-12 (J Clin Oncol 2001; 19: 3182-7、 Int J Cancer 2001; 96 (Suppl): 117-24)	ALL	418	1歳:15mg、2歳:20mg、3歳以 上:25mg 計1、4又は7回	有	4.6% (18/389例)
TCCSG L92-13 (J Clin Oncol 2000; 18: 1508-16、 Int J Cancer 2001; 96 (Suppl): 117-24)	ALL	347	1歳:15mg、2歳:20mg、3歳以 上:25mg 計3又は6回	有	1.8% (6/333例)
TCCSG L95-14 (J Clin Oncol 2005; 23: 6489-98)	ALL	359	1歳:15mg、2歳:20mg、3歳以 上:25mg Week7~9、計3回	有	1.4% (5/352例)
TCCSG L99-15 (Haematologica 2008; 93: 1155-60)	ALL	770	1歳:15mg、2歳:20mg、3歳以 上:25mg Week7~9、計3回	有	—
CCLSG ALL911 (Med Pediatr Oncol 1999; 32: 259- 66、 Leukemia 2010; 24: 335-44)	ALL	230	6週ごとに計24回、又は7カ月 で計6回 (投与量に関する記載 なし)	有	6.5% (11/168例)
CCLSG ALL941 (日本小児血液学会雑誌 2004; 18: 189-95等)	ALL	467	1歳:20mg、2歳:25mg、3歳以 上:30mg 計6又は19回	無	3.2% (11/344例)
CCLSG ALL2000 (Pediatr Blood Cancer 2010; 55: 1287-95)	ALL	321	30mg/m ² 計6又は19回	有	2.1% (6/290例)
CCLSG ANLL9205 (臨床血液 1997; 38: 100-7)	AML	45	1歳:15mg、2歳:20mg、3歳以 上:25mg 強化維持療法第1~4コース 前、計4回	有	2.6% (1/38例)
CCLSG AML9805 (Int J Hematol 2007; 86: 358-63、 Pediatr Blood Cancer 2011; 57: 36- 40)	AML	101	1歳未満:10mg、1歳:20mg、 2歳:30mg、3歳以上:40mg 寛解導入療法第1、2コース各 day1、及び地固め療法第3、6コ ース各day1、計4回	有	—
JACLS ALL-97 (Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 71- 8)	ALL	—	1歳:20mg、2歳:25mg、3歳以 上:30mg 計8~10、12及び13回	有	—
JACLS ALL-02 (Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 71- 8、臨床血液 2007; 48: 204-11)	ALL	541	1歳:20mg、2歳:25mg、3歳以 上:30mg 計9~15回	有	—

*1: いずれの臨床試験も本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンとの3剤併用療法、*2: 白血病における髄膜浸潤の発症例/完全寛解例、JPLSG: 日本小児白血病リンパ腫研究グループ、TCCSG: 東京小児がん研究グループ、CCLSG: 小児癌白血病研究グループ、JACLS: 小児白血病研究会、ALL: 急性リンパ性白血病、AML: 急性骨髄性白血病、—: 記載なし

また、上記の検索条件で該当した公表論文から得られた、白血病における髄膜浸潤を生じた日本人患者に関する公表論文が 14 報確認された (下表)。

エビデンス調査により抽出された公表論文（白血病における髄膜浸潤を生じた日本人患者、個別症例報告）

公表論文	患者背景	原疾患	本薬の用量 (/body) 投与回数
臨床血液 2013; 54: 574-8	58歳・男	APL	40mg、計8回
整形外科 2013; 64: 35-8	41歳・女	AML	30mg、計7回
Neurol Med Chir (Tokyo). 2010; 50: 492-4	48歳・女	ATL	40mg、計6回
Leuk Lymphoma 2010; 51: 1920-2	64歳・女	ALL	40mg、単回
臨床神経学 2007; 47: 27-31	53歳・男	ATL	30mg、計2回
臨床血液 2006; 47: 1533-8	25歳・男	ALL	50mg、計8回
神経内科 2000; 53: 496-8	65歳・男	AML	40mg、計6回
臨床血液 1999; 40: 305-10	58歳・男	ALL	20mg、計8回
Int J Hematol 2012; 95: 581-4	15カ月・男	JMML	20mg、計2回
日本小児血液学会雑誌 2011; 25: 161-5	2歳・女	AML	20mg、計9回

マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫及び中枢神経リンパ腫に関する個別症例報告各1報に関する記載は省略した（それぞれ臨床血液 2004; 45: 551-6、臨床血液 2001; 42: 512-4、臨床血液 1995; 36: 227-9及びInt J Hematol 2012; 96: 284-6）、APL：急性前骨髄球性白血病、AML：急性骨髄性白血病、ATL：成人T細胞白血病リンパ腫、ALL：急性リンパ性白血病、JMML：若年性骨髄単球性白血病

申請者は、選択された公表論文を基に、以下のように説明している。

白血病における髄膜浸潤への対策として種々の臨床研究グループの治療プロトコルに、本薬、メトトレキサート及び副腎皮質ホルモン剤との併用による髄腔内投与が標準的に組み込まれていた。

本薬の安全性について、JALSG ALL-90 において、Grade 3 以上の有害事象として、脱毛 32% (58/180 例)、悪心・嘔吐 7% (13/180 例)、肝機能障害及び薬物誘発性高血糖 6% (11/180 例)、播種性血管内凝固症候群 3% (5/180 例)、消化管出血 2% (4/180 例) が認められた。なお、骨髄抑制、死亡に関する記載はなかった。

JALSG ALL202 において、死亡に至った有害事象として、寛解導入療法中に肺炎及び肺出血各 1.3% (1/80 例)、寛解導入療法後に移植関連 16.3% (13/80 例)、原疾患の悪化 7.5% (6/80 例)、悪性黒色腫及び自殺既遂各 1.3% (1/80 例) が認められ、Grade 3 以上の有害事象としては、寛解導入療法中に発熱性好中球減少症 20% (16/80 例)、肝機能障害 15% (12/80 例)、敗血症 14% (11/80 例)、イレウス及び高血糖 9% (7/80 例)、悪心 6% (5/80 例)、肺炎 4% (3/80 例)、膵炎、体液貯留、皮疹及びサイトメガロウイルス感染症 3% (2/80 例)、肺出血、肝膿瘍、下痢、食道炎及び筋力低下 1% (1/80 例) が認められた。なお、Grade 3 以上の有害事象について、血液学的有害事象に関する記載はなかった。

JALSG APL-97 において、死亡に至った有害事象として、寛解導入療法中に出血 3.2% (9/283 例)、レチノイン酸症候群 0.7% (2/283 例)、感染症及びその他各 0.4% (1/283 例)、地固め療法第 2 コース中に感染症 1.6% (4/258 例)、地固め療法第 3 コース中に感染症 2.4% (6/250 例) が認められた。なお、Grade 3 以上の有害事象に関する記載はなかった。

JALSG APL-205R において、Grade 3 以上の有害事象として、皮疹、QT 延長及び頻発性心室性期外収縮による QT 延長各 2.9% (1/34 例) が認められた。また、死亡に至った有害事象は認められなかった。

JCOG-LSG JCOG9801 において、死亡に至った有害事象として、mLSG15 群で敗血症 3.5% (2/57 例)、間質性肺炎 1.8% (1/57 例) が認められ、Grade 3 以上の有害事象 (mLSG15 群、mLSG19 群、以下同順) として、好中球減少症 (98% (56/57 例)、83% (50/60 例))、血小板減少症 (74% (42/57 例)、17% (10/60 例))、感染症 (32% (18/57 例)、15% (9/60 例))、高血糖 (13% (7/57 例)、4% (2/60 例))、低カリウム血症 (12% (7/57 例)、2% (1/60 例))、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (11% (6/57 例)、5% (3/60 例))、口内炎 (7% (4/57 例)、2% (1/60 例))、呼吸困難 (7% (4/57 例)、5% (3/60 例))、総ビリルビン増加 (5% (3/57 例)、2% (1/60 例))、低ナトリウム血症 (5% (3/57 例)、5% (3/60 例))、神経障害 (2% (1/57

例)、7% (4/60 例)) が認められた。

JPLSG AML-05 において、死亡に至った有害事象として、寛解導入療法中に成人呼吸促迫症候群 0.9% (4/443 例)、白血病の悪化及び間質性肺炎各 0.2% (1/443 例) が認められ、いずれかのコースで 30%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象 (寛解導入第 1 コース治験実施計画書改訂前及び改訂後*、寛解導入第 2 コース、強化第 1 コース、強化第 2 コース、並びに強化第 3 コース、以下同順) としては、ヘモグロビン減少 (100% (28/28 例)、100% (17/17 例)、94% (36/38 例)、100% (32/32 例)、86% (26/30 例)、91% (22/24 例))、白血球数減少 (96% (27/28 例)、88% (15/17 例)、100% (38/38 例)、100% (32/32 例)、100% (30/30 例)、100% (24/24 例))、好中球数減少 (96% (27/28 例)、100% (17/17 例)、100% (38/38 例)、100% (32/32 例)、100% (30/30 例)、100% (24/24 例))、血小板数減少 (100% (28/28 例)、100% (17/17 例)、100% (38/38 例)、100% (32/32 例)、96% (29/30 例)、100% (24/24 例))、発熱性好中球減少症 (57% (16/28 例)、64% (11/17 例)、34% (13/38 例)、46% (15/32 例)、30% (9/30 例)、33% (8/24 例))、感染 (42% (12/28 例)、17% (3/17 例)、18% (7/38 例)、21% (7/32 例)、23% (7/30 例)、25% (6/24 例)) が認められた。

*: 診断時 1 歳未満に対する寛解導入療法第 1 コースの投与量の減量、新たに安全性について監視する基準の設定等により改訂された。

TCCSGL84-11 において、死亡に至った有害事象として、S1 (早期の中等量メトトレキサートによる強化なし、week 5~7 に本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンとの 3 剤併用療法及び頭蓋照射) 群で敗血症 1.0% (1/99 例)、S2 (早期の中等量メトトレキサートによる強化あり、week 24~26 に本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンとの 3 剤併用療法及び頭蓋照射) 群で敗血症 3.1% (3/96 例) が認められた。なお、Grade 3 以上の有害事象に関する記載はなかった。

TCCSGL89-12 において、死亡に至った有害事象として、感染症 1.9% (8/418 例)、主要臓器の出血 1.0% (4/418 例) が認められた。なお、Grade 3 以上の有害事象に関する記載はなかった。

TCCSGL92-13 において、寛解導入療法中に 1.7% (6/347 例)、寛解後の同種骨髄移植後に真菌感染により 0.3% (1/347 例) の死亡が認められた。なお、寛解導入療法中に死亡した 6 例の死因及び Grade 3 以上の有害事象に関する記載はなかった。

TCCSGL95-14 において、死亡に至った有害事象として、脳症 0.6% (2/359 例) が認められた。なお、Grade 3 以上の有害事象に関する記載はなかった。

TCCSGL99-15 において、死亡に至った有害事象として、寛解導入療法中に膵炎 0.1% (1/754 例) が認められた。なお、Grade 3 以上の有害事象に関する記載はなかった。

CCLSG ALL911 において、死亡に至った晩期障害として、突然死 0.4% (1/223 例) が認められた。なお、Grade 3 以上の有害事象及び治療薬投与中の死亡に関する記載はなかった。

CCLSG ALL2000 において、死亡に至った有害事象として、敗血症性感染 0.9% (2/222 例)、心不全及び喘息発作 0.5% (1/222 例) が認められ、Grade 3 以上の有害事象としては、感染症 61.3% (136/222 例)、肝毒性 45.0% (100/222 例)、膵炎 6.3% (14/222 例) が認められた。

CCLSG ANLL9205 において、死亡に至った有害事象として、敗血症ショック及び再発各 9.3% (4/43 例)、急性脳症及び HCV 劇症肝炎各 2.3% (1/43 例) が認められた。なお、Grade 3 以上の有害事象に関する記載はなかった。

CCLSG AML9805 において、死亡に至った有害事象として、寛解導入療法中に敗血症 8.3% (2/24 例)、播種性血管内凝固症候群に伴う頭蓋内出血 4.2% (1/24 例) が認められ、いずれかのコースで 30%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象 (寛解導入療法 AVC*¹ 第 1 コース及び第 2 コース、並びに地固め療法 MC*²、EC*³ 及び AVC*¹、以下同順) としては、発熱/感染症 (64% (14/24 例)、41% (9/22 例)、52% (11/21 例)、71% (15/21 例)、33% (7/21 例))、消化管障害 (41% (9/24 例)、23% (5/22 例)、24% (5/21 例)、10% (2/21 例)、10% (2/21 例)) が認められた。また、寛解後に死亡に至った有害事象は認められなかった。

- *1：本薬、ピラルピシン及びピンクリスチン硫酸塩の静脈内投与、並びに本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンの3剤併用療法
- *2：本薬及びミトキサントロンの静脈内投与
- *3：本薬及びエトポシドの静脈内投与

JACLS ALL-97 及び ALL-02 において、Grade 3 以上の有害事象として、プロトコルの再寛解導入療法中に感染症 84.2% (16/19 例)、嘔吐 31.6% (6/19 例)、口内炎及び肺炎各 5.3% (1/19 例) が認められた。なお、血液学的有害事象に関する記載はなかった。また、死亡に至った有害事象は認められなかった。

本薬の有効性について、適切な発症抑制のための措置を講じない場合の、成人及び小児における髄膜浸潤の発現率は、ALL ではそれぞれ 45% 及び 50~70%、AML ではそれぞれ 15% 及び 5~20% であることを踏まえると（「1」教科書及び診療ガイドライン」の項参照）、本薬を含む髄腔内投与により、髄膜浸潤の発症を抑制する効果は期待できるものと考ええる。また、髄膜浸潤の日本人患者に対して本薬が髄腔内投与された症例報告において、10/14 例で本薬投与後に寛解等が得られたことが報告されている。以上より、髄膜浸潤に対する治療として本薬の髄腔内投与の有効性が示唆されていると考える。

3) その他

申請者は、白血病の髄膜浸潤に対する治療及び発症抑制のための本薬の髄腔内投与に関する海外における知見として、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会（金原出版、2013 年）において引用されている前向きな比較臨床研究を基に、以下のように説明している。

- 寛解導入療法により寛解を得た小児 ALL 患者において、地固め療法以後の髄膜浸潤の発症を抑制するための処置として、メトトレキサート単独の髄腔内投与群 (1,018 例)、並びに本薬、メトトレキサート及びヒドロコルチゾンの髄腔内投与群 (1,009 例) の有効性を比較する臨床研究が、米国 The Children's Cancer Group により実施された。その結果、髄膜浸潤の発症は、メトトレキサート単独群及び本薬を含む 3 剤併用群でそれぞれ 60/1,080 例 (5.9%) 及び 34/1,009 例 (3.4%) であり、メトトレキサート単独群と比較して本薬を含む 3 剤併用群で髄膜浸潤発症のリスクは低かった (Blood 2006; 108: 1165-73)。
- 寛解導入療法により寛解を得た 54 歳以下の AML 患者において、地固め療法以後の髄膜浸潤の発症を抑制するための処置として、本薬及びメトトレキサートを髄腔内投与した群 (133 例) と無処置群 (120 例) での有効性を比較する臨床研究が、英国 The Medical Research Council により実施された。その結果、髄膜浸潤の発症は、処置群及び無処置群でそれぞれ 8/133 例 (6%) 及び 3/120 例 (2.5%) であり、髄膜浸潤発症のリスクに両群間で明らかな差異は認められなかった (Lancet 1986; 328: 1236-41)。
- 寛解導入療法により寛解を得た AML 患者において、地固め療法以後の髄膜浸潤の発症を抑制するための処置として、本薬を髄腔内投与した群 (126 例) と無処置群 (163 例) での有効性を比較する臨床研究が、米国 The Southwest Oncology Group により実施された。その結果、髄膜浸潤の発症は、処置群及び無処置群でそれぞれ 0 例及び 8/163 例 (5%) であり、無処置群と比較して本薬群で髄膜浸潤発症のリスクは低かった (Leukemia 1992; 6: 708-14)。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-1 : 0761-003 試験<2010 年 8 月~2012 年 4 月>)

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者 (目標症例数: 44 例、各群 22 例) を対象に、mLSG15 レジメン単独投与 (以下、「mLSG15 群」) に対するモガムリズマブと mLSG15 レジメンとの併用投与 (以下、「モガムリズマブ/mLSG15 群」) の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、国内 19 施設で実施された。

mLSG15 レジメンの用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、ピンクリスチン硫酸塩

1mg/m²、シクロホスファミド水和物350mg/m²（シクロホスファミド（無水物）としての投与量）及びドキシソルビシン塩酸塩（以下、「ドキシソルビシン」）40mg/m²の静脈内投与、並びにプレドニゾロン40mg/m²の経口投与（以下、「VCAPレジメン」）を1日目に、ドキシソルビシン30mg/m²及びラニムスチン60mg/m²の静脈内投与、並びにプレドニゾロン40mg/m²の経口投与（AMPレジメン）を8日目に、ビンデシン硫酸塩2.4mg/m²及びカルボプラチン250mg/m²の静脈内投与、エトポシド100mg/m²/日の3日間静脈内投与、並びにプレドニゾロン40mg/m²/日の3日間経口投与（以下、「VECPレジメン」）を15～17日目に投与することとされた。また、これら3つの化学療法を4サイクル実施し、第2、第4サイクルのVCAPレジメン開始前（2日前～当日）に本薬40mg/body、メトトレキサート15mg/body及びプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム10mg/body（プレドニゾロンとしての投与量）を髄腔内投与することとされた（J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64）。なお、モガムリズマブ/mLSG15群の用法・用量は、mLSG15レジメンに加えて、モガムリズマブ1.0mg/kgを2週間間隔で、VCAPレジメンの投与日（第1サイクルはVCAPレジメンの投与翌日～4日後、第2サイクル以降はVCAPレジメンの投与3日前～前日）及びVECPレジメンの投与開始日（VECPレジメンの投与3日前～前日）を基準として、計8回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された54例（モガムリズマブ/mLSG15レジメン群：29例、mLSG15レジメン群：25例）のうち、治験薬が未投与であったmLSG15群の1例を除く53例が有効性解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた末梢血及び末梢血以外の病変の最良効果を総合した完全寛解率 [95%信頼区間] (%) は、モガムリズマブ/mLSG15群及びmLSG15群で、それぞれ51.7 [32.5, 70.6] 及び33.3 [15.6, 55.3] であった。

安全性について、投与期間中及び最終投与後28日以内の死亡は、モガムリズマブ/mLSG15群で2例に認められた。死因は、敗血症性ショック及び病勢進行各1例であり、このうち敗血症性ショックはmLSG15レジメンとの因果関係が否定されなかった。

0761-003試験から、申請者は以下のように説明している。

0761-003試験は、本薬を含むmLSG15レジメンへのモガムリズマブの上乗せ効果を検討することを目的として計画されており、本薬単独投与による有効性及び安全性を検討することは困難であることから、mLSG15群の結果を基に、本薬を含む併用療法時における有効性及び安全性について検討した。

mLSG15レジメンは、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与を含むLSG15レジメンに本薬の髄腔内投与を追加したものである。JCOG 9303試験において、LSG15レジメンによる治療成績が過去のATLの治療成績より優れていたが、再発ATL患者の約20%に脳又は髄膜病変が認められた（Br J Haematol 2001; 113: 375-82）ことから、mLSG15レジメンが考案された。その後、ATL患者を対象としたJCOG 9801試験において、mLSG19レジメン（biweekly CHOP、並びに本薬、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与の併用）と比較してmLSG15レジメンによる完全寛解率が高かったこと等から（J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64）、mLSG15レジメンがATLに対する標準的治療として考えられている。0761-003試験におけるmLSG15群の奏効率は75.0%（18/24例）であり、JCOG 9801試験結果と同様に、化学療法未治療のATL患者に対するmLSG15レジメンの有効性が示されたと考えられた。

また、0761-003試験のmLSG15群において、治験薬の最終投与終了後28日又は後治療開始日のいずれか早い日までに、死亡に至った有害事象は認められず、また重篤な有害事象は33.3%（8/24例）に発現し、主なものは菌血症、肺炎、帯状疱疹、感染等の感染症であったが、適切な処置により管理可能であると考えられた。なお、mLSG15レジメンにおいて発現した有害事象のうち、本薬との因果関係が否定できないとされた発現率50%以上の有害事象は、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少各62.5%（15/24例）、リンパ球数減少及び体重減少各54.2%（13/24例）、貧血及び発熱性好中球減少症各50.0%（12/24例）であり、本薬の安全性に対して新たな懸念を生じる事象は認められていないと考えられた。

(3) 製造販売後における本薬の髄腔内投与例に関する副作用報告

申請者は、本薬の髄腔内投与後の安全性について、上記の教科書等を用いたエビデンス調査結果等に加えて、本薬の製造販売後における副作用の発現状況を踏まえ、以下のように説明している。

自発報告及び使用成績調査において認められた本薬の髄腔内投与後の副作用は 96 例 297 件であった（2000 年 1 月 1 日～2013 年 12 月 31 日）。10 例以上収集された副作用は、嘔吐 24 例、悪心 20 例、C-反応性タンパク増加 18 例、食欲減退 17 例、敗血症 14 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 13 例、発熱及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 11 例、肝機能異常 10 例であり、いずれも既知の副作用であった。未知の副作用については、2 例以上の重篤な副作用（器官別大分類）として、神経系障害 22 例、臨床検査 6 例、感染症及び寄生虫症、腎及び尿路障害各 4 例、良性、悪性及び詳細不明の新生物 2 例が認められたが、神経系障害を除いて、いずれの事象も発現例数が限られており、髄腔内投与との因果関係が明確な患者は認められないことから、新たな対策を講じる必要性は低いと考えた。

神経系障害については、2 例以上の重篤な副作用として、可逆性白質脳症症候群 4 例、白質脳症 3 例、対麻痺、単麻痺及び痙攣各 2 例が認められた。本薬の静脈内投与後に認められた神経系障害のうち、2 例以上の重篤な副作用としては、小脳性運動失調、脳出血、可逆性白質脳症症候群及び白質脳症各 2 例であったことから、静脈内投与時と比較して髄腔内投与時に神経系障害が多く発現しており、髄腔内投与時には可逆性白質脳症症候群等の神経系障害に注意を要すると考えられた。

<審査の概略>

(1) 白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与の公知性について

申請者は、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与の公知性について、以下のように説明している。

欧米における承認状況（「1. (2) 開発の経緯等」の項参照）、教科書及び診療ガイドラインにおける記載内容、並びに国内における臨床使用実態（「<提出された資料の概略> (1) 教科書等を用いたエビデンス調査」及び「<提出された資料の概略> (2) 国内第Ⅱ相試験」の項参照）を踏まえ、白血病における髄膜浸潤に対する治療及び発症抑制を目的として、本薬を髄腔内投与した際の有効性及び安全性は広く認知されており、医学薬学上公知であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承し、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与の有用性については、医学薬学上公知であると判断した。

(2) 安全性について

機構は、提出された公表論文及び製造販売後における副作用報告を基に以下の検討を行った結果、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与は忍容可能であると判断した。

本薬の髄腔内投与時の安全性について

機構は、①本薬の髄腔内投与時と静脈内投与時における安全性プロファイルの差異、②本薬の髄腔内投与時における長期の安全性、③本薬による神経系障害のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

①について、髄腔内投与後の血漿中本薬濃度は定量限界未満であることが報告されており（「(i) <提出された資料の概略> 髄腔内投与時における本薬の PK に関する申請者の考察」の項参照）、髄腔内投与により全身毒性が生じる可能性は、静脈内投与と比較して低

いと考えられる。また、国内における製造販売後の安全性情報からは、中枢神経系障害を除いて、投与経路別で有害事象の発現状況に明らかな差異は認められていないと考える（「<提出された資料の概略> (3) 製造販売後における本薬の髄腔内投与例に関する副作用報告」の項参照）。

②について、エビデンス調査により抽出された公表論文に記載されていた29種類のプロトコル（「<提出された資料の概略> (1) 2) 公表論文」の項参照）における本薬の投与期間（概算）は、2週～36カ月であった。また、成人患者に対するプロトコルではJALSG ALL-90の15カ月、また小児患者に対するプロトコルではCCLSG ALL911、ALL941及びALL2000の36カ月が最長であり、投与期間が長いこれらの国内臨床試験の結果からは、本薬の髄腔内投与時における長期の安全性として、新たな対策を講じる必要がある懸念は認められていないと考える。

③について、国内における製造販売後の安全性情報及び国内臨床試験に関する公表論文からは、年齢、性別、合併症、併用薬剤等について確認したが、神経系障害に関する特定のリスク因子は認められなかった。

次に、機構は、米国での本薬の添付文書において注意喚起されている、数日以内に本薬の髄腔内投与及び静脈内投与が実施された場合の神経系障害のリスク上昇について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国の添付文書における神経系障害のリスク上昇に関する注意喚起について、数日以内に本薬が髄腔内投与及び静脈内投与された小児AML患者2例において進行性上行性麻痺が発現し、このうち1例で死亡に至ったとの報告（Cancer 1986; 57: 1083-8）が、当該注意喚起の根拠となっていると推測される。当該報告では、髄腔内及び静脈内への本薬投与により、脳脊髄液中及び血液中における本薬濃度が平衡化し、脊髄の脱髄に相加的に作用した可能性が指摘されているが、本薬濃度は測定されておらず、本薬濃度と神経系障害との関連性は不明であると考え。また、エビデンス調査により抽出された公表論文における国内臨床試験のプロトコルの多くは、同一コース内に髄腔内投与及び静脈内投与する規定であったが、脱髄に関する重篤な有害事象は報告されていない。

機構は、以下のように考える。

提出された公表論文及び製造販売後の副作用報告において報告されている本薬の髄腔内投与時の事象については、静脈内投与時に認められる事象の範囲内であり、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与の安全性等が広く認知されており、医療における相当の使用実績がある状況を踏まえると、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与は忍容可能であると判断した。ただし、本薬の髄腔内投与後に、本薬との因果関係が否定できない重篤な白質脳症等の神経系障害が認められていること（「<提出された資料の概略> (3) 製造販売後における本薬の髄腔内投与例に関する副作用報告」の項参照）については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。本薬による神経系障害のリスク因子については不明であることから、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に情報提供する等の対応を行うべきと考える。

(3) 用法・用量について

機構は、以下の検討結果から、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の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>

急性白血病

髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして1回25～40mgを1週間に1～2回髄腔内に投与する。

小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。
 なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

1 歳	2 歳	3 歳以上
15～20mg	20～30mg	25～40mg

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 急性白血病の髄腔内化学療法に対して本薬を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

1) 本薬の用量について

申請者は、承認申請時における用量の設定根拠について、以下のように説明している。

3歳以上の患者については、下記の理由から、年齢に応じた用量調節の必要性は低いと考えたことから、25～40mgと設定した。

- 国内での臨床使用実態（「<提出された資料の概略> (1) 2) 公表論文」の項参照）において頻用されている、3歳以上の患者における1回投与量は25、30又は40mgであったこと。
- 脳脊髄液を含む中枢神経系の容量が3歳以上で成人とほぼ同等となることが報告されていること（Paediatr Drugs 2001; 3: 237-46、Cancer Treat Rep 1977; 61: 1419-25）。

一方、1歳以上3歳未満の患者については、下記の理由から、1及び2歳でそれぞれ15～20mg及び20～30mgと、年齢に応じた用量を設定とした。なお、1歳未満の患者については、使用経験は限られることから、用法・用量を設定せず、添付文書の小児等への投与の項において、1歳未満の乳児等に対する安全性が確立していない旨を注意喚起した。

- 国内での臨床使用実態（「<提出された資料の概略> (1) 2) 公表論文」の項参照）における1回投与量は、1歳で15又は20mg、2歳で20、25又は30mgであったこと。
- 小児において、脳脊髄液を含む中枢神経系の容量は、1歳で成人の60～70%、2歳で70～80%に達することが報告されており（Paediatr Drugs 2001; 3: 237-46、Cancer Treat Rep 1977; 61: 1419-25）、上記の1及び2歳の患児に対する1回投与量の設定であれば、脳脊髄液量と本薬の投与量の関係は概ね対応すると考えられること（「(i) <審査の概略> 髄腔内投与時における本薬のPKに及ぼす年齢の影響について」の項参照）。

なお、海外における本薬の髄腔内投与時における承認用量*は、米国、カナダ及びオーストラリアで5～75mg/m²（最も使用される用量は30mg/m²）、またフランスで20mg/m²であり、頻用されているのは1回20～30mg/m²（1.6m²換算で32～48mg）と考えられることから、国内外で1回投与量に明らかな差異はないと考える。

*: ドイツにおける承認用法・用量は、投与量は前もって専門的知識に基づき綿密に設定する、とされている。

機構は、本薬の髄腔内投与に関する使用経験として、1回40mg超での用量における本薬の安全性及び有効性について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

本薬の1回40mg超での用量の髄腔内投与の使用経験として以下の知見が報告されているが、評価可能な例数は限られており、本薬の用量の上限は40mgとすることが適切であると考ええる。

- 海外において、白血病における髄膜浸潤を認める患者に対して本薬1回5～75mg/m²が投与され、20mg/m²以下の3/5例（60%）、30mg/m²の1/3例（33%）、45mg/m²の3/4例（75%）、60mg/m²の1/2例（50%）、75mg/m²の0/1例（0%）で症状改善及び脳脊髄

液中の白血病細胞等の減少が認められた (Cancer 1970; 25: 531-4)。

- 海外において、寛解導入療法により寛解を得た AML 患者に対する、地固め療法以後の髄膜浸潤の発症を抑制するための処置として、本薬 1 回 60mg 週 2 回が髄腔内投与された群 (133 例) と無処置群 (120 例) での有効性を比較した結果、髄膜浸潤の発症は、処置群及び無処置群でそれぞれ 8/133 例 (6%) 及び 3/120 例 (2.5%) であり、髄膜浸潤発症のリスクに両群間で明らかな差異は認められなかった (Lancet 1986; 328: 1236-41)。
- エビデンス調査により抽出された、白血病における髄膜浸潤を生じた日本人患者に関する公表論文において、本薬 1 回 40mg を超えた用量が投与された 2 例について、白血病細胞の髄膜浸潤に対して本薬 1 回 50 及び 60mg が投与され、いずれの患者においても、脳脊髄液中の白血病細胞消失等が認められた (臨床血液 2006; 47: 1533-8、臨床血液 1995; 36: 227-9)

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 本薬の用法について

申請者は、承認申請時における用法の設定根拠について、以下のように説明している。

初診時より髄膜浸潤を認める患者に対しては、国内臨床試験 (「<提出された資料の概略> (1) 2) 公表論文」の項参照) において脳脊髄液の所見が正常化するまでは週 1 又は 2 回と規定されていたことから、本薬の投与間隔を 1 週間に 1~2 回と設定した。なお、海外における本薬の髄腔内投与時における承認用法は、米国、カナダ及びオーストラリアでは、髄膜浸潤の所見が正常化するまで 4 日ごとに投与した後に 1 回追加投与する、フランスでは週 2 回とされ、また、ELN ガイドラインにおいては、脳脊髄液中の白血病細胞が消失するまで週 2~3 回投与した後に 3 回追加投与することが推奨されていることから、海外においては、髄膜浸潤を認める患者に対して週 1~3 回投与することが一般的であり、国内外で投与間隔に明らかな差異はないと考える。

一方、髄膜浸潤の所見が正常化した患者を含め、髄膜浸潤の発症抑制のための本薬の髄腔内投与における投与間隔については、国内臨床試験の各プロトコルによって設定が異なっていることから、一律に投与間隔を設定することは困難であると考ええる。また、髄膜浸潤の所見の正常化後に本薬を追加投与することについて、海外においては 1~3 回投与することが一般的であると考えられるが、追加投与した際の本薬の有効性及び安全性に関する成績は確認されず、追加投与することの臨床的意義は不明であると考ええる。

以上より、髄膜浸潤の発症抑制のための本薬の髄腔内投与における投与間隔、及び髄膜浸潤の所見の正常化後に本薬を追加投与する必要性については、本薬が造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の臨床症状等に応じて適切に判断されるものと考えることから、敢えて用法として規定する必要性は乏しいと考える。

機構は、以下のように考える。

髄膜浸潤の発症抑制のための本薬投与に際しての適切な投与間隔については明確でないが、医療現場においては、本薬の用法・用量の選択にあたって、最新の診療ガイドライン等を参考としているものと考ええる。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、最新の診療ガイドライン等を参考にする必要がある旨を注意喚起すべきと考えるものの、申請者の説明は了承可能と判断した。

(4) 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後の検討事項について、以下のように考える。

白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与により、神経系障害の発現には注意が必要であると考ええるが (「(2) 安全性について」の項参照)、神経系障害を除いて髄腔内投与と静脈内投与の安全性プロファイルに明らかな差異はなく、白血病における髄膜浸潤に

対する本薬の髄腔内投与が標準的な治療選択肢の一つとして医療現場で実施されている状況を踏まえると、現時点で、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低いと考える。したがって、今般の承認取得後には、副作用情報の収集、公表論文の調査等、通常的安全性監視活動を実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討することで差し支えないと判断した。

Ⅲ. 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

本承認申請においては適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料（公表論文等）から、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 11 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	キロサイド注 20mg、同注 40mg、同注 60mg、同注 100mg、同注 200mg
[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 26 年 6 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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) 白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与の公知性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (1) 白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与の公知性について」の項に記載したとおり、欧米における承認状況、国内外の教科書、診療ガイドライン等の成書における記載内容を確認した結果、白血病における髄膜浸潤に対する治療及び発症抑制を目的として、シタラビン（以下、「本薬」）を髄腔内投与した際の有効性及び安全性は広く認知されており、医学薬学上公知であると判断した。

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。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、提出された公表論文及び製造販売後の副作用報告において報告されている本薬の髄腔内投与時の事象については、静脈内投与時に認められる事象の範囲内であり、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与の安全性等が広く認知されており、医療における相当の使用実績がある状況を踏まえると、白血病における髄膜浸潤に対する本薬の髄腔内投与は忍容可能であることを確認した。ただし、本薬の髄腔内投与後に、本薬との因果関係が否定できない重篤な白質脳症等の神経系障害が認められていることについては、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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。

(3) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (3) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

急性白血病

髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして 1 回 25～40mg を 1 週間に 1～2 回髄腔内に投与する。

小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。

なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

1 歳	2 歳	3 歳以上
15～20mg	20～30mg	25～40mg

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 急性白血病の髄腔内化学療法に対して本薬を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (4) 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、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低く、今般の承認取得後には、副作用情報の収集、文献調査等の通常的安全性監視活動を引き続き実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討することで差し支えないと判断した。

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。

Ⅲ. 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、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識・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、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。

[効能・効果] (変更なし)

- 急性白血病 (赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む)。
- 消化器癌 (胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等)、肺癌、乳癌、女性性器癌 (子宮癌等) 等。ただし他の抗腫瘍剤 (フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等) と併用する場合に限る。
- 膀胱腫瘍

[用法・用量] (下線部追加)

- 急性白血病

(1) 寛解導入

急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常 1 日小児 0.6～2.3mg/kg、成人 0.8～1.6mg/kg を 250～500mL の 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は 20mL の 20%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常 2～3 週間連続投与を行う。

(2) 維持療法

寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を 1 週 1 回そのまま皮下、筋肉内投

与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。

(3) 髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして1回25～40mgを1週間に1～2回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

1歳	2歳	3歳以上
15～20mg	20～30mg	25～40mg

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

2. 消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等

(1) 静脈内注射

消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩等）と併用するときは、シタラビンとして通常1回0.2～0.8mg/kgを1週間に1～2回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。

(2) 局所動脈内注射

局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常1日0.2～0.4mg/kgを他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用して持続注入ポンプで投与する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

3. 膀胱腫瘍

膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤（マイトマイシンC等）と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して1日1回又は週2～3回膀胱内に注入する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

[警告] (下線部追加)

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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。

[禁忌] (変更なし)

本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 急性白血病の髄腔内化学療法に対して本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
2. キロサイド注の膀胱内注入法
 - 1) カテーテルで十分に導尿し、膀胱内を空にする。
 - 2) キロサイド注を単独注入の場合はシタラビンとして200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤との併用注入の場合は100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸

- 留水で 5~20mg/mL になるよう混合する。
- 3) この液を前記のカテーテルより膀胱内に注入し、1~2 時間排尿を我慢させる。