

審査報告書

令和2年6月25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 20 mg、同注 40 mg、同注 60 mg、同注 100 mg、同注 200 mg
[一般名] シタラビン
[申請者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 令和元年10月10日
[剤形・含量] 1管 (1 mL、2 mL、3 mL、5 mL 又は 10 mL) 中にシタラビン 20 mg、40 mg、60 mg、100 mg 又は 200 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[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日付け研第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
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の急性白血病に対するシタラビン少量療法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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- 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

(変更なし)

[用法及び用量]

- 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 0.6～2.3 mg/kg、成人 0.8～1.6 mg/kg を 250～500 mL 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 20 mL 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) シタラビン少量療法

通常、成人にはシタラビンとして以下の用量を 10～14 日間皮下又は静脈内投与する。

- 1 回 10～20 mg を 1 日 2 回
- 1 回 20 mg/m² を 1 日 1 回

(34) 髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして 1 回 25～40 mg 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
15～20 mg	20～30 mg	25～40 mg

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 0.2～0.8 mg/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 0.2～0.4 mg/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 200～400 mg 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～

300 mg を 10～40 mL 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。

(下線部追加、取消線部削除)

審査報告 (1)

令和2年5月12日

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

申請品目

- [販売名] キロサイド注 20 mg、同注 40 mg、同注 60 mg、同注 100 mg、同注 200 mg
- [一般名] シタラビン
- [申請者] 日本新薬株式会社
- [申請年月日] 令和元年10月10日
- [剤形・含量] 1管 (1 mL、2 mL、3 mL、5 mL 又は 10 mL) 中にシタラビン 20 mg、40 mg、60 mg、100 mg 又は 200 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 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 (変更なし)
- [申請時の用法・用量] 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 0.6~2.3 mg/kg、成人 0.8~1.6 mg/kg を 250~500 mL 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 20 mL 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) シタラビン少量療法
通常、成人にはシタラビンとして 1回 10~20 mg を 1日 2回又は 1回 20 mg を 1日 1回、10~14 日間皮下又は静脈内投与する。
(34) 髄腔内化学療法
通常、成人にはシタラビンとして 1回 25~40 mg 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
15～20 mg	20～30 mg	25～40 mg

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 0.2～0.8 mg/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 0.2～0.4 mg/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 200～400 mg 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 100～300 mg を 10～40 mL 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。

（下線部追加、取消線部削除）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	11
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	11

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国のアップジョン社（現米国ファイザー社）で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 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-pyrimidinone-5'-triphosphate (Ara-CTP) 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、腫瘍細胞の DNA に取り込まれて細胞分裂を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、1971 年 3 月に「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）。」、1973 年 4 月に「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。」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。

1.2 開発の経緯等

本邦において、本薬は急性白血病に対して寛解導入、維持療法及び髄腔内化学療法に係る用法・用量にて承認されている。なお、海外では、2020 年 3 月時点で急性白血病に関する効能・効果にて 40 以上の国又は地域で承認されている。このうち、急性白血病に対する LDAC に相当する用法・用量として、①カナダでは、単独療法として本薬 10 mg/m² を QD 又は BID 投与する旨、並びに②フランスでは、本薬の投与量及び投与方法は使用する治療プロトコールに従う旨、及び維持療法として、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬 20 mg/m² を QD 又は BID で 5～10 日間投与する旨の用法・用量が記載されている。

今般、申請者は、急性白血病に対する LDAC について、国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を基に検討を行った結果、副作用の管理が可能で、かつ有効性が期待できると判断し、「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、急性白血病に対する LDAC に係る本薬の用法・用量を追加する一変申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、評価資料の提出はなく、参考資料として、急性白血病患者に対する LDAC の有用性が医学薬学上公知であることを示すために、申請者が実施した国内外の診療ガイドライン、公表論文等を用いたエビデンス調査結果が提出された。

7.1 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

7.1.1 診療ガイドライン及び教科書

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における急性白血病患者に対する LDAC に関する記載は、以下のとおりであった。また、当該診療ガイドライン及び教科書において引用されている公表論文における LDAC の用法・用量は表 1 のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v3. 2020) :
 - 強力な化学療法の適応となる AML 患者のうち、予後不良の細胞遺伝学的特徴を有する患者(骨髄異形成関連の変化を有する AML を除く)に対して、LDAC (本薬 20 mg/m²/日を 10 日間皮下投与) とベネトクラクス¹⁾ との併用投与が推奨される (Category 2A²⁾)
 - 強力な化学療法の適応とならない AML 患者に対して、①LDAC (本薬 20 mg/m²/日を 10 日間皮下投与) とベネトクラクス¹⁾ との併用投与 (Category 2A)、②LDAC (本薬 20 mg を BID で 10 日間皮下投与) と Glasdegib (本邦未承認) との併用投与 (Category 2A)、及び③LDAC の単独投与 (Category 3³⁾) が推奨される。
 - 過去に実施された低強度化学療法に感受性のある AML 患者に対する寛解導入後療法として、①LDAC (本薬 20 mg/m²/日を 10 日間皮下投与) とベネトクラクス¹⁾ との併用投与 (Category 2A)、及び②LDAC (本薬 20 mg を BID で 10 日間皮下投与) と Glasdegib (本邦未承認) との併用投与 (Category 2A) が推奨される。
 - 再発又は難治性の AML 患者に対する低強度化学療法として、①LDAC とベネトクラクス¹⁾ との併用投与 (Category 2A) 及び②LDAC の単独投与 (Category 2B⁴⁾) が推奨される。

¹⁾ 本邦適応外。

²⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

³⁾ いずれかのレベルのエビデンスには基づいているが、その介入が適切であるかという点で大きな意見の不一致がある。

⁴⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2013; 24: vi138-43) : 強力な化学療法の適応とならない、重大な合併症を有する又は高齢の AML 患者に対して、LDAC は治療選択肢の一つである (エビデンスレベル II⁵⁾, B⁶⁾)。
- ELN ガイドライン (Blood 2017; 129:424-47) : 高齢者等の強力な化学療法の適応とならない AML 患者に対して LDAC (本薬 20 mg を BID で 10 日間皮下投与)⁷⁾ は治療選択肢の一つである。
- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 一般社団法人日本血液学会編 : ①75 歳以上、又は②60～74 歳で重篤な合併症を有する若しくは PS が 3 以上の AML 患者に対して、LDAC は治療選択肢の一つである (カテゴリー 2A⁸⁾)。

<教科書>

- Williams Hematology, 9th edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2016, USA) : 強力な化学療法の適応とならない再発又は難治性の AML 患者に対して、LDAC は治療選択肢の一つである。
- 三輪血液病学 第 3 版 (文光堂) : 高齢の AML 患者に対して、LDAC (本薬 10 mg/m² を BID で皮下投与) の単独投与又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は治療選択肢の一つである。

表 1 代表的な診療ガイドライン及び教科書で引用されている公表論文における本薬の用法・用量

公表論文	対象疾患	本薬の用法・用量	併用薬	引用されている診療ガイドライン、教科書
J Clin Oncol 1990; 8: 272-9	ANLL	寛解導入療法: 本薬 10 mg/m ² を BID で 21 日間皮下投与 維持療法: 42 日間を 1 サイクルとし、本薬 10 mg/m ² を BID で 14 日間皮下投与。投与期間は 18 ヶ月とする	—	三輪血液病学
Eur J Haematol 1994; 52: 236-9	ANLL	寛解導入療法: 本薬 10 mg/m ² を BID で 21 日間皮下投与 維持療法: 本薬 10 mg/m ² を BID で 7～10 日間皮下投与	—	NCCN ガイドライン
Cancer 2007; 109: 1114-24	AML	本薬 20 mg を BID で 10 日間皮下投与	本薬単独、 ATRA	NCCN ガイドライン ELN ガイドライン 造血器腫瘍診療ガイドライン
Blood 2008; 112: 1638-45	AML	寛解導入療法: 本薬 20 mg/m ² を QD で 14 日間皮下投与 地固め療法: 本薬 20 mg/m ² を QD で 7 日間皮下投与	クロファラビン	NCCN ガイドライン
Hematol Oncol 2008; 26: 33-8	AML	本薬 20 mg を QD で 7 日間持続点滴投与	エトポシド/ G-CSF	Williams Hematology
J Clin Oncol 2012; 30: 2670-7	AML	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を QD で 10 日間皮下投与	—	NCCN ガイドライン ELN ガイドライン ESMO ガイドライン
Blood 2013; 122: 1384-94	AML、 MDS	本薬 20 mg を BID で 10 日間皮下投与	—	NCCN ガイドライン
Ann Hematol 2014; 93: 43-6	AML	寛解導入療法: 本薬 20 mg/m ² /日を 14 日間皮下投与 地固め療法: 本薬 20 mg/m ² /日を 7 日間皮下投与	クロファラビン	NCCN ガイドライン
Blood 2015; 126: 291-9	AML	本薬 20 mg を BID で 10 日間皮下投与	—	ELN ガイドライン

⁵⁾ 小規模な無作為化試験若しくはバイアスが疑われる大規模な無作為化試験、又はこれらの種類の試験若しくは均一化されていない試験のメタアナリシスによるエビデンスが存在する。

⁶⁾ 臨床的有用性は限られているものの、中等度から高い有効性のエビデンスが存在し、一般的に推奨される。

⁷⁾ 一部の国では本薬 20 mg/m² を QD で皮下投与の用法・用量が使用されている旨が記載されている。

⁸⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

公表論文	対象疾患	本薬の用法・用量	併用薬	引用されている診療ガイドライン、教科書
Leukemia 2019; 33: 379-89	AML、MDS	本薬 20 mg を BID で 10 日間皮下投与	本薬単独、Glasdegib (本邦未承認)	NCCN ガイドライン

— : 該当なし。

7.1.2 公表論文

日本人の急性白血病患者に対する LDAC の有効性等を検討した使用実態に関する公表論文について、申請者により、JAPIC、iyakuSearch 医薬文献 DB 及び EMBASE (2019 年 3 月 5 日時点) を用いて、「CYTARABINE」、「CYLOCIDE」、「シタラビン」又は「キロサイド」の検索条件で抽出された公表論文のうち、タイトルに「LOW-DOSE CYTARABINE」、「LOW-DOSE ARA-C」、「LDAC」、「少量シタラビン」、「低用量シタラビン」、「シタラビン少量」又はその類義語を含むものとして、表 2 に示す 16 報の公表論文が提出された。

表 2 日本人の急性白血病患者に対する LDAC の有効性が検討された公表論文

公表論文	対象疾患	例数	本薬の用法・用量	併用薬	有効性に係る主な結果 (CR率 (%))
総合臨床 1984;33: 1379-82	ANLL	16	10 mg/m ² をBIDで2~3週間皮下投与	—	68.8
癌と化学療法 1987; 14: 1057-62	ANLL、MDS	22	10 mg/m ² をBIDで2週間皮下投与、又は20 mg/m ² /日を2週間持続静脈内若しくは持続皮下投与	—	13.6
臨床血液 1987; 28: 1553-60	ANLL、MDS	55	10 mg/m ² をBIDで2~3週間皮下投与	—	38.2
臨床血液 1991; 32: 108-14	ANLL、MDS	48	寛解導入療法：10 mg又は10 mg/m ² をBIDで2週間以上皮下投与 維持療法：10 mg/m ² をBIDで10日間又は3週間皮下投与	—	33.3
日常診療と血液 1992; 2: 1321-6	MDS、MDS/AML	7	20 mg/m ² をQDで2~3週間皮下投与	G-CSF	28.6
Biotherapy 1994; 8: 579-84	赤白血病	12	10 mg/m ² をBIDで2~3週間皮下投与	—	25.0
臨床血液 1995; 36: 657-64	AML	25	20 mg/日を14日間持続静脈内投与	エトポシド	44.0
Leukemia; 1995; 9: 10-4	AML	18	10 mg/m ² をBIDで14日間皮下投与	アクリルピシン/G-CSF	83.3
癌と化学療法; 1998; 25: 1603-7	ANLL	3	15~20 mgをBIDで14~17日間皮下投与	エトポシド	100
Int J Hematol; 2000; 71: 238-44	AML、RAEB-t	69	10 mg/m ² をBIDで14日間皮下投与	アクリルピシン/G-CSF	62.3
J Cancer Res Clin Oncol; 2007; 133: 547-53	AML	28	20 mg/日を10日間持続静脈内投与	エトポシド	64.3
Anticancer Res; 2007; 27: 2635-9	AML、MDS	9	10 mg/m ² をBIDで14日間皮下投与	メルファラン/ミトキサントロン	33.3
Int J Hematol; 2010;91: 97-103	MDS、MDS/AML	67	10 mg/m ² をBIDで14日間皮下投与	アクリルピシン	43.9
Leuk Res; 2010; 34: 610-4	AML	68	10 mg/m ² をBIDで14日間皮下投与	アクリルピシン/G-CSF	48.5
Anticancer Res; 2012; 32: 1347-53	AML、MDS	20	10 mg/m ² をBIDで14日間皮下投与	アクリルピシン	55.0
Leuk Res; 2016; 42: 82-7	AML	48	10 mg/m ² をBIDで14日間皮下投与	アクリルピシン/G-CSF	29.2

— : 該当なし。

なお、上記の公表論文において、それぞれ以下の死亡例が報告されている。

- 癌と化学療法 1987; 14: 1057-62 : 1 例の脳出血による死亡が認められた。
- 臨床血液 1987; 28: 1553-60 : LDAC 実施中に 3 例の死亡が認められ、死因は感染症 2 例、出血 1 例であった。
- 臨床血液 1991; 32: 108-14 : 治療中又は治療後の骨髄低形成期に 5 例の感染症による死亡が認められた。
- Biotherapy 1994; 8: 579-84 : 2 例の早期死亡が認められ、死因はいずれも肺炎であった。
- Anticancer Res 2007; 27: 2635-9 : LDAC 開始後 4 週間以内に、1 例の敗血症による死亡が認められた。
- Leuk Res 2010; 34: 610-4 : 治療開始 8 週以内に、15 例の重篤な感染症又は心肺機能不全による死亡が認められた。
- Int J Hematol 2010; 91: 97-103 : LDAC 開始後 30 日未満の死亡は 3 例に認められ、死因はいずれも疾患進行又は感染症であった。
- Anticancer Res 2012; 32: 1347-53 : 治療開始後 25 日目に、1 例の赤血球輸血後の輸血関連急性肺障害による死亡が認められた。
- Leuk Res 2016; 42: 82-7 : LDAC 開始後 30 日未満の死亡は 3 例に認められ、死因は、脳膿瘍、急性心不全及び消化管穿孔各 1 例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 急性白血病に対する LDAC の公知性について

申請者は、急性白血病に対する LDAC 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 参照)、国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容 (7.1.1 参照)、並びに日本人の急性白血病患者に対する LDAC の有効性が検討された公表論文 (7.1.2 参照) を踏まえ、急性白血病に対する LDAC の有用性については、医学薬学上公知であると考えます。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の診療ガイドライン、教科書等における記載内容 (7.1 参照)、日本人患者に対する LDAC の有効性が検討された公表論文 (7.1.2 参照) における対象患者が主に AML 患者であること等を考慮すると、AML に対する LDAC の有用性について、医学薬学上公知であると判断した。

7.R.2 安全性について

申請者は、急性白血病患者に対して LDAC を行った際に新たに注意すべき安全性上の懸念等について、以下のように説明している。

診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査により抽出された日本人の急性白血病に対する LDAC に関する公表論文において認められた主な有害事象は、骨髄抑制、感染症、消化器障害等であった。

また、2000 年 1 月 1 日～2019 年 3 月 31 日の期間で収集された本邦における製造販売後の安全性情報 (自発報告、使用成績調査等) のうち、LDAC に相当すると考えられる本薬の 1 日投与量が 16～40 mg で投与された際に認められた副作用は、静脈内投与で 35 例 52 件、皮下投与で 17 例 43 件であった。静脈内投与で 2 例以上に認められた副作用は、発熱性好中球減少症 4 例、発熱 3 例、貧血、血小板数減少及び肝機能異常各 2 例、皮下投与で 2 例以上に認められた副作用は、発熱、貧血、口内炎及び嘔吐各 2 例であり、いずれも既知の副作用であった。

以上より、急性白血病患者に対する LDAC において認められた有害事象は、いずれも既知の事象の範囲内であること等から、当該患者に対する LDAC において、新たに注意すべき安全性の懸念は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、がん化学療法に関して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、急性白血病患者に対する LDAC は忍容可能であると判断した。

7.R.3 効能・効果について

本薬は、「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）。」を効能・効果として既に承認されており、本申請において、効能・効果の変更は行われていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.1 急性白血病に対する LDAC の公知性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、AML における LDAC の有用性については、医学薬学上公知であると考え。加えて、①本薬はがん化学療法に関して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること、②AML は急性白血病に含まれていること等を考慮すると、本薬の効能・効果を変更する必要はなく、申請どおり上記のように設定することが適切であると判断した。

7.R.4 用法・用量について

本一変申請後に、申請者が実施した LDAC に関する診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査を踏まえて用法・用量が修正され、急性白血病に対する LDAC に係る本薬の用法・用量は、「通常、成人にはシタラビンとして 1 回 10～20 mg を 1 日 2 回又は 1 回 20 mg/m² を 1 日 1 回、10～14 日間皮下又は静脈内投与する。」と設定された。なお、急性白血病に対する既承認の用法・用量と同様に、LDAC に係る用法・用量において、「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。」と設定された。

機構は、「7.R.1 急性白血病に対する LDAC の公知性について」及び「7.R.2 安全性について」の項及び以下に示す検討の結果、LDAC に係る本薬の用法・用量を以下のように整備し設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはシタラビンとして以下の用量を 10～14 日間皮下又は静脈内投与する。

- 1 回 10～20 mg を 1 日 2 回
- 1 回 20 mg/m² を 1 日 1 回

7.R.4.1 用法・用量について

申請者は、LDAC の用法・用量について、以下のように説明している。

日本人の急性白血病患者に対する LDAC の有効性が検討された公表論文 (7.1.2 参照) における本薬の用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用の有無にかかわらず、本薬①10~20 mg を BID、②10 mg/m² を BID、③20 mg を QD、又は④20 mg/m² を QD 投与のいずれかであった。当該用法・用量のうち、本薬 10 mg/m² を BID 投与について、日本人の AML 患者において予測される体表面積の下限値及び上限値 (それぞれ 1.2 m² 及び 2.0 m²)⁹⁾ を踏まえると、本薬 10 mg/m² を BID 投与の 1 回あたりの投与量は 12~20 mg と算出されることから、本薬 10 mg/m² を BID 投与は、本薬 10~20 mg を BID 投与の用法・用量の範囲内であると考えた。また、本薬 20 mg を QD 投与について、本薬 20 mg/m² を QD 投与 (日本人の AML 患者において予測される体表面積⁹⁾ から、投与量は 24~40 mg に相当) の投与量よりも低い用量であるものの、本薬はがん化学療法に関して十分な知識と経験を持つ医師によって使用される薬剤であり、患者の状態等に応じて適宜減量して投与されると考えることから、本薬 20 mg を QD 投与は、本薬 20 mg/m² を QD 投与の範囲内であると考えた。

また、日本人の急性白血病患者に対する LDAC の有効性が検討された公表論文 (7.1.2 参照) における本薬の投与期間は概ね 10~14 日間、投与経路は皮下又は静脈内であり、本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で投与されていた。

以上より、LDAC に係る本薬の用法・用量を、「通常、成人にはシタラビンとして 1 回 10~20 mg を 1 日 2 回又は 1 回 20 mg/m² を 1 日 1 回、10~14 日間皮下又は静脈内投与する。」と設定した上で、急性白血病に対する既承認の用法・用量と同様に、「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。」と設定した。

なお、海外における急性白血病に対する LDAC に係る本薬の承認用法・用量について、カナダ及びフランスでは具体的な用法・用量が記載されている (1.2 参照) 一方で、上記以外の欧米の国では具体的な用法・用量は記載されていない。しかしながら、米国及びドイツでは用法・用量に本薬の投与量及び投与方法は治療プログラム又は治療プロトコールに従う旨が記載されていること¹⁰⁾ から、欧米等では診療ガイドラインを参考に LDAC が実施されていると考えること、並びに海外の診療ガイドライン及び当該ガイドラインにおいて引用されている公表論文における LDAC に係る本薬の用法・用量 (7.1 参照) を考慮すると、LDAC に係る本薬の用法・用量に国内外で明らかな差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、LDAC に係る本薬の用法・用量を下記のように整備し設定することが適切であると判断した。

⁹⁾ 再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML に係る効能・効果で承認されているギルテリチニブフマル酸塩及びキザルチニブ塩酸塩の申請資料概要 (医薬品医療機器総合機構 申請資料概要 ゾスパタ錠 40 mg、及び医薬品医療機器総合機構 申請資料概要 ヴェンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg) における日本人の AML 患者を対象とした臨床試験に組み入れられた患者の身長及び体重に関する情報を基に、藤本式 (日衛誌 1968; 23: 443-50) 及び DuBois 式 (Arch Intern Med 1916; 17: 863-71) により算出した。

¹⁰⁾ ①米国では本薬の投与スケジュール及び投与方法は治療プログラムにより多岐にわたる旨、及び②ドイツでは本薬の投与量は専門文献の治療プロトコールに従う旨が、添付文書の用法・用量に記載されている。

<用法・用量>

通常、成人にはシタラビンとして以下の用量を10～14日間皮下又は静脈内投与する。

- 1回10～20 mgを1日2回
- 1回20 mg/m²を1日1回

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

急性白血病に対するLDACにおいて認められる有害事象は、既知の有害事象の範囲内であり、新たな安全性上の懸念は認められないこと（7.R.2参照）から、急性白血病患者を対象としたLDACに係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動にて安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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

本申請においては、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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料（公表論文等）から、AMLに対するLDAC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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年6月24日

申請品目

[販売名] キロサイド注 20 mg、同注 40 mg、同注 60 mg、同注 100 mg、同注 200 mg
[一般名] シタラビン
[申請者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 令和元年10月10日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 急性白血病に対する LDAC の公知性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 急性白血病に対する LDAC の公知性について」の項における検討の結果、AML患者に対する LDAC の有用性は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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、急性白血病患者に対して LDAC を行った際の有害事象は、いずれも本薬で既知の有害事象の範囲内であり、新たに注意すべき安全性の懸念は認められないと判断した。

また、機構は、がん化学療法に関して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、急性白血病患者に対する LDAC は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を変更する必要はないと判断した。

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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、LDACに係る本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはシタラビンとして以下の用量を10～14日間皮下又は静脈内投与する。

- 1回10～20 mgを1日2回
- 1回20 mg/m²を1日1回

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・用量を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 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承認取得後直ちに行う必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集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。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[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、取消線部削除)

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0.6～2.3 mg/kg、成人0.8～1.6 mg/kgを250～500 mL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 20 mL 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) シタラビン少量療法

通常、成人にはシタラビンとして以下の用量を 10～14 日間皮下又は静脈内投与する。

- 1 回 10～20 mg を 1 日 2 回
- 1 回 20 mg/m² を 1 日 1 回

(34) 髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして 1 回 25～40 mg 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
15～20 mg	20～30 mg	25～40 mg

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 0.2～0.8 mg/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 0.2～0.4 mg/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 200～400 mg 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 100～300 mg を 10～40 mL 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] (変更なし)

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)

本剤の成分に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

<急性白血病>

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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANLL	acute non-lymphocytic leukemia	急性非リンパ球性白血病
ATRA	all-trans retinoic acid	トレチノイン
BID	bis in die	1日2回
CR	complete remission	完全寛解
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ESMO	european society for medical oncology	欧州癌治療学会議
ELN	european leukemia net	
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
LDAC	low-dose cytarabine	シタラビン少量療法
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MDS/AML	acute myeloid leukemia from myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群が先行する急性骨髄性白血病
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia	
PS	performance status	パフォーマンスステータス
QD	quaque die	1日1回
RAEB-t	refractory anemia with excess of blasts in transformation	移行期の芽球増加を伴う不応性貧血
アクリルピシン		アクリルピシン塩酸塩
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	cytarabine	シタラビン