

審査報告書

令和5年4月5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4年9月7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] 迅速審査 (令和4年9月12日薬生薬審発 0912 第1号)
「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) 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標準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

(4) シタラビン標準量療法

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人及び小児には、シタラビンとして 1 日 100～200 mg/m² を 5～7 日間点滴で静脈内投与する。

(45) 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：15～20 mg

2 歳：20～30 mg

3 歳以上：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、二重線部は令和 5 年 3 月 1 日付け承認時の変更)

審査報告 (1)

令和5年2月27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] ①キロサイド注 20 mg、同注 40 mg、同注 60 mg、同注 100 mg、同注 200 mg
②キロサイド N 注 400 mg、同注 1 g
- [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4年9月7日
- [剤形・含量] ①1 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
②1 管 (20 mL) 中にシタラビン 400 mg 又は 1 バイアル (50 mL) 中にシタラビン 1 g を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] ①1. 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
- ②1. シタラビン大量療法
急性白血病 (急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病) における下記療法
• 再発又は難治例に対する寛解導入療法 (サルベージ療法)
• 寛解後療法
悪性リンパ腫における下記療法
• 再発又は難治例に対する寛解導入療法 (サルベージ療法)
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。
2. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
- (下線部追加、取消線部削除)
- [申請時の用法・用量] ①1. 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

(4) シタラビン通常量療法

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人及び小児には、シタラビンとして 1 日 100～200 mg/m² を 5～7 日間点滴で静脈内投与する。

(5) 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 : 15～20 mg

2 歳 : 20～30 mg

3 歳以上 : 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。

②1. 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 1～2 g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500 mL とし、12 時間毎ごとに 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与、又は 1 回 3 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 1、3、5 日目に静脈内投与する。

小児に投与する場合には、シタラビンとして 1 回 1～2 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3～5 日間静脈内投与、又は 1 回 3 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

(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 g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500 mL とし、12 時間毎ごとに 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 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

(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 g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500 mL 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 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

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。

2. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

(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	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	6
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	6
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	6
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	32
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	32

[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ス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 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、キロサイド注は、①1971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）。」、②1973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③1984年2月に「膀胱腫瘍」を効能・効果として承認されている。

また、キロサイドN注は、①2000年1月に「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。」及び②2019年3月に「腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置」を効能・効果としてそれぞれ承認されている。なお、キロサイドN注の上記①の効能・効果は、2002年11月に「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。」に変更されている。

1.2 開発の経緯等

本邦において、キロサイド注は急性白血病に対して寛解導入、維持療法、シタラビン少量療法及び髄腔内化学療法に係る用法・用量が承認されている。また、キロサイドN注は再発又は難治性の急性白血病に対してシタラビン大量療法（成人には1回2g/m²の投与及び小児には1回3g/m²の投与）に係る用法・用量が承認されている。

なお、海外では、2023年1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通常量療法に相当する用法・用量¹⁾として、①米国では、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬100mg/m²/日を7日間持続静注又は12時間ごとに7日間静注する旨、②イギリス、ドイツ及びフランスでは、寛解導入療法として本薬2mg/kg/日を10日間急速静注、本薬3～5mg/kg/日を5日間静脈内投与、又は本薬100～200mg/m²/日を単独又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤等との併用で5～7日間持続静注する旨の用法・用量が承認されている。また、急性白血病に対するシタラビン大量療法に相当する用法・用量^{1,2)}として、イギリス、ドイツ、フランス及びカナダでは、本薬1回2～3g/m²を単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で、12時間ごとに、1～3時間かけて、2～6日間静脈内投与する旨の用法・用量が承認されている。

また、未治療のAMLの成人患者に対するQUIと本薬の通常量療法及びシタラビン大量療法との併用に係る臨床開発として、第一三共株式会社により未治療のFLT3-ITD変異陽性のAML患者を対象とし

¹⁾ 各国の添付文書において、効能・効果は成人及び小児の急性白血病とされ、用法・用量は、成人及び小児の区別はない。

²⁾ 未治療の急性白血病と再発又は難治性の急性白血病の用法・用量は明確に区別されていない。

た国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）が、2016 年 9 月から実施された。本邦においては、上記の 302 試験への患者登録が 2018 年 2 月から開始された。

今般、申請者は、①急性白血病に対する通常量療法、②再発又は難治性の急性白血病に対するシタラビン大量療法（成人には本薬 1 回 1 又は 3 g/m²の投与及び小児には本薬 1 回 1~2 g/m²の投与）、及び③未治療の急性白血病に対するシタラビン大量療法について、国内外の診療ガイドライン及び教科書、公表論文、未治療の FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者を対象に、本薬の通常量療法及び大量療法が実施された国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）の成績等を基に検討を行った結果、いずれも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、キロサイド注については上記①の用法・用量、並びにキロサイド N 注については上記②及び③の効能・効果及び用法・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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、急性白血病患者に対する本薬の通常量療法及び大量療法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。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

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
評価	国際共同	302	III	未治療のFLT3-ITD変異陽性のAML患者	①268 ②271	1 サイクルを 28 日間とし、以下のとおりとされた <寛解導入療法期（最大 2 サイクル）> 第 1 サイクルは、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤 ^{*1} 及び①QUI 又は②プラセボ ^{*2} との併用で、本薬 100 又は 200 mg/m ² を第 1～7 日目に持続静脈内投与、第 2 サイクルは第 1 サイクルと同一、又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤 ^{*3} 及び①QUI 又は②プラセボ ^{*2} との併用で、本薬 100 又は 200 mg/m ² を第 1～5 日目に持続静脈内投与のいずれかを選択 <地固め療法期（最大 4 サイクル）> (i) 化学療法、(ii) HSCT 又は (iii) 化学療法後に HSCT のいずれかを実施することとされ、化学療法は①QUI 又は②プラセボ ^{*2} との併用で、本薬 3 g/m ² (60 歳以上の患者は 1.5 g/m ²) を第 1、3 及び 5 日目に 12 時間間隔で計 6 回静脈内投与 <維持療法期（最大 36 サイクル）> ①QUI 又は②プラセボ ^{*4} を投与	有効性 安全性 PK

*1 : DNR 60 mg/m² 又は IDA 12 mg/m² を第 1～3 日目に静脈内投与、*2 : QUI 40 mg 又はプラセボを QD で 14 日間経口投与、*3 : DNR 60 mg/m² 又は IDA 12 mg/m² を第 1～2 日目に静脈内投与、*4 : 第 1 サイクルの第 1～15 日目は QUI 30 mg 又はプラセボを QD で経口投与、以降は QUI 60 mg 又はプラセボを QD で経口投与

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 302 試験<2016年9月～実施中 [データカットオフ日 : 2021年8月13日] >)

未治療の FLT3-ITD 変異陽性³⁾ の AML 患者⁴⁾ (目標症例数 : 536 例) を対象に、QUI の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした二重盲検無作為化⁵⁾ 比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、193 施設で実施された。

本試験では、1 サイクルを 28 日間 (ただし、寛解導入療法期及び地固め療法期については、血球数の回復までの期間等を考慮し、最大 56 日間) として、寛解導入療法期 (最大 2 サイクル)、地固め療法期 (最大 4 サイクル) 及び維持療法期 (最大 36 サイクル) が設定され、用法・用量はそれぞれ以下のとおりとされた。また、地固め療法及び維持療法の対象患者、並びに本試験における CR 及び CRi の定義はそれぞれ表 2 及び表 3 のとおりとされた。

- 寛解導入療法期 : 第 1 サイクルは 7+3 レジメン (DNR 60 mg/m² 又は IDA 12 mg/m² を第 1～3 日目に静脈内投与、及び本薬 100 又は 200 mg/m² を第 1～7 日目に持続静脈内投与)、及び QUI 40 mg⁶⁾ 又はプラセボを第 8～21 日目に QD で経口投与することとされた。第 1 サイクルの終了時点で骨髄中の芽球割合が 5% 以上の場合に第 2 サイクルが実施されることとされ、第 2 サイクルは、治験担当医師により①第 1 サイクルと同一レジメン、又は②5+2 レジメン (DNR 60 mg/m² 又は IDA

3) 中央測定機関による検査として、骨髄検体における FLT3-ITD の対立遺伝子頻度が 3% 以上の患者が対象とされた。

4) 18 歳以上 75 歳以下で、標準的な寛解導入療法 (7+3 レジメン) を受けている患者が組入れ対象とされた。

5) 寛解導入療法期の第 1 サイクルの第 7 日目に QUI 群又はプラセボ群に無作為化された。

6) 強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は 20 mg に減量された。

12 mg/m²⁷⁾ を第 1～2 日目に静脈内投与、及び本薬 100 又は 200 mg/m² を第 1～5 日目に持続静脈内投与) 及び QUI 40 mg⁶⁾ 又はプラセボを第 6～19 日目に QD で経口投与するレジメンのいずれかを選択することとされた。

- 地固め療法期：治験担当医師により、①化学療法のみ、②HSCT のみ、又は③化学療法後に HSCT のいずれかを選択することとされた⁸⁾。化学療法は、本薬 3 g/m² (60 歳以上の患者では 1.5 g/m²) を第 1、3 及び 5 日目に 12 時間間隔で計 6 回静脈内投与、QUI 40 mg⁶⁾ 又はプラセボを第 6～19 日目に QD で経口投与することとされ、最大 4 サイクル実施することとされた。
- 維持療法期：第 1 サイクルの第 1～15 日目は QUI 30 mg⁶⁾ 又はプラセボ、第 1 サイクルの第 16～28 日目及び第 2 サイクル以降は QUI 60 mg⁹⁾ 又はプラセボを QD で経口投与することとされ、最大 36 サイクル実施することとされた。

表 2 地固め療法及び維持療法の対象患者

治療	対象患者
地固め療法	寛解導入療法期の終了時に CR 又は CRi を達成し、かつ寛解導入療法期の最終サイクルの第 60 日目以内に地固め療法期を開始可能な患者
維持療法	以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> • 活動性の急性又は Grade 3 以上の GVHD を発症していない • 21 日以内に活動性 GVHD に対する治療が開始されていない • 維持療法期の第 1 サイクル開始前 28 日以内に骨髄中の芽球数が 5%未満である • 好中球数が 500/μL 超かつ血小板数 50,000/μL 超で、維持療法の第 1 サイクル開始前 24 時間以内に血小板輸血を受けていない • 地固め療法最終サイクルの第 1 日目から 60 日以内、又は HSCT 後 180 日以内に維持療法期を開始可能である

表 3 CR 及び CRi の定義

判定	定義
CR	骨髄中の芽球割合 5%未満、好中球数 1,000/μL 以上、血小板数 100,000/μL 以上であり、髄外性白血病及びアウエル小体を有する芽球が認められない状態
CRi	①血小板数が 100,000/μL 未満であることを除き、他の CR の条件を満たす、又は②好中球数が未回復 (1,000/μL 未満) であることを除き、他の CR の条件を満たす状態

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では IRC 判定による EFS¹⁰⁾ と設定され、統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目である OS¹¹⁾ を解析する計画とされた。しかしながら、EFS の結果によらず OS を解析が行われるよう、主要評価項目は①IRC 判定による EFS 及び②OS に変更されるとともに、有意水準 (両側) はそれぞれ①0.02 及び②0.03 とされ、①及び②のいずれかで統計学的な有意差

⁷⁾ DNR 又は IDA のいずれかを選択し、第 2 サイクルでは第 1 サイクルで選択したものと同一の薬剤を投与することとされた。

⁸⁾ HSCT に際して、移植の前処置開始 7 日前までに QUI 又はプラセボの投与を中止し、HSCT 後 30～180 日以内に維持療法が可能とされた。なお、地固め療法期にドナーが得られなかった場合は、維持療法期開始後 3 カ月以内であっても HSCT が施行可能とされた。

⁹⁾ 第 1 サイクルの第 15 日目の心電図検査において 3 回連続測定された QTcF 値の平均値が 450 msec 以下であった場合、QUI を 60 mg に増量することとされた。また、第 1 サイクルの第 16 日目に増量できない場合でも第 2 サイクルの第 1 日目の心電図検査で QTcF の平均値が 450 msec 以下の場合は QUI 60 mg への増量が可能とされた。なお、強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は 60 mg から 30 mg に減量して投与することとされた。

¹⁰⁾ 無作為化時点 (第 1 サイクルの第 7 日目) から EFS イベントが観察されるまでの期間と定義された。また、試験開始当初の EFS イベントは、①寛解導入療法期 (寛解導入療法期の治療開始から最終サイクルの第 56 日目まで) に治療抵抗性 ((i) 寛解導入療法期に CR 若しくは CRi を達成していない、 (ii) 芽球割合が 5%未満 (アウエル小体陽性の場合)、又は (iii) 髄外病変の新たな出現若しくは悪化、のいずれかの場合) と判定された場合、②CR 又は CRi 達成後に再発した場合、又は③死亡した場合と定義された。なお、IRC 判定による CR の定義では、表 3 の CR の定義に加え、形態学的に白血病細胞が認められないことも要件とされた。

¹¹⁾ 無作為化時点 (第 1 サイクルの第 7 日目) から死亡までの期間と定義された。

が認められた場合はもう一方に有意水準を再配分することとされた。また、①及び②のいずれかで統計学的な有意差が認められた場合に試験の主目的を達成することとされた（治験実施計画書改訂第 5 版（20 年 月 日付け））。その後、EFS のイベント定義に対する FDA からの指摘を踏まえ、主要評価項目は OS のみとされ、IRC 判定による EFS は副次評価項目に変更された（治験実施計画書改訂第 6 版（20 年 月 日付け））。なお、副次評価項目に変更された IRC 判定による EFS については、FDA のガイダンス（Guidance for Industry. Acute Myeloid Leukemia: Developing Drugs and Biological Products for Treatment. DRAFT GUIDANCE. August 2020）に示された EFS イベントの定義¹²⁾に従い解析する計画に変更された（治験実施計画書改訂第 7 版（20 年 月 日付け））。

本試験に登録され無作為化された 539 例（QUI 群 268 例、プラセボ群 271 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人は QUI 群 15 例、プラセボ群 13 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 6 例（QUI 群 3 例、プラセボ群 3 例）を除く 533 例（QUI 群 265 例、プラセボ群 268 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人は QUI 群 15 例、プラセボ群 13 例）。各治療期（寛解導入療法期、地固め療法期及び維持療法期）の患者数は表 4 のとおりであった。

表 4 各治療期の患者数

投与群 (登録例数)	寛解導入療法期			地固め療法期			維持療法期	
	全体	第 1 サイクル のみ実施	第 2 サイクル を実施	全体	化学療法 のみ	HSCT のみ		化学療法後 に HSCT
QUI 群 (268 例)	268 例	214 例	54 例	173 例	75 例	6 例	92 例	116 例
プラセボ群 (271 例)	271 例	215 例	56 例	175 例	86 例	6 例	83 例	92 例

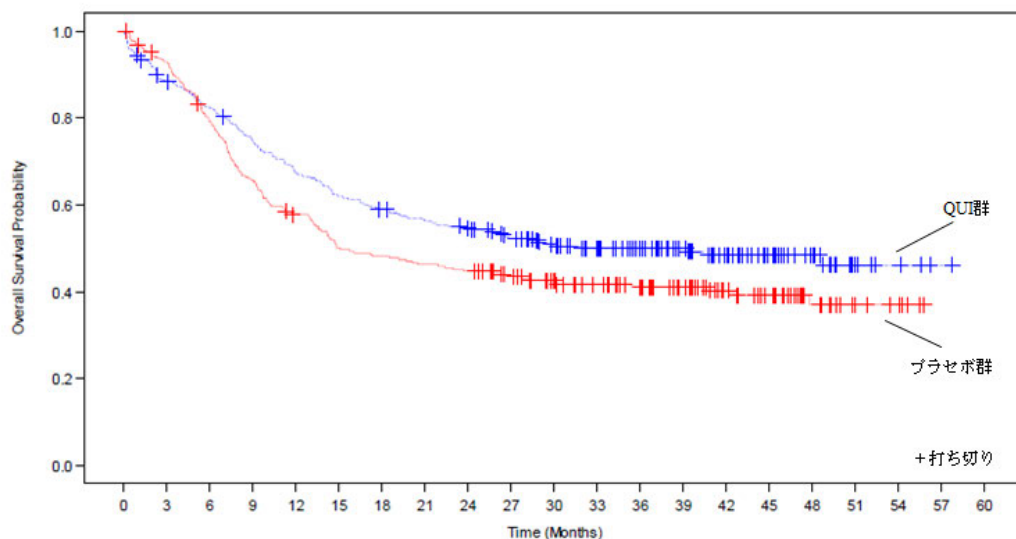
有効性について、主要評価項目とされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する QUI 群の優越性が検証された。

表 5 OS の解析結果（ITT 集団、2021 年 8 月 13 日データカットオフ）

	QUI 群	プラセボ群
例数	268	271
死亡数 (%)	133 (49.6)	158 (58.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	31.9 [21.0, NE]	15.1 [13.2, 26.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.776 [0.615, 0.979]	
p 値 (両側) *2	0.0324	

*1：地域（北米、欧州又はアジア/その他）、年齢（60 歳未満、60 歳以上）及び AML 診断時の白血球数（ $40 \times 10^9/L$ 未満、 $40 \times 10^9/L$ 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準両側 0.05

¹²⁾ 寛解導入療法期の治療抵抗性の定義は、寛解導入療法期の治療開始から最終サイクルの第 42 日目までに CR を達成できなかった場合とされた。



At risk 数

At risk 数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
QUI群	268	233	216	195	176	162	153	145	139	126	110	96	83	68	53	36	24	8	4	1	0
プラセボ群	271	249	211	175	151	131	126	121	117	103	91	81	70	56	39	31	17	8	5	0	0

図1 OSの解析結果のKaplan-Meier曲線(2021年8月13日データカットオフ)

なお、302試験の日本人集団におけるOSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表6及び図2のとおりであった。

表6 日本人集団におけるOSの解析結果(ITT集団、2021年8月13日データカットオフ)

	QUI群	プラセボ群
例数	15	13
死亡数(%)	8(53.3)	6(46.2)
中央値[95%CI](カ月)	31.9[13.4, NE]	NE[12.9, NE]
ハザード比[95%CI]*1	0.834[0.244, 2.854]	

*1: 地域(北米、欧州又はアジア/その他)、年齢(60歳未満、60歳以上)及びAML診断時の白血球数($40 \times 10^9/L$ 未満、 $40 \times 10^9/L$ 以上)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別log-rank検定(Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子)

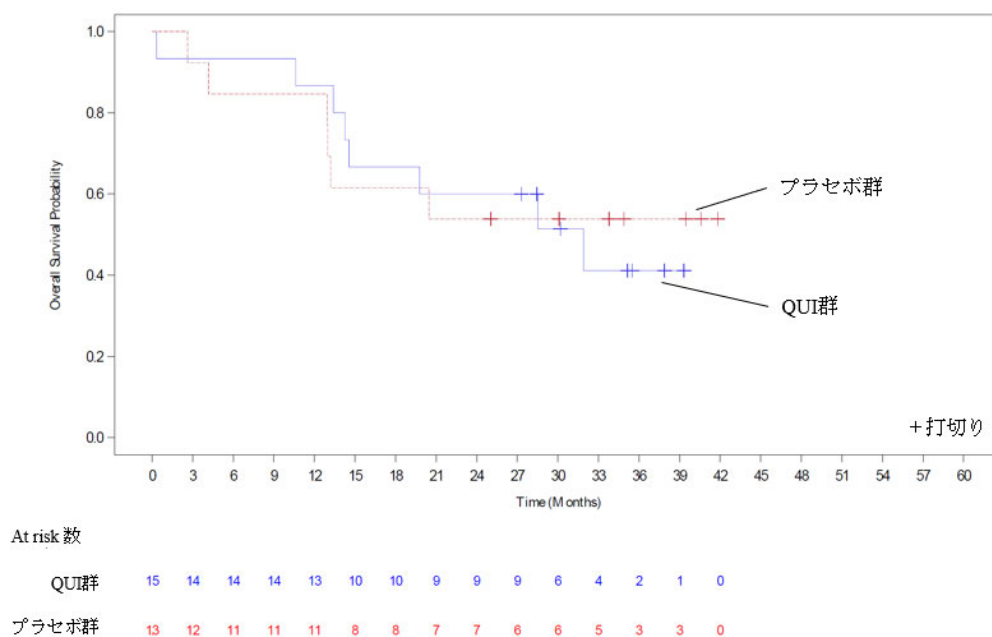


図2 日本人集団における OS の解析結果の Kaplan-Meier 曲線 (2021 年 8 月 13 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了 30 日以内の死亡は、QUI 群 32 例 (12.1%)、プラセボ群 27 例 (10.1%) に認められた。疾患進行による死亡 2 例 (プラセボ群 2 例) を除く患者の死因は、QUI 群で敗血症性ショック 8 例 (3.0%)、敗血症 4 例 (1.5%)、クレブシエラ性敗血症 3 例 (1.1%)、ムコール症、脳浮腫、及び死因不明各 2 例 (0.8%)、肺炎、肺敗血症、水痘帯状疱疹ウイルス感染、脳梗塞、心停止¹³⁾、心室機能不全、ARDS、肺塞栓症、発熱性好中球減少症、消化管 GVHD 及び死亡¹⁴⁾ 各 1 例 (0.4%)、プラセボ群で肺炎 4 例 (1.5%)、敗血症性ショック及び全身健康状態悪化各 3 例 (1.1%)、敗血症、脳血管発作及び呼吸不全各 2 例 (0.7%)、カンジダ性敗血症、脳炎、全身性真菌症、頭蓋内出血、出血性卒中、間質性肺疾患、肺出血、多臓器機能不全症候群及び直腸出血各 1 例 (0.4%) であった。このうち、QUI 群のムコール症、敗血症性ショック、脳梗塞、肺塞栓症各 1 例、プラセボ群の肺炎、全身性真菌症、間質性肺疾患及び肺出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死亡 (QUI 群 1 例) の死因は脳梗塞であり、治験薬との因果関係は否定されなかった)。

7.2 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

7.2.1 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 AML 患者に対する①本薬の通常量療法及び②大量療法に関する記載は、それぞれ以下のとおりであった。

①通常量療法

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v2.2022) :
 - 強力な化学療法に適応となる AML 患者に対する寛解導入療法として、60 歳未満の患者では、

¹³⁾ Grade 2 の QT 延長による QUI 減量後の Grade 3 の低カリウム血症の病態下において心停止に至った。

¹⁴⁾ 死因は不明。

DNR 又は IDA との併用で本薬 100~200 mg/m²/日の 7 日間持続静脈内投与 (Category 1¹⁵⁾)、並びに DNR 及び GO との併用又は DNR 及び midostaurin (本邦未承認) との併用で本薬 200 mg/m²/日の 7 日間持続静脈内投与 (Category 2A¹⁶⁾) が行われる。寛解導入療法後の治療として、通常量療法が繰り返される場合がある。

➤ 強力な化学療法の適応となる 60 歳以上の患者では、寛解導入療法として、DNR、IDA 又は MIT との併用で本薬 100~200 mg/m²/日の 7 日間持続静脈内投与、並びに DNR 及び GO との併用又は DNR 及び midostaurin (本邦未承認) との併用で本薬 200 mg/m²/日の 7 日間持続静脈内投与が行われる (Category 2A¹⁶⁾)。寛解導入療法後の治療として、本薬単独又は DNR 若しくは IDA との併用で本薬 100~200 mg/m²/日の 5~7 日間持続静脈内投与が行われる (Category 2A¹⁶⁾)。

• ESMO (Ann Oncol 2020; 31: 697-712) :

➤ 強力な化学療法の適応となる AML 患者に対する寛解導入療法として、DNR との併用で本薬 200 mg/m²/日の 7 日間持続静脈内投与 (II、A¹⁷⁾)、CLA 又は FLU 及び DNR との併用で本薬 200 mg/m²/日の 7 日間持続静脈内投与 (II、C¹⁸⁾)、GO 及び DNR との併用で本薬 200 mg/m²/日の 7 日間持続静脈内投与 (II、A 及び II、C)、並びに midostaurin (本邦未承認) 及び DNR との併用で本薬 200 mg/m²/日で 7 日間の持続静脈内投与 (I、A¹⁹⁾) が行われる。

➤ 地固め療法として、60~65 歳以上の患者では、amsacrine (本邦未承認) 及び VP-16 との併用で、本薬 200 mg/m²/日の 5 日間持続静脈内投与が行われる (II、B²⁰⁾)。

• ELN ガイドライン (Blood 2022; 140: 1345-77) :

➤ 寛解導入療法として、DNR、IDA 又は MIT との併用、midostaurin (本邦未承認) と DNR 又は IDA との併用、並びに DNR 及び GO との併用で、本薬 100~200 mg/m²/日で 7 日間持続静脈内投与が行われる。

• 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版 一般社団法人日本血液学会編 :

➤ 寛解導入療法として、若年 (60 又は 65 歳未満) の患者では、IDA 又は DNR との併用で本薬 100 mg/m²/日の 7 日間の持続静脈内投与が行われる (カテゴリー 1²¹⁾)。高齢 (60 歳以上) の患者では、DNR との併用で、本薬 100 mg/m²/日を 7 日間の持続静脈内投与 (カテゴリー 2A²²⁾) が行われる。

• Recommendations from an international expert panel (BFM Study Group) (Blood 2012; 120: 3187-205) :

➤ 寛解導入療法として、DNR、IDA 又は MIT との併用で、本薬 100~200 mg/m²/日の 7~10 日間の持続静脈内投与が行われる。

15) 高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。

16) 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。

17) 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し、臨床的有用性を示す高いエビデンスが存在し、強く推奨される。

18) 小規模な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が、有効性のエビデンスが不十分又はベネフィットがリスク若しくは不利益 (有害事象、コスト等) を上回らず、選択肢の一つである。

19) 少なくとも一つの大規模無作為化対照試験で、高い有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性が高く、強く推奨される。

20) 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し、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。

21) 高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。

22) 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。

- 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016年版 日本小児血液・がん学会編：
 - 寛解導入療法として、DNR、IDA 又は MIT との併用で、本薬 100～200 mg/m²/日で 7（～10）日間の持続又は 2 分割静脈内投与、及び VP-16 を先行投与後、MIT との併用で、本薬 200 mg/m²/日で 12 時間かけて 7 日間の静脈内投与が行われる（エビデンスレベル 1A²³⁾）。

<教科書>

- Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition (Wolters Kluwer, 2019, USA) :
 - 寛解導入療法として、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（通常は DNR 又は IDA）との併用で、本薬を 100 mg/m²/日の 7 日間の持続静脈内投与が行われる。
- Williams Hematology, 9th edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2016, USA) :
 - 寛解導入療法として、DNR 又は IDA との併用で、本薬 100～200 mg/m²/日で 7 日間の持続投与が行われる。
- Wintrobe's Clinical Hematology, 14th edition (Wolters Kluwer, 2018, USA) :
 - 寛解導入療法として、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用で、成人では本薬 100～200 mg/m²/日、小児では本薬 100 mg/m²/日の 7 日間の持続静脈内投与が行われる。
- Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition (Wolters Kluwer, 2016, USA) :
 - 本薬 100～200 mg/m²/日で 12 時間毎に 5～7 日間の静脈内投与が行われる。

②大量療法

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v2.2022) :
 - 60 歳未満の患者では、寛解導入療法として、IDA 又は DNR 及び VP-16 との併用で、本薬 2 g/m² を 12 時間毎に 6 日間又は 3 g/m² を 12 時間毎に 4 日間の静脈内投与が行われる（45 歳以下の患者では Category 1¹⁵⁾ 及びその他の年齢の患者では Category 2B²⁴⁾）。FLU、IDA 及び G-CSF との併用、並びに FLU、IDA、G-CSF 及び GO との併用で、本薬 2 g/m² を 4 時間かけて 5 日間の静脈内投与が行われる（Category 2B²⁴⁾）。寛解導入療法後の治療として、本薬 1.5～3 g/m² を 12 時間毎に 6 日間の静脈内投与が行われる（Category 2A¹⁶⁾）
 - 60 歳未満の患者では、地固め療法として、本薬単独又は GO との併用で、本薬 3 g/m² を 3 時間かけて 12 時間毎に 3 日間の静脈内投与が行われる（第 1、3 及び 5 日目の投与は Category 1¹⁵⁾、第 1～3 日目の投与は Category 2A¹⁶⁾）。DNR 及び GO との併用で、本薬 1 g/m² を 12 時間毎に 4 日間、及び本薬単独又は midostaurin（本邦未承認）との併用で、本薬 1.5～3 g/m² を 3 時間かけて 12 時間毎に 3 日間の静脈内投与が行われる（Category 2A¹⁶⁾）。
 - 60 歳以上の患者では、本薬 1～2g/m² 未満の投与を含む寛解導入療法後の治療レジメンがある（Category 2A¹⁶⁾）。寛解導入療法後の治療として、本薬 1～1.5 g/m² を 4～6 回、midostaurin（本邦未承認）との併用で本薬 1～1.5 g/m² を 3 時間かけて 12 時間毎に 3 日間、又は DNR 及び GO との併用で本薬 1 g/m² を 12 時間毎に 4 日間の静脈内投与が行われる（Category 2A¹⁶⁾）。
- ESMO (Ann Oncol 2020; 31: 697-712) :
 - 地固め療法として、60～65 歳未満の患者では、本薬単独（II、A¹⁷⁾）、又は GO（II、C¹⁸⁾）

²³⁾ 効果の推定値に強く確信があり、推奨度が強い。

²⁴⁾ 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。

若しくは midostaurin（本邦未承認）との併用で、本薬 1.5 g/m² を 3 時間かけて 12 時間毎に 3 日間の静脈内投与が行われる。60～65 歳以上の患者に対して、本薬単独（Ⅱ、A¹⁷⁾）、又は MIT（Ⅱ、B²⁰⁾）若しくは midostaurin（本邦未承認）との併用で、本薬 1 g/m² を 3 時間かけて 12 時間毎に 3 日間の静脈内投与が行われる。

- ELN ガイドライン（Blood 2022; 140: 1345-77）：
 - 地固め療法として、本薬単独又は GO 若しくは midostaurin（本邦未承認）との併用で、60 歳未満の患者では本薬 1～1.5 g/m² を、60 歳以上の患者では本薬 0.5～1 g/m² を、3 時間かけて 12 時間毎に 3 日間の静脈内投与が行われる。
- Recommendations from an international expert panel（BFM Study Group）（Blood 2012;120: 3187-205）：
 - 地固め療法として、本薬 3 g/m² を 12 時間毎に 3 日間の静脈内投与が有効である。
 - 小児においても、本薬の大量療法を含む地固め療法が再発率を低下させる。
- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版 一般社団法人日本血液学会編：
 - 地固め療法として、60 歳以下の患者では、本薬 2 g/m² を 5 日間静脈内投与（カテゴリー 2A²²⁾）が行われる。
- 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版 日本小児血液・がん学会編：
 - 寛解導入療法後化学療法として、本薬の大量療法を含む複数回の多剤併用強化療法を行うことを強く推奨する（エビデンスレベル 1A²³⁾）。

<教科書>

- Williams Hematology, 9th edition（The McGraw-Hill Companies, Inc, 2016, USA）：
 - 地固め療法として、本薬 1～3 g/m² を 12 時間毎に 6～12 回の静脈内投与が行われている。
- Wintrobe's Clinical Hematology, 14th edition（Wolters Kluwer, 2018, USA）：
 - 地固め療法として、本薬 1～3 g/m² を 12～24 時間毎に 4～12 回の静脈内投与が行われている。
- Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition（Wolters Kluwer, 2019, USA）：
 - 寛解導入療法として、46 歳未満の患者において、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用で、本薬 3 g/m² を 3 時間かけて 12 時間毎に、第 1、3、5 及び 7 日目の静脈内投与が有用であった。
 - 寛解後療法として、本薬 3 g/m² を 1 日 2 回、第 1、3 及び 5 日目の静脈内投与が有用であった。
- Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition（Wolters Kluwer, 2016, USA）：
 - 本薬 3 g/m² を 12 時間毎に 4～8 回の静脈内投与が行われている。
- 三輪血液病学 第 3 版（文光堂、2006）：
 - 本薬 2～3 g/m² を 3 時間かけて 1 日 2 回、静脈内投与が行われる。
 - 60 歳以下の患者における寛解導入療法及び寛解後療法における本薬の大量療法の意義は示されている。また、サルベージ療法としても広く用いられている。

7.2.2 公表論文

日本人の成人及び小児の AML 患者に対する本薬の通常量療法及び大量療法における有効性等を検討した使用実態に関する公表論文として、それぞれ表 7 に示す 12 報（成人）及び表 8 に示す 12 報（小児）の公表論文が提出された。当該公表論文は、申請者により、JAPICDOC（iyakuSearch）、医学中央雑誌及び JMED plus（いずれも 2021 年 10 月時点）を用いて、「CYTARABINE」、「CYLOCIDE」、「シタラ

ビン」、「キロサイド」、「急性骨髄性白血病」、「Acute Myeloblastic Leukemia」等の検索条件で抽出された公表論文のうち、本薬の用法・用量並びに有効性及び安全性の結果が記載されている公表論文が抽出された。

表7 日本人のAML患者に対する本薬の有効性等が検討された公表論文（成人）

公表論文	例数	本薬の用法・用量	併用薬	CR率 (%)	OS率 (%)
		<u>寛解導入療法</u> ：			
Blood 2011: 117; 2358-65	1,057 ①532 ②525	<u>寛解導入療法（最大2コース）</u> ： 本薬 100 mg/m ² /日を24時間かけて第1～7日目に持続静脈内投与。	<u>寛解導入療法</u> ： ①IDA ②DNR	①78.2 ②77.5	5年OS 1) 56 2) 58
Blood 2011: 117; 2366-72	781 1) 392 2) 389	<u>地固め療法</u> ： 1) 本薬 200 mg/m ² /日を24時間かけて第1～5日目に持続静脈内投与（4コース）。 2) 本薬 2 g/m ² を3時間かけて12時間毎にBIDで第1～5日目に静脈内投与（3コース）。	<u>地固め療法</u> ： 1) MIT、DNR、ACM又はVP-16/VCR/VDS 2) 併用薬なし		
Int J Hematol 2018: 107; 468-77	240 ①45 ②42*1	<u>寛解導入療法（1コース）</u> ： 本薬 100 mg/m ² /日を7日間持続静脈内投与。 <u>地固め療法</u> *2： ①本薬 3 g/m ² を3時間かけて12時間毎にBIDで第1、3及び5日目に静脈内投与。（3コース） ②本薬 500 mg/m ² を12時間毎にBIDで第1～6日目に静脈内投与。（2コース）	<u>寛解導入療法</u> ：IDA <u>地固め療法</u> ： ①併用薬なし ②MIT又はVP-16	36.3*3	3年OS ①76.5 ②68.3
Jpn J Clin Oncol 2013: 43; 1047-51	①23*4 ②20*4	<u>寛解導入療法</u> ： 本薬 100 mg/m ² /日を①7日間又は②5日間持続静脈内投与。	IDA	①78.3 ②85	2年OS ①32.3 ②55.9
Int J Hematol 2002: 76; 436-45	22	<u>寛解導入療法（最大3コース）</u> ： 本薬 200 mg/m ² /日を5又は7日間持続静脈内投与。 <u>寛解後治療（2コース）</u> ： 本薬 100 mg/m ² /日を7日間持続静脈内投与。	<u>寛解導入療法</u> ：DNR <u>寛解後治療</u> ：VP-16/MIT	73	3年OS 48.1
Int J Hematol 2017: 105; 623-30	①268*5 ②101*5	<u>寛解導入療法</u> ： 本薬 100 mg/m ² /日を7日間静脈内投与。	DNR又はIDA	①76.5 ②86.1	3年OS ①50.1 ②62.2
Geriatr Gerontol Int 2011:11; 290-6	25*6	<u>寛解導入療法</u> ： 本薬 100 mg/m ² /日を7日間持続静脈内投与。 <u>地固め療法</u> ： 本薬 200 mg/m ² /日を5日間持続静脈内投与。	<u>寛解導入療法</u> ：IDA <u>地固め療法</u> ：MIT	60	1年OS 35.6
Jpn J Clin Oncol 2011:41; 820-4	16	<u>寛解導入療法（最大2コース）</u> ： 本薬 100 mg/m ² /日を7日間持続静脈内投与。 <u>寛解後療法</u> ： 1) 本薬 100 mg/m ² /日を7日間持続静脈内投与（1コース）。 2) 本薬 80 mg/m ² をQDで5日間皮下投与（2コース）。	<u>寛解導入療法</u> ：DNR <u>寛解後療法</u> ： 1) DNR 2) VP-16/MIT	81.3	3年OS 50.0
Int J Clin Oncol 2019: 24; 590-5	35	<u>寛解導入療法（1コース）</u> ： 本薬 100 mg/m ² /日をQDで7日間静脈内投与。 <u>地固め療法</u> ： 1) 本薬 2 g/m ² をBIDで5日間静脈内投与（3コース）。 2) 本薬 200 mg/m ² /日をQDで5日間静脈内投与（4コース）。	<u>寛解導入療法</u> ： DNR又はIDA <u>地固め療法</u> ： 1) 併用薬なし 2) MIT、DNR、ACM又はVP-16/VCR/VDS	62.9	—

公表論文	例数	本薬の用法・用量	併用薬	CR 率 (%)	OS 率 (%)
Int J Hematol 2019; 109; 418-25	41*7	寛解導入療法： 本薬 2 g/m ² を 3 時間かけて 12 時間毎に BID で計 8 回静脈内 FLU/MIT/G-CSF 投与。		73	—
癌と化学療法 1998; 25; 2229-42	35*7	寛解導入療法 (2 コース)： 本薬 2 g/m ² (60 歳以上は 1.5 g/m ² に減量可) を 3 時間かけ なし て 12 時間毎に BID で計 12 回静脈内投与。		45.7	—
Int J Hematol 2007; 86; 343-7	①3*7 ②3*7 ③3*7	寛解導入療法 (1 コース)： ①本薬 2 g/m ² を 3 時間かけて QD で 4 日間静脈内投与。 ②本薬 2 g/m ² を 3 時間かけて QD で第 1 及び 2 日目に静脈内投与、並びに本薬 2 g/m ² を 3 時間かけて 12 時間毎に FLU/MIT/G-CSF BID で第 3 及び 4 日目に静脈内投与。 ③本薬 2 g/m ² を 3 時間かけて 12 時間毎に BID で 4 日間静脈内投与。		①33.3 ②100 ③33.3	—
Prog Med 2004; 24; 817-20	8*8	地固め療法 (1~3 コース)： 本薬 2 g/m ² (60 歳以上は 1.5 g/m ²) を 3 時間かけて 12 時間毎に BID で 4 又は 5 日間静脈内投与。	併用薬なし、又は DNR、VP-16 若しくは MIT	—	—

—：記載なし又は不明、*1：地固め療法後に自家造血幹細胞移植が施行された、*2：1 コースの寛解導入療法後に CR に至り予後良好又は予後中間群であった患者に地固め療法が施行された、*3：CR に至り、かつ地固め療法が施行された患者の割合 (87/240 例)、*4：①若年 (55~64 歳) の AML 患者に対する通常量の化学療法、②高齢 (65~74 歳) の AML 患者に対する減量化学療法、*5：BMI より層別化された (①BMI 25 未満及び②BMI 25 以上)、*6：75~94 歳の患者 31 例が組み入れられ、うち 25 例に通常量の化学療法が施行された。なお、各薬剤の投与量は 75~79 歳の患者の場合には 75%、80 歳以上の患者の場合には 65%にそれぞれ減量された、*7：再発又は難治性の AML 患者が対象とされた、*8：再発又は難治性の AML 患者を含む。

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。

- Blood 2011; 117; 2358-65：死因は不明であるものの、寛解導入療法開始後 60 日以内に IDA 併用群で 25/532 例 (4.7%)、DNR 併用群で 11/525 例 (2.1%) の死亡が認められた。
- Blood 2011; 117; 2366-72：死因は不明であるものの、地固め療法開始後 30 日以内に本薬 200 mg/m²/日群で 0.6%、本薬 2 g/m²/日群で 0.9%の死亡が認められた。
- Int J Hematol 2018; 107; 468-77：死因は不明であるものの、寛解導入療法中に 1/240 例の死亡が認められた。
- Jpn J Clin Oncol 2013; 43; 1047-51：寛解導入療法中に、①若年の AML 患者群で 5/23 例 (21.7%)、②高齢の AML 患者群で 4/20 例 (20.0%) の死亡が認められた。②高齢の AML 患者群の 1 例において、寛解導入療法の第 1 コース目終了後に治療に関連する死亡が認められ、死因は敗血性ショック及び多臓器不全であった。
- Int J Hematol 2002; 76; 436-45：寛解導入療法中に 2/22 例の死亡が認められ、死因は敗血性ショック及び心室細動各 1 例であった。寛解後治療中に 1 例の敗血症による死亡が認められた。
- Int J Hematol 2017; 105; 623-30：化学療法開始後 30 日以内に①BMI 25 未満の患者群で 11/268 例の死亡が認められ、死因は血流感染 6 例、脳出血 3 例及び肺胞出血 2 例であった。
- Geriatr Gerontol Int 2011; 11; 290-6：全観察期間において、31 例 (通常量療法群 25 例、低強度療法群 6 例) のうち、25 例の死亡が認められ、死因は白血病関連死亡 16 例、化学療法関連死亡 7 例、心不全及び高血圧性脳内出血各 1 例であった。
- Jpn J Clin Oncol 2011; 41; 820-4：寛解後療法を施行された 13 例中 1 例に、肺炎による死亡が認められた。
- Int J Clin Oncol 2019; 24; 590-5：1/35 例の感染症による死亡が認められた。

- Int J Hematol 2019; 109; 418-25 : 治療開始後 30 日以内において、1/41 例の肺炎及び肺出血による死亡が認められた。追跡期間において 25/41 例の死亡が認められた。
- 癌と化学療法 1998; 25; 2229-42 : 治療開始後 2 カ月以内において、登録症例 46 例中 7 例 (15.2%) に死亡が認められ、死因は治療関連死亡 5 例、髄膜炎及び腫瘍死各 1 例であった。
- Int J Hematol 2007; 86; 343-7 : 治療開始後 2 カ月以内において、死亡は認められなかった。
- Prog Med 2004; 24; 817-20 : 治療関連死亡は認められなかった。

表 8 日本人の AML 患者に対する本薬の有効性等が検討された公表論文 (小児)

公表論文	例数	本薬の用法・用量	併用薬	CR 率 (%)	OS 率等 (%)
Int J Hematol 2013; 98; 578-88	443 ①45*1 ②58*1 ③340*1	<u>寛解導入療法 (2 コース) :</u> 1) 本薬 200 mg/m ² /日を 12 時間かけて QD で第 6~12 日目に持続静脈内投与*3。 2) 本薬 3 g/m ² を 12 時間毎に BID で第 1~3 日目に静脈内投与。	<u>寛解導入療法 :</u> 1) VP-16/MIT/三者髄注 2) VP-16/IDA/三者髄注	①73.3 ②84.4 ③87.9	3 年 OS ①55.9 ②77.0 ③74.7
Int J Hematol 2018; 107; 586-95	369 ④47*2 ⑤322*2	<u>地固め療法 (3 コース) :</u> 1) 本薬 2 g/m ² を 12 時間毎に BID で第 1~5 日目に静脈内投与。 2) 本薬 3 g/m ² を 12 時間毎に BID で第 1~3 日目に静脈内投与。	<u>地固め療法 :</u> 1) VP-16/三者髄注又は MIT/三者髄注 2) VP-16/IDA/三者髄注又は IDA/三者髄注	④64.4 ⑤92.6	5 年 OS ④42.2 ⑤69.4
J Clin Oncol 2009; 27; 4007-13	240*4 ①112 ②92 ③23	<u>寛解導入療法 (最大 2 コース) :</u> 1) 本薬 200 mg/m ² /日を 12 時間かけて QD で第 6~12 日目に静脈内投与。 2) 本薬 500 mg/m ² /日を 24 時間かけて第 4~6 日目に持続静脈内投与、及び本薬 500 mg/m ² /日を 20 時間かけて QD で第 11~13 日目に静脈内投与。 3) 本薬 500 mg/m ² /日を 24 時間かけて第 1~3 日目に持続静脈内投与、及び本薬 500 mg/m ² /日を 20 時間かけて QD で第 8~10 日目に静脈内投与。 <u>地固め療法 (5 又は 6 コース) :</u> 1) 本薬 3 g/m ² を 3 時間かけて 12 時間毎に BID で第 1~3 日目に静脈内投与。 2) 本薬 200 mg/m ² /日を 24 時間かけて第 4~8 日目に持続静脈内投与。 3) 本薬 2 g/m ² を 3 時間かけて 12 時間毎に BID で第 1~5 日目に静脈内投与。 4) 本薬 500 mg を 20 時間かけて QD で第 1~3 及び第 8~10 日目に静脈内投与。	<u>寛解導入療法 :</u> 1) VP-16/MIT/三者髄注*5 2) VP-16/IDA/三者髄注*5 3) VP-16/IDA/三者髄注*5 <u>地固め療法 :</u> 1) VP-16/IDA/三者髄注*5 2) VP-16/MIT/三者髄注*5 3) VP-16/三者髄注*5 4) VP-16/三者髄注*5	94.6	5 年 OS ①86.2 ②72.3 ③56.5
日本小児血液学会雑誌 1997; 11; 420-4	6*6	<u>再寛解導入療法及び地固め療法 :</u> 本薬 500 mg/m ² /日を 24 時間かけて第 1~3 日目及び第 8~10 日目に持続静脈内投与。		83.3	—
日本小児血液学会雑誌 1990; 94; 2358-64	8	<u>寛解導入療法 (4 コース) :</u> 本薬 100 mg/m ² /日を 24 時間かけて第 1~3 日目に持続静脈内投与。 <u>地固め及び強化療法 :</u> 本薬 100 mg/m ² /日を 24 時間かけて第 1~5 日目に持続静脈内投与。	<u>寛解導入及び地固め療法 :</u> ACM/PSL	100	3 年 OS 66.7

公表論文	例数	本薬の用法・用量	併用薬	CR 率 (%)	OS 率等 (%)
日本小児血液学会雑誌 2008; 22; 14-20	①24*7 ②168*7	<u>寛解導入療法</u> *9 (1 コース) : 本薬 200 mg/m ² /日を 12 時間かけて QD で第 6~12 日目に静脈内投与。	<u>寛解導入療法</u> : VP-16/MIT	①79.2 ②89.9	5 年 OS ①58.0 ②61.0
聖マリアンナ医大誌 2009; 37; 37-43	③51*8	<u>強化療法</u> *9 (6 又は 8 コース) : 1) 本薬 3 g/m ² を 3 時間かけて 12 時間毎に BID で第 1~3 日目に静脈内投与。 2) 本薬 200 mg/m ² /日を 20 時間かけて QD で第 1~5 日目に静脈内投与。 3) 本薬 3 g/m ² を 3 時間かけて QD で、第 1~5 日目に静脈内投与。	<u>強化療法</u> : 1) VP-16/MIT/三者髄注*5 2) VP-16/THP/三者髄注*5 3) VP-16/ACM/三者髄注*5 又は VP-16/VCR/三者髄注*5	③98	③72.4
日本小児血液学会雑誌 2010; 24; 283-91	101	<u>寛解導入療法</u> (2 コース) : 本薬 160 mg/m ² /日を 24 時間かけて第 1~7 日目に持続静脈内投与。 <u>地固め療法</u> : 1) 本薬 160 mg/m ² /日を 24 時間かけて第 1~5 日目に持続静脈内投与。 2) 本薬 2 g/m ² を 2 時間かけて BID で第 1~5 日目に静脈内投与。 3) 本薬 1 g/m ² を 2 時間かけて BID で第 1~4 日目に静脈内投与。 4) 本薬 2 g/m ² を 3 時間かけて BID で第 1、4 及び 7 日目に静脈内投与。 5) 本薬 200 mg/m ² /日を 24 時間かけて第 1~3 日目、及び本薬 500 mg/m ² /日を 24 時間かけて第 8~10 日目にそれぞれ持続静脈内投与。	<u>寛解導入療法</u> : THP/VCR/三者髄注*5 <u>地固め療法</u> : 1) MIT 又は THP/VCR/三者髄注*5 2) VP-16 3) VP-16/VCR/VDS 4) IDA/DEX 5) VP-16/MIT/三者髄注*5	90.1	5 年 OS 74.2
Int J Hematol 2004; 79; 243-9	①26*10 ②5*10	<u>寛解導入療法</u> : 本薬 200 mg/m ² /日を QD で、第 6~12 日目に静脈内投与。 <u>地固め療法</u> (5 コース) : 1) 本薬 3 g/m ² を BID で第 1~3 日目に静脈内投与。 2) 本薬 200 mg/m ² /日を第 4~8 日目に静脈内投与。 3) 本薬 2 g/m ² を BID で第 1~5 日目に静脈内投与。	<u>寛解導入療法</u> : VP-16/MIT <u>地固め療法</u> : 1) VP-16/IDA 2) VP-16/MIT 3) VP-16	—	3 年 EFS ①69.4 ②40.0
日本小児血液学会雑誌 2000; 14; 77-82	6	<u>寛解導入療法</u> : 1) 本薬 2 g/m ² を QD で第 1~7 日目に静脈内投与。 2) 本薬 200 mg/m ² /日を 12 時間かけて第 6~12 日目に静脈内投与。 <u>強化療法</u> : 1) 本薬 2 g/m ² を BID で第 1~3 日目に静脈内投与。 2) 本薬 3 g/m ² を BID で第 1~3 日目に静脈内投与。 3) 本薬 200 mg/m ² /日を 20 時間かけて第 1~5 日目に静脈内投与。 4) 本薬 3 g/m ² を QD で第 1~5 日目に静脈内投与。	<u>寛解導入療法</u> : 1) DNR 2) VP-16/MIT <u>強化療法</u> : 1) ADM/L-asp 2) VP-16/MIT 又は VP-16/IDA 3) VP-16/IDA 又は VP-16/MIT 4) VP-16/ACM	100	—
臨床血液 2010; 51; 104-13	6*11	<u>寛解導入療法</u> (最大 2 コース) : 本薬 3 g/m ² を 3 時間かけて 12 時間毎に BID で第 1~3 日目に静脈内投与。	VP-16/IDA/二者髄注*12	0	—
小児科臨床 1990; 43; 898-906	①5*13 ②4*13 ③3*13	<u>寛解導入療法</u> : ①本薬 2~3 g/m ² を 3 時間かけて 12 時間毎に BID で計 4~12 回静脈内投与。 ②本薬 3 g/m ² を 3 時間かけて 12 時間毎に BID で計 4 回静脈内投与。 ③本薬 3 g/m ² を 3 時間かけて 12 時間毎に BID、計 6 回静脈内投与。	①併用薬なし ②L-asp ③ACM	①20.0 ②50.0 ③33.3	—

— : 記載なし又は不明、*1 : 診断年齢により①1 歳未満、②1 歳以上 2 歳未満及び③2 歳以上の 3 群とされた。なお、2 歳未満の患者は体重に基づき各薬剤の投与量が減量された、*2 : ④FLT3-ITD 変異陽性群及び⑤FLT3-ITD 変異陰性群、*3 :

1歳未満の患者に対して、各薬剤の投与量が33%減量された、*4：寛解達成後に年齢、染色体異常、治療反応性等により層別化（①低リスク群、②中間リスク群及び③高リスク群）され、リスク毎に規定されたHSCTを含む地固め療法が行われた、*5：MTX/Ara-C/ヒドロコルチゾンの髄注が行われた、*6：本薬を含む寛解導入療法施行後にCRに至らなかった若しくは再発したAML患者又はモノソミー7を有するAML患者が組み入れられた、*7：診断年齢により①1歳未満及び②1歳以上の2群とされた、*8：③t(8;21)(q22;q22)を有するAML患者、*9：1歳未満の患者において、投薬量は2/3量に減量された、*10：①*de novo* AML患者並びに②二次性白血病、RAEB及びBloom症候群の患者が組み入れられた、*11：再発又は難治性AML患者、*12：MTX/ヒドロコルチゾンの髄注が行われた、*13：ANLL患者（このうち11例がAMLであり、APL1例及び再発9例を含む）が組み入れられた

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。

- Int J Hematol 2013; 98; 578-88：寛解導入療法中の死亡が8/443例（①1歳未満：6/45例、②1歳以上2歳未満：1/58例、③2歳以上：1/340例）に認められた。①1歳未満の6例の死因は、ARDS4例、原病の急速な進行及び間質性肺炎各1例であった（②及び③の死因の記載はなかった）。
- Int J Hematol 2018; 107; 586-95：全観察期間において、④FLT3-ITD変異陽性群で22/47例の死亡が認められた。④FLT3-ITD変異陽性群のうち、第一寛解期に造血幹細胞移植を行った26例中8例に死亡が認められ、死因はいずれも再発及び病勢の進行であった。
- J Clin Oncol 2009; 27; 4007-13：HSCTを含む地固め療法中、11/240例の死亡が認められ、死因は再発5例、感染4例、真菌感染症及びGVHD各1例であった。
- 日本小児血液学会雑誌 1997; 11; 420-4：地固め療法後、1/6例の再発による死亡が認められた。
- 日本小児血液学会雑誌 1990; 94; 2358-64：1/8例の再発による死亡が認められた。
- 日本小児血液学会雑誌 2008; 22; 14-20：寛解導入療法中の死亡が7/192例（1歳未満：3/24例、1歳以上：4/168例）に認められ、死因は細菌感染症及び細菌性敗血症各2例、ウイルス感染症、深在性真菌症及び間質性肺炎各1例であった。
- 聖マリアンナ医大誌 2009; 37; 37-43：第一寛解期における治療関連死亡が1/51例に認められ、死因は移植後治療関連死であった。
- 日本小児血液学会雑誌 2010; 24; 283-91：寛解導入療法中の死亡が2/101例に認められ、死因はDICに伴う頭蓋内出血及び敗血症各1例であった。地固め療法中、1例の敗血症による死亡が認められた。
- Int J Hematol 2004; 79; 243-9：18例にHSCTが施行され、うち移植後治療関連死が1例、再発後死亡が3例に認められた。
- 日本小児血液学会雑誌 2000; 14; 77-82：16例（化学療法適応群6例、骨髄移植適応群10例）中1例でHSCT後の再発による死亡が認められた。
- 臨床血液 2010; 51; 104-13：AML患者において死亡例は認められなかった。
- 小児科臨床 1990; 43; 898-906：死亡例は認められなかった。

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本薬の通常量療法及び大量療法の公知性について

申請者は、急性白血病に対する本薬の通常量療法及び大量療法の公知性について、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（7.2.1参照）、並びに日本人の急性白血病患者に対する本薬の通常量療法及び大量療法の有効性等が検討された

臨床試験及び公表論文（7.1.1.1 及び 7.2.2 参照）を踏まえ、急性白血病に対する本薬の通常量療法及び大量療法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（7.2.1 参照）における対象患者はいずれも AML 患者であること等を考慮すると、AML に対する本薬の通常量療法及び大量療法の有用性について、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、AML 患者に対して本薬の通常量療法及び大量療法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。

安全性について、302 試験における安全性の概要及び治療期（寛解導入療法期及び地固め療法期）別の安全性の概要は、表 9 及び表 10 のとおりであった。なお、302 試験では、重篤な有害事象が発現した場合のみ、QUI 及びプラセボ以外の治験薬である本薬及び DNR の措置（投与中止、休薬又は減量）に関する情報を収集することとされていた。

表 9 安全性の概要（302 試験）

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	QUI 群 265 例	プラセボ群 268 例	QUI 群 15 例	プラセボ群 13 例	QUI 群 250 例	プラセボ群 255 例
全有害事象	264 (99.6)	265 (98.9)	15 (100)	13 (100)	249 (99.6)	252 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	244 (92.1)	240 (89.6)	15 (100)	13 (100)	229 (91.6)	227 (89.0)
死亡に至った有害事象	30 (11.3)	26 (9.7)	1 (6.7)	0	29 (11.6)	26 (10.2)
重篤な有害事象	143 (54.0)	123 (45.9)	4 (26.7)	7 (53.8)	139 (55.6)	116 (45.5)

表 10 治療期別の安全性の概要（302 試験、寛解導入療法期及び地固め療法期）

	例数 (%)					
	寛解導入療法期		地固め療法期*1		地固め療法期*2	
	QUI 群 265 例	プラセボ群 268 例	QUI 群 75 例	プラセボ群 86 例	QUI 群 92 例	プラセボ群 83 例
全有害事象	260 (98.1)	261 (97.4)	71 (94.7)	81 (94.2)	89 (96.7)	79 (95.2)
Grade 3 以上の有害事象	187 (70.6)	200 (74.6)	64 (85.3)	61 (70.9)	56 (60.9)	59 (71.1)
死亡に至った有害事象	19 (7.2)	13 (4.9)	8 (10.7)	4 (4.7)	0	0
重篤な有害事象	75 (28.3)	66 (24.6)	34 (45.3)	37 (43.0)	25 (27.2)	16 (19.3)

*1：化学療法のみが実施された集団、*2：化学療法後に HSCT が施行された集団における移植前処置前までの集計

また、302 試験のいずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象（302 試験）

SOC PT (MedDRA/J ver. 24.0)	例数 (%)			
	QUI 群 265 例		プラセボ群 268 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	264 (99.6)	244 (92.1)	265 (98.9)	240 (89.6)
感染症および寄生虫症				
肺炎	39 (14.7)	31 (11.7)	41 (15.3)	34 (12.7)
敗血症	15 (5.7)	15 (5.7)	28 (10.4)	26 (9.7)
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	117 (44.2)	116 (43.8)	113 (42.2)	110 (41.0)

SOC PT (MedDRA/J ver. 24.0)	例数 (%)			
	QUI 群 265 例		プラセボ群 268 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
好中球減少症	54 (20.4)	48 (18.1)	27 (10.1)	23 (8.6)
血小板減少症	30 (11.3)	21 (7.9)	30 (11.2)	26 (9.7)
貧血	29 (10.9)	15 (5.7)	19 (7.1)	14 (5.2)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	93 (35.1)	50 (18.9)	96 (35.8)	44 (16.4)
食欲減退	46 (17.4)	13 (4.9)	36 (13.4)	5 (1.9)
低マグネシウム血症	30 (11.3)	1 (0.4)	30 (11.2)	1 (0.4)
低リン血症	27 (10.2)	18 (6.8)	24 (9.0)	16 (6.0)
低カルシウム血症	26 (9.8)	2 (0.8)	29 (10.8)	8 (3.0)
精神障害				
不眠症	37 (14.0)	0	30 (11.2)	0
神経系障害				
頭痛	73 (27.5)	0	53 (19.8)	2 (0.7)
血管障害				
高血圧	29 (10.9)	13 (4.9)	33 (12.3)	18 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	50 (18.9)	1 (0.4)	44 (16.4)	0
鼻出血	40 (15.1)	3 (1.1)	29 (10.8)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	27 (10.2)	0	18 (6.7)	1 (0.4)
胃腸障害				
下痢	98 (37.0)	10 (3.8)	94 (35.1)	10 (3.7)
悪心	90 (34.0)	4 (1.5)	84 (31.3)	5 (1.9)
嘔吐	65 (24.5)	0	53 (19.8)	4 (1.5)
口内炎	57 (21.5)	12 (4.5)	56 (20.9)	8 (3.0)
便秘	56 (21.1)	1 (0.4)	69 (25.7)	0
腹痛	46 (17.4)	3 (1.1)	38 (14.2)	3 (1.1)
消化不良	30 (11.3)	1 (0.4)	23 (8.6)	2 (0.7)
上腹部痛	29 (10.9)	3 (1.1)	25 (9.3)	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	69 (26.0)	8 (3.0)	66 (24.6)	3 (1.1)
そう痒症	35 (13.2)	2 (0.8)	40 (14.9)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	29 (10.9)	1 (0.4)	35 (13.1)	2 (0.7)
背部痛	19 (7.2)	0	28 (10.4)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	112 (42.3)	12 (4.5)	109 (40.7)	13 (4.9)
末梢性浮腫	30 (11.3)	1 (0.4)	37 (13.8)	3 (1.1)
疲労	29 (10.9)	1 (0.4)	23 (8.6)	0
臨床検査				
ALT 増加	42 (15.8)	12 (4.5)	27 (10.1)	13 (4.9)
心電図 QT 延長	36 (13.6)	8 (3.0)	11 (4.1)	3 (1.1)
AST 増加	28 (10.6)	7 (2.6)	19 (7.1)	3 (1.1)
好中球数減少	27 (10.2)	23 (8.7)	12 (4.5)	9 (3.4)

さらに、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患者に対する本薬を申請用法・用量で投与した際の公表論文において認められた主な有害事象は、通常量療法及び大量療法のいずれも、骨髄抑制、感染症、消化器障害等であった。

また、本邦において 2000 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日の期間で収集された製造販売後の安全性情報に基づく本薬の通常量療法及び大量療法に係る副作用の発現状況は以下のとおりであった。

- 本薬の通常量療法について、上記の安全性情報のうち、本薬の通常量療法に相当する本薬 100～200 mg/日で投与された際に認められた副作用は、成人で 151 例、小児で 21 例に認められた²⁵⁾。成人で 5 例以上に認められた副作用は、発熱性好中球減少症 16 例、発疹 12 例、発熱及び白血球数減少各 10 例、敗血症及び汎血球減少症各 9 例、肺炎、間質性肺疾患及び下痢各 7 例、悪心、嘔吐、血小板数減少、腫瘍崩壊症候群及び食欲減退各 6 例、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び気管支肺アスペルギルス症各 5 例であり、小児で 2 例以上に認められた副作用は、発熱性好中球減少症及び発熱各 3 例、感染、シタラビン症候群、骨髄抑制及び新生児 ARDS 各 2 例であった。また、死亡に至った副作用は成人 24 例、小児 2 例に認められ、成人で 2 例以上に認められた副作用は敗血症及び肺炎各 4 例、発熱性好中球減少症及び脳出血各 2 例、小児で認められた副作用は RS ウイルス感染、骨髄抑制及び ARDS 各 1 例（重複あり）であった。
- 本薬の大量療法について、上記の安全性情報のうち、本薬の大量療法に相当する本薬 2 g/日以上で投与された際に認められた副作用は、成人で 1,194 例、小児で 397 例に認められた²⁵⁾。成人で 100 例以上に認められた副作用は、CRP 増加 549 例、発熱及び食欲減退各 338 例、悪心 303 例、嘔吐 282 例、感染 236 例、倦怠感 233 例、敗血症 209 例、ALT 増加 206 例、脱毛症 200 例、AST 増加 168 例、発疹 160 例、下痢 157 例、血中乳酸脱水素酵素増加 100 例であり、小児で 30 例以上に認められた副作用は、CRP 増加 169 例、嘔吐 136 例、発熱 132 例、悪心 118 例、食欲減退 110 例、敗血症 79 例、ALT 増加 77 例、AST 増加 64 例、倦怠感 58 例、感染 55 例、肝機能異常 41 例、脱毛症 40 例、下痢 37 例であった。また、死亡に至った副作用は成人 63 例、小児 7 例に認められ、成人で 3 例以上に認められた副作用は、敗血症 22 例、肺炎 18 例、CRP 増加 6 例、感染 5 例、敗血症性ショック、発熱及び脳出血各 4 例、心不全及び骨髄抑制各 3 例、小児で認められた副作用は、敗血症及び腎不全各 2 例、気管支肺アスペルギルス症、真菌性肺炎、感染、骨髄機能不全、播種性血管内凝固、間質性肺疾患、中枢神経系病変、頭蓋内出血及び出血性膀胱炎各 1 例であった。

以上より、急性白血病患者に対する本薬の通常量療法及び大量療法により認められた有害事象は、いずれも本薬で既知の事象の範囲内であること等から、当該患者に対する本薬の通常量療法及び大量療法において、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。

機構は、本薬の大量療法について、成人患者に対して 1 回 2 g/m² を超える用量の投与により中枢神経系毒性の発現が懸念されていたこと（「平成 11 年 10 月 18 日付け審査報告書 キロサイド N 注」参照）²⁶⁾ から、成人患者に対する本薬 1 回 2 g/m²（1 日投与量として 4 g/m²）を超える用量における中枢神経系障害の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

中枢神経系障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「神経系障害」に該当する PT のうち、末梢性ニューロパチーを除く PT を集計した。

302 試験の地固め療法期における中枢神経系障害の発現状況は、表 12 のとおりであった。

²⁵⁾ 15 歳以上を成人、15 歳未満を小児として集計された。

²⁶⁾ 本薬の大量療法の地固め療法としての臨床的有用性が示された海外の無作為化比較試験における用量は 3 g/m² であったが、当該用量で中枢神経毒性が認められたことを考慮し、国内で実施された第 II 相試験では 2 g/m² の用量が検討された。

表 12 302 試験の地固め療法期においていずれかの群で 2 例以上に認められた中枢神経系障害の発現状況

PT (MedDRA/J ver.24.1)	例数 (%)							
	本薬 4 g/m ² /日以下				本薬 4 g/m ² /日超			
	QUI 群		プラセボ群		QUI 群		プラセボ群	
	63 例		68 例		104 例		101 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経系障害	17 (27.0)	4 (6.3)	22 (32.4)	2 (2.9)	40 (38.5)	1 (1.0)	29 (28.7)	3 (3.0)
頭痛	12 (19.0)	0	12 (17.6)	0	33 (31.7)	0	17 (16.8)	0
失神寸前の状態	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (1.5)	0	0	0	3 (3.0)	0
浮動性めまい	2 (3.2)	0	3 (4.4)	0	6 (5.8)	0	4 (4.0)	0
失神	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
傾眠	0	0	0	0	2 (1.9)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	0

302 試験の地固め療法期において、死亡に至った中枢神経系障害は、4 g/m²/日超で 1 例（プラセボ群：出血性卒中 1 例（1.0%））に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な中枢神経系障害は、4 g/m²/日以下で 2 例（QUI 群：小脳症候群 1 例（1.6%）、プラセボ群：痙攣発作 1 例（1.5%））、4 g/m²/日超で 4 例（QUI 群：くも膜下出血 1 例（1.0%）、プラセボ群：脳血管発作、頭蓋内出血及び出血性卒中各 1 例（1.0%））に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、本邦で 2000 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日の期間で収集された製造販売後の安全性情報に基づく、成人患者における本薬の投与量別²⁷⁾ の中枢神経系障害の副作用の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表 13 製造販売後の安全性情報においていずれかの投与量区分で 3 例以上に認められた中枢神経系障害の発現状況

PT (MedDRA/J ver.24.1)	例数					
	6.6 g/日以下		6.6 g/日超 9.9 g/日以下		9.9 g/日超	
	全体	重篤例	全体	重篤例	全体	重篤例
中枢神経系障害	78	33	28	11	4	0
頭痛	17	1	11	0	1	0
神経系障害	11	5	1	1	0	0
小脳性運動失調	9	6	3	3	1	0
構語障害	6	4	3	0	0	0
浮動性めまい	5	1	2	0	0	0
構音障害	4	2	1	1	0	0
脳出血	4	4	0	0	0	0
味覚障害	4	1	0	0	0	0
味覚不全	3	0	1	0	0	0
痙攣発作	3	1	1	1	0	0

製造販売後の安全性情報において、死亡に至った中枢神経系障害は、6.6 g/日以下で 4 例（脳出血 4 例）、6.6 g/日超 9.9 g/日以下で 2 例（意識変容状態、脳梗塞及び痙攣発作各 1 例（重複あり））に認められた。9.9 g/日超では死亡に至った中枢神経系障害は認められなかった。

以上より、成人患者において、1 日投与量 4 g/m²以下と 1 日投与量 4 g/m²超との間で中枢神経系障害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。

²⁷⁾ 体表面積当たりの投与量の情報はほとんど収集されていないことから、体表面積を 1.65 m²とし、4 g/m²/日（1 回 2 g/m²）を 6.6 g/日、6 g/m²/日（1 回 3 g/m²）を 9.9 g/日と換算し集計された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、がん化学療法に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本薬の通常量療法及び大量療法は忍容可能であると判断した。

- 302 試験、本薬の製造販売後の安全性情報等で認められた有害事象等は、いずれも既知の事象の範囲内と考えること。
- 成人患者に対する本薬の大量療法における 1 日投与量別の中枢神経系障害の発現状況について、302 試験の地固め療期では、年齢により本薬の用量が異なること（7.1.1.1 参照）、診療ガイドラインでは、患者の年齢により本薬の用量、併用薬等が異なること（7.2.1 参照）等から、4 g/m²/日以下と 4 g/m²/日超の患者集団の比較は困難と考える。しかしながら、①302 試験の 4 g/m²/日超において認められた中枢神経系障害の大部分は Grade 3 以下であったこと、及び②製造販売後の安全性情報の 6.6 g/日超と 6.6 g/日以下の集団との間で、認められた中枢神経障害の事象に明らかな差異は認められていないこと。

7.R.3 効能・効果について

キロサイド注は、「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、本一変申請において、効能・効果の変更は行われていない。

キロサイド N 注について、本一変申請後に申請者により初回承認時の効能・効果の記載を踏まえて申請効能・効果が修正され、シタラビン大量療法に係る効能・効果は、悪性リンパ腫に係る効能・効果の記載整備を含めて以下のとおり設定された。

<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

悪性リンパ腫における下記療法

- 再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）

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。

機構は、「7.R.1 急性白血病に対する本薬の通常量療法及び大量療法の公知性について」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、キロサイド注の効能・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は可能であると判断した。

また、キロサイド N 注のシタラビン大量療法に係る効能・効果については、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

<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

再発又は難治性の悪性リンパ腫

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。

7.R.3.1 キロサイド注の効能・効果について

キロサイド注は、「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。

キロサイド注の効能・効果について、AMLにおける通常量療法の有用性は医学薬学上公知であると考えること（7.R.1 参照）、本薬はがん化学療法に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及び AML は急性白血病に含まれていることを考慮すると、キロサイド注の効能・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は可能であると判断した。

7.R.3.2 キロサイドN注の効能・効果について

申請者は、キロサイドN注の大量療法における効能・効果について、以下のように説明している。

キロサイドN注のシタラビン大量療法に係る初回承認時の効能・効果（「平成11年10月18日付け審査報告書 キロサイドN注」参照）²⁸⁾と、その後の悪性リンパ腫に係る効能・効果及び用法・用量の追加の審査時に、急性白血病に係る効能・効果も含めて記載整備され、現行の効能・効果（「平成14年9月2日付け審査報告書（2） キロサイドN注」参照）は、表14のとおりである。

表14 キロサイドN注のシタラビン大量療法に係る効能・効果

初回承認時	悪性リンパ腫に係る効能・効果及び 用法・用量追加の承認時（現行の効能・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。	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。

悪性リンパ腫に係る審査時には、急性白血病に関する試験成績等は提出していなかったが、上記の記載整備により、現行のキロサイドN注のシタラビン大量療法に係る効能・効果の記載では、未治療の急性白血病への適応が明確には読み取れなくなったと考えている。

今般の一変申請で提出した、国内外の診療ガイドライン及び教科書（7.2.1 参照）、並びに臨床試験及び公表論文（7.1.1.1 及び 7.2.2 参照）では、未治療の AML 患者に対する本薬の地固め療法の使用実態があることから、効能・効果において初回承認時に準じて未治療の急性白血病への適応を明確にするとともに、悪性リンパ腫に係る記載も含めて整備し、下記の効能・効果を設定した。

²⁸⁾ 初回承認時の審査では、再発又は難治性の急性白血病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験が提出され、未治療の急性白血病患者に対する本薬の地固め療法の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は提出されなかった。しかしながら、初回承認時の審査において、地固め療法は寛解導入療法後に行われる療法であり、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、広義の再発又は難治性の急性白血病に地固め療法は含まれると解釈できると判断された。

< 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

悪性リンパ腫における下記療法

- 再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）

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。

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、キロサイドN注の初回承認時の効能・効果の記載、並びに本一変申請で提出されたのはAML患者を対象としたエビデンス調査結果であったことから、キロサイドN注のシタラビン大量療法に係る効能・効果を下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

< 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

再発又は難治性の悪性リンパ腫

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。

7.R.4 用法・用量について

本一変申請後に、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申請者によりシタラビン大量療法に係る申請用法・用量が修正され、キロサイド注及びキロサイドN注の急性白血病に対する通常量療法及び大量療法に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定された（既承認の内容に下線部追記、取消線部削除）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
キロサイド注	<p>〈急性白血病〉</p> <ul style="list-style-type: none"> シタラビン通常量療法 <p><u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人及び小児には、シタラビンとして 1 日 100～200 mg/m² を 5～7 日間点滴で静脈内投与する。</u></p> <p>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。</p>	<p>〈急性白血病〉</p> <ul style="list-style-type: none"> シタラビン通常量療法又は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。
キロサイドN注	<p>〈シタラビン大量療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性骨髄性白血病 <p>通常、成人には、シタラビンとして 1 回 2 g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500 mL とし、12 時間ごと毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与、又は 1 回 3 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間静脈内投与する。</p> <p>小児に投与する場合には、シタラビンとして 1 回 1～2 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3～5 日間静脈内投与、又は 1 回 3 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。</p> <p>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。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 点滴時間は本薬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。 <p>〈シタラビン大量療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。 急性骨髄性白血病に対して本薬を使用する際には、本薬の投与量、投与スケジュール、併用量等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

機構は、「7.R.1 急性白血病に対する本薬の通常量療法及び大量療法の公知性について」、「7.R.2 安全性について」の項、及び以下に示す検討の結果、キロサイド注及びキロサイドN注の急性白血病に対する用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ下表のように整備し設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追記、取消線部削除）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
キロサイド注	<p>〈急性白血病〉</p> <ul style="list-style-type: none"> シタラビン標準量療法 <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人及び小児には、シタラビンとして 1 日 100～200 mg/m² を 5～7 日間点滴で静脈内投与する。</p> <p>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。</p>	<p>〈急性白血病〉</p> <ul style="list-style-type: none"> シタラビン標準量療法又は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。
キロサイドN注	<p>〈シタラビン大量療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性骨髄性白血病 <p>再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）</p> <p>通常、成人には、シタラビンとして 1 回 2 g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500 mL とし、12 時間ごと毎に 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 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。</p> <p>地固め療法</p> <p>通常、成人には、シタラビンとして 1 回 2 g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500 mL とし、12 時間ごと毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与、又は 1 回 3 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間静脈内投与する。 小児に投与する場合には、シタラビンとして 1 回 1～2 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3～5 日間静脈内投与、又は 1 回 3 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。</p> <p>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。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 点滴時間は本薬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。 <p>〈シタラビン大量療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の電子添文添付文書も参照すること。 急性骨髄性白血病に対して本薬を使用する際には、本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

7.R.4.1 キロサイド注の用法・用量について

申請者は、急性白血病に対するキロサイド注の通常量療法に係る用法・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本薬の通常量療法の有効性等が検討された公表論文（7.2.2 参照）等における本薬の用法・用量は、成人及び小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1 コースあたり 100～200 mg/m²/日を 5～7 日間の静脈内投与であった。

以上より、急性白血病に対するキロサイド注の通常量療法に係る用法・用量を「シタラビン通常量療法 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人及び小児には、シタラビンとして 1 日 100～200 mg/m² を 5～7 日間点滴で静脈内投与する。」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、欧米において、急性白血病に対して、成人と小児の区別なく単独又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤等との併用で本薬 100～200 mg/m²/日を 5～7 日間静脈内投与する旨の用法・用量が承認されていること（1.2 参照）を考慮すると、国内外で本薬の通常量療法の用法・用量に明らかな差異はないと考える。

また、本薬の適正使用促進のため、用法・用量に関連する注意の項において、国内外の最新のガイドラインを参照する旨を注意喚起する。

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た。ただし、国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版 一般社団法人日本血液学会編）における記載を踏まえ、「シタラビン通常量療法」との記載については、「シタラビン標準量療法」と整備して設定することが適切であると考ええる。

また、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（7.2.1 参照）、並びに日本人の急性白血病患者に対する本薬の通常量療法の有効性等が検討された臨床試験及び公表論文（7.1.1.1 及び 7.2.2 参照）から、①1 サイクル実施後に必要に応じて通常量療法を再度実施する場合があること、②患者の状態や併用する薬剤等により本薬の投与量や投与期間が異なること等を考慮すると、本薬の使用にあたっては、国内外の最新のガイドライン等を参考に本薬の投与量、投与スケジュール等が検討される必要があると考える。

以上より、急性白血病に対する通常量療法に係るキロサイド注の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下記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>

シタラビン標準量療法

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人及び小児には、シタラビンとして 1 日 100～200 mg/m² を 5～7 日間点滴で静脈内投与する。

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。

<用法・用量に関連する注意>

- シタラビン標準量療法又は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。

7.R.4.2 キロサイド N 注の用法・用量について

申請者は、AML に対するキロサイド N 注のシタラビン大量療法に係る用法・用量について、以下のように説明している。

AML 患者に対する本薬の大量療法の有効性等が検討された公表論文（7.2.2 参照）、302 試験等における本薬の用法・用量は、既承認の用法・用量に加えて、本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、成人では本薬 1 回 3 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて 3 日間の静脈内投与、小児では 1 回 1～2 g/m² を 12 時間毎に 2～3 時間かけて 3～5 日間の静脈内投与であった。

以上より、AML に対するキロサイド N 注のシタラビン大量療法に係る用法・用量を、既承認の内容に加えて、成人では 1 回 3 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて 3 日間静脈内投与、小児では 1 回 1～2 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて 3～5 日間静脈内投与する旨を設定した。また、既承認の用法・用量における投与期間の記載について、海外の診療ガイドラインにおいて 60 歳未満の患者に対する地固め療法と

して本薬 1.5～3 g/m²を隔日（1、3、5 日目）で投与する旨が記載されていること（7.2.1 参照）、医療現場において、患者の状態等により隔日投与される可能性があること等を考慮し、連日の記載を削除した。

なお、欧米において、急性白血病に対して、成人と小児の区別なく単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で、本薬 2～3 g/m²を 12 時間毎に 1～3 時間かけて 2～6 日間静脈内投与する旨の用法・用量が承認されていること（1.2 参照）を考慮すると、国内外で本薬の大量療法の用法・用量に明らかな差異はないと考える。

また、本薬の適正使用促進のため、用法・用量に関連する注意の項において、①他の抗腫瘍剤との併用療法においては併用薬剤の添付文書も参照する旨、及び②本薬を使用する際には、本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等の最新の情報を参考する旨を注意喚起する。

機構は、日本人の成人及び小児の AML 患者に対する本薬の大量療法における有効性等を検討した使用実態に関する公表論文は、いずれも地固め療法に関する内容であったことから（7.2.2 参照）、再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）に対して、申請用法・用量での使用実態について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AML の再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）として、本申請で設定予定の用法・用量での使用実態に関する論文は確認できなかった²⁹⁾。しかしながら、国内の教科書において、当初シタラビン大量療法は難治性の AML に対する治療法として注目されてきたものの、未治療の AML にも用いられ、1 回 2～3 g/m²を 1 日 2 回投与する旨が記載され（三輪血液病学 第 3 版（文光堂、2006））、再発又は難治性の AML と未治療の AML で取りまとめた記載になっていることから、地固め療法と再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）を区別する必要はなく、今般追加する用法・用量（成人には本薬 1 回 3 g/m²の投与及び小児には本薬 1 回 1～2 g/m²の投与）を、地固め療法だけでなく、再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）に対しても設定することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本申請で提出された AML 患者を対象とした臨床試験成績及びシタラビン大量療法に係る診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査結果は、いずれも地固め療法に関する内容であること等を考慮すると、今回追加する用法・用量（成人には本薬 1 回 3 g/m²の投与及び小児には本薬 1 回 1～2 g/m²の投与）は、地固め療法に対してのみ設定することが適切であると考ええる。

また、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（7.2.1 参照）、並びに日本人の AML 患者に対する本薬の大量療法の有効性等が検討された臨床試験及び公表論文（7.1.1.1 及び 7.2.2 参照）から、①大量療法を必要に応じて複数サイクル実施される場合があること、②患者の状態や併用する薬剤等により本薬の投与量や投与期間が異なること等を考慮すると、本薬の投与にあたっては、国内外の最新のガイドライン等に基づいて本薬の投与量、投与スケジュール等が検討される必要があると考える。

以上より、AML に対する本薬の大量療法に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

²⁹⁾ 日本人の成人 AML の再発又は難治例に対して、寛解導入療法（サルベージ療法）として本薬 3 g/m²を 12 時間ごとに 3 日間以上静脈内投与した公表論文は 3 報（臨床血液 1985; 26-1258-64、Sem Oncol 1985; 12: 144-9 及び臨床血液 1986; 27: 952-5）報告されているものの、キロサイド N 注の初回承認（2000 年 1 月）以降は報告されていない。

<用法・用量>

再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）

通常、成人には、シタラビンとして1回2 g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500 mL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 g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

地固め療法

通常、成人には、シタラビンとして1回2 g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500 mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間静脈内投与、又は1回3 g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間静脈内投与する。

小児に投与する場合には、シタラビンとして1回1～2 g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3～5日間静脈内投与、又は1回3 g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間静脈内投与する。

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。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の電子添文も参照すること。
- 急性骨髄性白血病に対して本薬を使用する際には、本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

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本薬の通常量療法及び大量療法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、当該効能・効果及び用法・用量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。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）

有害事象は QUI 群で 264/265 例（99.6%）、プラセボ群で 265/268 例（98.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、QUI 群で 160/265 例（60.4%）、プラセボ群で 97/268 例（36.2%）に認められた。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は表11のとおりであった（7.R.2 参照）。

重篤な有害事象は QUI 群で 143/265 例（54.0%）、プラセボ群で 123/268 例（45.9%）に認められた。発現率が1%以上の重篤な有害事象は、QUI 群で発熱性好中球減少症 29 例（10.9%）、肺炎 17 例（6.4%）、敗血症性ショック 11 例（4.2%）、敗血症 10 例（3.8%）、発熱 8 例（3.0%）、クレブシエラ性敗血症 7 例

(2.6%)、帯状疱疹 5 例 (1.9%)、真菌性肺炎、好中球減少症、痔瘻、好中球数減少、急性腎障害、及び消化管 GVHD 各 4 例 (1.5%)、尿路感染、COVID-19、骨髄抑制、大腸炎、及び呼吸不全各 3 例 (1.1%)、プラセボ群で発熱性好中球減少症 22 例 (8.2%)、肺炎 15 例 (5.6%)、敗血症 14 例 (5.2%)、敗血症性ショック及び血小板減少症各 8 例 (3.0%)、好中球減少症及び発熱各 5 例 (1.9%)、ブドウ球菌性敗血症、医療機器関連感染、白血球減少症、大腸炎、呼吸不全、心房細動、心膜炎、及び脳血管発作各 3 例 (1.1%) であった。このうち、QUI 群の発熱性好中球減少症 7 例、肺炎 4 例、骨髄抑制及び好中球減少症各 3 例、痔瘻 2 例、敗血症性ショック、尿路感染、発熱、クレブシエラ性敗血症、帯状疱疹、真菌性肺炎、好中球数減少、急性腎障害、及び大腸炎各 1 例、プラセボ群の発熱性好中球減少症 4 例、敗血症 3 例、肺炎 2 例、血小板減少症、大腸炎、心膜炎、及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象³⁰⁾は、QUI 群で 54/265 例 (20.4%)、プラセボ群で 23/268 例 (8.6%) に認められた。発現率が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、QUI 群で敗血症性ショック 9 例 (3.4%)、血小板減少症 3 例 (1.1%)、プラセボ群で肺炎 3 例 (1.1%) であった。このうち、QUI 群の血小板減少症 3 例、敗血症性ショック 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本薬の急性白血病に対する通常量療法及び大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。

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

³⁰⁾ QUI 及びプラセボ以外の治験薬 (本薬及び DNR) については、重篤な有害事象が発現した場合にのみ治験薬に対する措置に関する情報を収集していたため、本薬に係る治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況は集計されていない。

審査報告 (2)

令和5年4月4日

申請品目

[販 売 名] ①キロサイド注 20 mg、同注 40 mg、同注 60 mg、同注 100 mg、同注 200 mg
 ②キロサイド N 注 400 mg、同注 1 g

[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4年9月7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 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本薬の通常量療法及び大量療法の公知性について」の項における検討の結果、AML患者に対する本薬の通常量療法及び大量療法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本薬の通常量療法及び大量療法を行った際の有害事象は、いずれも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、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に対して十分な知識・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本薬の通常量療法及び大量療法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、キロサイド注の効能・効果を変更する必要はないと判断した。また、キロサイドN注の効能・効果については、以下のよう設定することが適切であると判断した。

<キロサイドN注の効能・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

再発又は難治性の悪性リンパ腫

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。

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、上記のように効能・効果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。

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、用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、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	用法・用量に関連する注意
キロサイド注	<p>〈急性白血病〉</p> <ul style="list-style-type: none"> シタラビン標準量療法 <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人及び小児には、シタラビンとして1日100～200 mg/m²を5～7日間点滴で静脈内投与する。</p> <p>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。</p>	<p>〈急性白血病〉</p> <ul style="list-style-type: none"> シタラビン標準量療法又は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。
キロサイドN注	<p>〈シタラビン大量療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性骨髄性白血病 <p>再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）</p> <p>通常、成人には、シタラビンとして1回2 g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500 mL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 g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。</p> <p>地固め療法</p> <p>通常、成人には、シタラビンとして1回2 g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500 mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間静脈内投与、又は1回3 g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間静脈内投与する。 小児に投与する場合には、シタラビンとして1回1～2 g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3～5日間静脈内投与、又は1回3 g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。</p> <p>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。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 点滴時間は本薬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。 <p>〈シタラビン大量療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の電子添文も参照すること。 急性骨髄性白血病に対して本薬を使用する際には、本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

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・用量に関連する注意の項を設定するように申請者に指示し、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、製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的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。

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、承認申請された効能・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。

(キロサイド注 20 mg、同注 40 mg、同注 60 mg、同注 100 mg、同注 200 mg)

[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、二重線部は令和 5 年 3 月 1 日付け承認時の変更)

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

(4) シタラビン標準量療法

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人及び小児には、シタラビンとして 1 日 100~200 mg/m² を 5~7 日間点滴で静脈内投与する。

(45) 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 : 15~20 mg

2 歳 : 20~30 mg

3 歳以上 : 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] (下線部追加)

〈急性白血病〉

シタラビン標準量療法又は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。

(キロサイド N 注 400 mg、同注 1 g)

[効能・効果] (下線部追加、取消線部削除)

1. シタラビン大量療法

急性白血病 (急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病) における下記療法

- 再発又は難治例に対する寛解導入療法 (サルベージ療法)
- 地固め療法

再発又は難治性の悪性リンパ腫

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。

2. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

1. シタラビン大量療法

(1) 急性骨髄性白血病

再発又は難治例に対する寛解導入療法 (サルベージ療法)

通常、成人には、シタラビンとして 1 回 2 g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500 mL とし、12 時間ごと毎に 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 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

地固め療法

通常、成人には、シタラビンとして 1 回 2 g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500 mL とし、12 時間ごと毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与、又は 1 回 3 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間静脈内投与する。

小児に投与する場合には、シタラビンとして 1 回 1~2 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3~5 日間静脈内投与、又は 1 回 3 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

(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 g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500 mL 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 g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

(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 g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500 mL 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 g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

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。

2. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

[警告] (下線部追加、取消線部削除)

〈シタラビン大量療法〉

- シタラビン大量療法(以下、本療法)は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。
また、緊急医療体制の整備された医療機関においてがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。他の抗腫瘍剤と併用する場合、適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書電子添文を参照して十分注意すること。
- 本療法施行にあたっては、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。
- 本療法は強い骨髄機能抑制作用を有する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が確認されている。本療法を施行したすべての患者に強い骨髄機能抑制が起こり、その結果致命的な感染症及び出血等を惹起することがあるので、本療法施行にあたっては、感染予防として無菌状態に近い状況下(無菌室、簡易無菌室等)で治療を行うなど、十分注意すること。
- 感染症あるいは出血傾向が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、本療法施行時に骨髄が低形成あるいは前治療又は他の薬剤による骨髄機能抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は施行しないこと。
- 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。
- 本療法施行にあたっては、「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」に十分留意し、慎重に患者を選択すること。

[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
- 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となることがある。]

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

- 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。

〈シタラビン大量療法〉

2. 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書電子添文も参照すること。
3. 急性骨髄性白血病に対して本剤を使用する際には、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACM	aclarubicin hydrochloride	アクリルビシン塩酸塩
ADM	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute lymphoblastic leukemia	急性骨髄性白血病
ANLL	acute non-lymphocytic leukemia	急性非リンパ性白血病
APL	acute promyelocytic leukemia	急性前骨髄球性白血病
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BFM	Berlin-Frankfurt-Munster	
BID	bis in die	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CLA	cladribine	クラドリビン
CR	complete remission	完全寛解
CRi	CR with incomplete neutrophil or platelet recovery	好中球又は血小板未回復の完全寛解
CYP	cytochrome	シトクロム
<i>de novo</i> AML		初発急性骨髄性白血病
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DNR	daunorubicin hydrochloride	ダウノルビシン塩酸塩
EFS	event free survival	無イベント生存期間
ELN	European Leukemia Net	
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
FLU	fludarabine phosphate	フルダラビンリン酸エステル
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GO	gemtuzumab ozogamicin (genetical recombination)	ゲムツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
IDA	idarubicin hydrochloride	イダルビシン塩酸塩
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
ITT	intent-to-treat	
JAPICDOC		医薬文献情報データベース
L-asp	L-asparaginase	L-アスパラギナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MIT	mitoxantrone hydrochloride	ミトキサントロン塩酸塩
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia	
NE	not estimable	推定不能

略語	英語	日本語
OS	overall survival	全生存期間
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PT	preferred term	基本語
THP	pirarubicin	ピラルビシン
QD	quaque die	1日1回
QT		心電図上のQ波の始点からT波の終点までの時間
QTcF	corrected QT interval using the Fridericia's formula	Fridericia法により補正したQT間隔
QUI	quizartinib hydrochloride	キザルチニブ塩酸塩
RAEB	refractory anemia with excess of blasts	芽球増加を伴う不応性貧血
SOC	system organ class	器官別大分類
VCR	vincristine sulfate	ビンクリスチン硫酸塩
VDS	vindesine sulfate	ビンデシン硫酸塩
VP-16	etoposide	エトポシド
302試験		AC220-A-U302試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
一変申請		承認事項一部変更承認申請
本薬	cytarabine	シタラビン