

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

急性白血病・悪性リンパ腫治療剤  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
シタラビン注射液

**キロサイド<sup>®</sup>N 注400mg**  
**キロサイド<sup>®</sup>N 注1g**

Cylocide<sup>®</sup> N Injection

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	キロサイドN 注400mg：1管（20mL）中、シタラビン400mgを含有 キロサイドN 注1g：1バイアル（50mL）中、シタラビン1gを含有
一般名	和名：シタラビン（JAN） 洋名：Cytarabine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	キロサイドN 注400mg 製造販売承認年月日：2005年11月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（販売名変更による） 販売開始年月日：2000年4月17日 キロサイドN 注1g 製造販売承認年月日：2009年12月2日 薬価基準収載年月日：2010年4月23日 販売開始年月日：2010年4月23日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.nippon-shinyaku.co.jp/">https://med.nippon-shinyaku.co.jp/</a>

本 I F は2026年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987173016478

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性..... 1
3. 製品の製剤学的特性..... 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性.... 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
6. RMPの概要..... 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 3
2. 一般名..... 3
3. 構造式又は示性式..... 3
4. 分子式及び分子量..... 3
5. 化学名（命名法）又は本質..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 5
2. 製剤の組成..... 5
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 5
4. 力価..... 5
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 6
6. 製剤の各種条件下における安定性.... 6
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
9. 溶出性..... 6
10. 容器・包装..... 6
11. 別途提供される資材類..... 7
12. その他..... 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 8
2. 効能又は効果に関連する注意..... 8
3. 用法及び用量 ..... 8
4. 用法及び用量に関連する注意..... 9
5. 臨床成績 ..... 9

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群  
..... 13
2. 薬理作用 ..... 13

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 ..... 15
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 17
3. 母集団（ポピュレーション）解析... 17
4. 吸収 ..... 17
5. 分布 ..... 17
6. 代謝 ..... 18
7. 排泄 ..... 18
8. トランスポーターに関する情報..... 18
9. 透析等による除去率 ..... 18
10. 特定の背景を有する患者 ..... 18
11. その他 ..... 18

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 ..... 19
2. 禁忌内容とその理由 ..... 19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由  
..... 19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由  
..... 19
5. 重要な基本的注意とその理由..... 19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意20
7. 相互作用 ..... 21
8. 副作用 ..... 21

9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	37
10. 過量投与.....	37
11. 適用上の注意.....	37
12. その他の注意.....	38

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....	39
2. 毒性試験.....	40

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....	42
2. 有効期間.....	42
3. 包装状態での貯法.....	42
4. 取扱い上の注意.....	42
5. 患者向け資材.....	42
6. 同一成分・同効薬.....	42
7. 国際誕生年月日.....	42
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日 .....	42
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容 .....	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容 .....	44
11. 再審査期間.....	44
12. 投薬期間制限に関する情報.....	44
13. 各種コード.....	44
14. 保険給付上の注意.....	44

#### XI. 文献

1. 引用文献.....	45
2. その他の参考文献.....	45

#### XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....	46
2. 海外における臨床支援情報 .....	46

#### XIII 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報.....	47
2. その他の関連資料 .....	47

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

キロサイド N 注はシタラビン (Ara-C) を成分とするピリミジンヌクレオシド系の代謝拮抗性・急性白血病治療剤である。シタラビンは我国に於いて 1971 年「キロサイド注」が白血病治療薬として発売され、1973 年には他の抗癌剤との併用により固形癌 (消化器癌等) に、1984 年には注入療法による膀胱腫瘍に対する適応が追加された。さらに、治療抵抗性となった再発・難治性急性白血病に対しシタラビンの大量療法が広く海外で確立されている事に鑑み、我が国に於いても治療の一選択肢となるように 1995 年開発治験を開始し、翌年 4 月には希少疾病用医薬品に指定された。2000 年 4 月に大量療法用製剤「キロサイド N 注」を販売開始し、2002 年 11 月には再発又は難治性の悪性リンパ腫が効能・効果に追加された。2005 年 11 月に医療事故防止対策のための販売名変更により、新たな製造販売承認を得た。また、「キロサイド N 注 400mg」はアンプル製剤であり、シタラビン大量療法では多数のアンプルが使用され、作業が煩雑となることから、使用上の利便性を向上させたバイアル製剤の「キロサイド N 注 1g」を新たに開発し、2009 年 12 月に承認を得た。市販後に使用成績調査、製造販売後臨床試験を実施し、2010 年 4 月に再審査申請を行った結果、2012 年 6 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2019 年 3 月には、再生医療等製品による腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置が効能・効果に追加された。2023 年 5 月 25 日にシタラビン大量療法に対する効能又は効果、用法及び用量に係る一部変更承認を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

- ・再発又は難治性の急性白血病 (急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病) 及び悪性リンパ腫に対して効果を示す。ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫では他の抗腫瘍剤との併用でのみ使用が認められている。  
また、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置に、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できる。
- ・重大な副作用として、骨髄機能抑制に伴う血液障害、ショック、シタラビン症候群、急性呼吸促進症候群、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、不整脈、心不全、消化管障害、中枢神経系障害、肝膿瘍、急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑、腫瘍崩壊症候群が報告されている。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項  
該当しない

6. RMPの概要  
該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

キロサイドN注 400mg

キロサイドN注 1g

#### (2) 洋名

Cylocide N Injection 400mg

Cylocide N Injection 1g

#### (3) 名称の由来

Cytosine arabinoside より

N注のNは日本新薬(株)の新製品の意(キロサイド注との区別)

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

シタラビン(JAN)

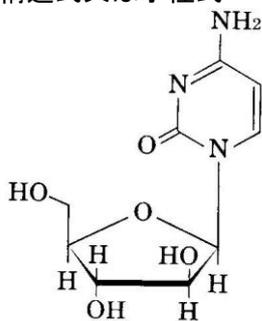
#### (2) 洋名(命名法)

Cytarabine(JAN)

#### (3) ステム

-(ar)abine: アラビノフラノシル誘導体

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_9H_{13}N_3O_5$

分子量: 243.22

### 5. 化学名(命名法)又は本質

1-β-D-Arabinofuranosylcytosine (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名: シトシンアラビノシド (Cytosine arabinoside)

略号: Ara-C、CA、AC

CAS登録番号: 147-94-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶媒	日局による溶解性の表現
水	溶けやすい
酢酸 (100)	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	極めて溶けにくい
0.1mol/L 塩酸試液	溶ける

##### (3) 吸湿性

なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 214℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=3.9

##### (6) 分配係数

1-オクタノール/水 (pH 7) : log P=-2.7

##### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$  : +154~+160° (乾燥後、0.1g、水、10mL、100mm)

pH：水溶液 (1→100) において 6.5~8.0

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃,60%RH	36 ヶ月	ポリエチレン袋 /ブリキ缶	規格内
加速試験	40℃,75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋 /ブリキ缶	規格内

試験項目：性状、確認試験、旋光度、溶状、類縁物質、乾燥減量、強熱残分、定量

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法 : 日局「シタラビン」の確認試験法による。

定量法 : 日局「シタラビン」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

水性注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

性状：無色澄明の液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH : 8.0~9.3

浸透圧比 : 1.1~1.5

比重 : 1.0

安定な pH 域 : 8~9

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	キロサイドN注 400mg	キロサイドN注 1g
有効成分	1 管 (20mL) 中 シタラビン 400mg	1 バイアル (50mL) 中 シタラビン 1g
添加剤	塩化ナトリウム 180mg	塩化ナトリウム 450mg

#### (2) 電解質等の濃度

Na 含有量

キロサイドN注 400mg : 1 管 (20mL) 中、Na 3.08mEq を含有

キロサイドN注 1g : 1 バイアル (50mL) 中、Na 7.70mEq を含有

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

[夾雑物・分解物]

・Uracil  $\beta$ -D-arabinofuranoside (Ara-U)

[分解物]

・(2*S*,3*aR*,5*R*,6*R*,6*aS*)-3-Carbamoyl-hexahydro-6-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-furo[2,3-*d*]oxazole-2-acetic acid

・(2*R*,3*aR*,5*R*,6*R*,6*aS*)-3-Carbamoyl-hexahydro-6-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-furo[2,3-*d*]oxazole-2-acetic acid

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

キロサイドN注400mg

試験	保存条件	光	保存期間	結果
長期保存試験	25°C,60%RH	暗所	36ヵ月	規格内 <sup>1)</sup>
加速試験	40°C,75%RH	暗所	3ヵ月	規格内 <sup>2)</sup>

キロサイドN注1g

試験	保存条件	光	保存期間	結果
長期保存試験	25°C,60%RH	暗所	36ヵ月	規格内 <sup>1)</sup>
加速試験	40°C,75%RH	暗所	3ヵ月	規格内 <sup>2)</sup>

試験項目

- 1)性状、確認試験、pH、浸透圧比、類縁物質、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量
- 2)性状、確認試験、pH、浸透圧比、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子、定量

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「V. 3. 用法及び用量」の項を参照

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤には緩衝作用がなく他剤の液性に影響されやすいので、特に強酸性、強アルカリ性の注射剤との混合には注意する必要がある。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

キロサイドN注1g：コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

### (2) 包装

〈キロサイドN注400mg〉

10管

〈キロサイドN注1g〉

1バイアル

(3) 予備容量  
該当しない

(4) 容器の材質  
キロサイドN注 400mg : 無色ガラス製アンプル  
キロサイドN注 1g : 無色プラスチック製バイアル、ゴム栓、アルミキャップ

11. 別途提供される資材類  
該当資料なし

12. その他  
該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### ○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

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。

○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈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  $2\text{g}/\text{m}^2$  を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500mL とし、12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する。

小児に投与する場合には、シタラビンとして 1 回  $3\text{g}/\text{m}^2$  を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

地固め療法

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

小児に投与する場合には、シタラビンとして 1 回  $1\sim 2\text{g}/\text{m}^2$  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  $3\text{g}/\text{m}^2$  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。

##### (2) 急性リンパ性白血病

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回  $2\text{g}/\text{m}^2$  を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500mL とし、12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する。

小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回  $2\text{g}/\text{m}^2$  を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

##### (3) 悪性リンパ腫

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回  $2\text{g}/\text{m}^2$  を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500mL とし、1 日 1~2 回 3 時間かけて点滴で 1~2 日間（最大 2 回）連日静脈内投与する。

小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回  $2\text{g}/\text{m}^2$  を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。

〈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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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〉

7.2 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。

7.3 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。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

##### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

##### (3) 用量反応探索試験

再発・難治性急性白血病に対する効果

国内 43 施設において再発あるいは難治性急性白血病を対象にキロサイド N 注 400mg の臨床試験を実施した。

成人再発・難治性の急性骨髄性白血病 (AML) および急性リンパ性白血病 (ALL) を対象として、シタラビン 1 回 2g/m<sup>2</sup> を 3 時間かけて静脈内に、12 時間毎 12 回投与した。評価可能例は AML 患者 30 例、ALL 患者 9 例であった。抗腫瘍効果は AML では完全寛解 (CR) は 16 例、部分寛解 (PR) 1 例、無効 13 例 (F) で、CR 率は 53.3%、PR 以上は 56.6%であった。又 ALL 患者では CR2 例、PR1 例、F6 例で、CR 率 22.2%、PR 以上は 33.3%であった<sup>1)</sup>。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率 (「部分寛解」以上)
46.2% (18/39)	5.1% (2/39)	51.3% (20/39)

##### (4) 検証的試験

###### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

〈参考〉海外のデータ<sup>9)~12)</sup>

AML に対するシタラビン大量療法は、初回寛解導入療法時、標準用量群と比較して、CR 率には影響を及ぼさないが寛解の質 (無再発生存期間、5 年無再発生存率) に影響し、より深い寛解を得ることが可能と考えられた。又、寛解後療法については、低用量で長期にわたる維持療法との比較で、強力な地固め療法はより優れていると考えられた。

###### 2) 安全性試験

該当資料なし

##### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

キロサイド N 注 400mg 及びキロサイド N 注 1g（以下、「本薬」）の製造販売後調査及び臨床試験として、再発又は難治性の急性白血病については、使用成績調査 1 件、小児患者を対象とした製造販売後臨床試験及び特定使用成績調査各 1 件を実施した。また、悪性リンパ腫については、使用成績調査 1 件を実施した。各製造販売後調査等の概要は以下のとおりであった。

#### ① 急性白血病

##### ・使用成績調査

再発又は難治性の急性骨髄性白血病（AML）及び再発又は難治性の急性リンパ性白血病（ALL）に対して、本薬の大量療法による寛解導入療法並びに寛解後療法（地固め療法）を行った際の副作用等の発生状況、安全性及び有効性を把握することを目的とした調査を 2000 年 4 月から 2003 年 3 月まで実施した。

##### （安全性）

調査票が収集された 982 例のうち、再調査実施困難等であった計 3 例を除く 979 例を安全性解析対象症例とした。なお、979 例のうち、寛解導入療法のみを施行した症例は 287 例、地固め療法のみを施行した症例は 622 例、寛解導入療法と地固め療法の両療法を施行した症例は 70 例であった。安全性解析対象症例 979 例のうち副作用は 777 例 4,293 件認められ、副作用発現率は 79.4%（777 例/979 例）であった。副作用の詳細は、「Ⅷ. 8.（2）その他の副作用〈参考情報〉」参照。

##### （有効性）

有効性については、下表の効果判定基準を参考として、寛解導入療法では「完全寛解」「部分寛解」「無効」「判定不能」の 4 段階、地固め療法では「寛解状態の維持」「無効」「判定不能」の 3 段階で主治医によって判定され、年齢区分（成人又は小児）及び対象疾患別に寛解導入療法と地固め療法に分けて解析を行った。寛解導入療法の有効性解析対象症例は、寛解導入療法を施行した安全性解析対象症例 357 例に同一患者で 2 回寛解導入療法を施行した 8 例を加えた 365 例から、効果判定不能等の理由で有効性解析から除外した 59 例を除いた 306 例とした。地固め療法の有効性解析対象症例は、地固め療法を施行した安全性解析対象症例 692 例から、効果判定不能等の理由で有効性解析から除外された 51 例を除いた 641 例とした。成人（15 歳以上）の AML に対する寛解導入療法における完全寛解率及び寛解（完全寛解及び部分寛解）率はそれぞれ 47.1%（90/191 例）及び 59.7%（114/191 例）であった。また、地固め療法における寛解状態維持症例率は 95.9%（255/266 例）であった。成人（15 歳以上）の ALL に対する寛解導入療法における完全寛解率及び寛解率はそれぞれ 26.4%（23/87 例）及び 47.1%（41/87 例）であった。また、地固め療法における寛解状態維持症例率は 88.9%（64/72 例）であった。小児（15 歳未満）の AML に対する寛解導入療法における完全寛解率及び寛解率はそれぞれ 64.3%（9/14 例）及び 78.6%（11/14 例）であった。また、地固め療法における寛解状態維持症例率は 94.0%（126/134 例）であった。小児（15 歳未満）の ALL に対する寛解導入療法における完全寛解率及び寛解率はそれぞれ 85.7%（12/14 例）及び 92.9%（13/14 例）であった。また、地固め療法における寛解状態維持症例率は 96.4%（163/169 例）であった。

#### 効果判定基準

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

・小児を対象とした製造販売後臨床試験

再発又は難治性の AML 患児及び再発又は難治性の ALL 患児（いずれの疾患も初発年齢が 15 歳未満であった 18 歳未満の患児）を対象に、本薬の大量療法による寛解導入療法施行時の有効性及び安全性について検討することを目的とした非対照試験として、国内 18 施設で 2002 年 4 月から 2007 年 3 月まで実施した。当該試験に登録された計 20 例（AML 7 例、ALL 13 例）全例を安全性解析対象とした。また、重篤な有害事象により、本薬の投与規定回数を満たさなかった 1 例を除く 19 例（AML 6 例、ALL 13 例）を有効性解析対象とした。

（安全性）

安全性解析対象 20 例のうち、副作用は全例で 222 件認められた。重篤な副作用は 4 例 7 件認められ、重篤な副作用発現率は 20%（4/20 例）であった。副作用の詳細は、「Ⅷ. 8.（2）その他の副作用〈参考情報〉」参照。

（有効性）

有効性については、製造販売後臨床試験責任医師が下表の基準を参考として効果判定を行った結果を用いて解析を行った。AML では、6 例中 1 例で部分寛解が認められた。ALL では、13 例中 7 例に完全寛解が認められ、完全寛解率は 53.8%（90%信頼区間：[28.7%, 77.6%]）であった。

効果判定基準

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

・小児を対象とした特定使用成績調査

再発又は難治性の急性白血病患児を対象とした製造販売後臨床試験では目標症例数を満たさなかったことから、当該試験の実施医療機関において、2002年4月~2006年3月までに当該試験の組入れ基準を満たさなかった患児のうち、日常診療として製造販売後臨床試験の実実施計画書に準じた治療が施行された全症例を対象として安全性等を検討することを目的とした後向き調査を2006年4月から同年12月まで実施した。当該調査には6施設から7例を登録した。このうち、使用成績調査にも登録された重複症例1例を除く6例（AML 2例、ALL 4例）を安全性解析対象とした。安全性解析対象6例全例に31件の副作用が認められた。副作用の詳細は「Ⅷ. 8.（2）その他の副作用〈参考情報〉」参照。

② 悪性リンパ腫

・使用成績調査

当該調査は、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する本薬の大量療法について、使用実態下における副作用等の発生状況、安全性等に影響を与えられとされる要因を把握することを目的とし、連続調査方式にて2003年5月から2008年3月まで実施した。当該調査は72施設で実施され、333例の調査票を収集した。調査票を収集した333例のうち、契約締結以前の症例等の13例を除く320例を安全性解析対象とした。副作用は262例1,263件認められ、副作用発現率は81.9%（262/320例）であった。副作用の詳細は「Ⅷ. 8.（2）その他の副作用〈参考情報〉」参照。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

### ①再発・難治性急性リンパ性白血病に対する効果（併用療法）<sup>2)~5)</sup>

＜参考＞海外のデータ

外国において再発・難治性急性リンパ性白血病を対象に実施されたシタラビン大量療法（2～3g/m<sup>2</sup>/12時間×4～10回）を組み入れた併用療法では、ミトキサントロンとの併用で完全寛解率64%（7/11例）及び50%（12/24例）、L-アスパラギナーゼとの併用で完全寛解率45%（10/22例）、エトポシドとの併用で完全寛解率56%（10/18例）であった。

### ②再発・難治性悪性リンパ腫に対する効果（併用療法）<sup>6)~8)</sup>

＜参考＞海外のデータ

外国において再発・難治性悪性リンパ腫を対象に実施されたシタラビン大量療法を組み入れた併用療法における完全寛解率はそれぞれ、DHAP（シタラビン2g/m<sup>2</sup>×2+デキサメタゾン+シスプラチン）で31%（28/90例）、ESHAP（シタラビン2g/m<sup>2</sup>×1+エトポシド+メチルプレドニゾン+シスプラチン）で37%（45/122例）、NOAC（シタラビン3g/m<sup>2</sup>×2+ミトキサントロン）で23%（7/31例）であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シタラビンオクホスファート水和物、エノシタビン

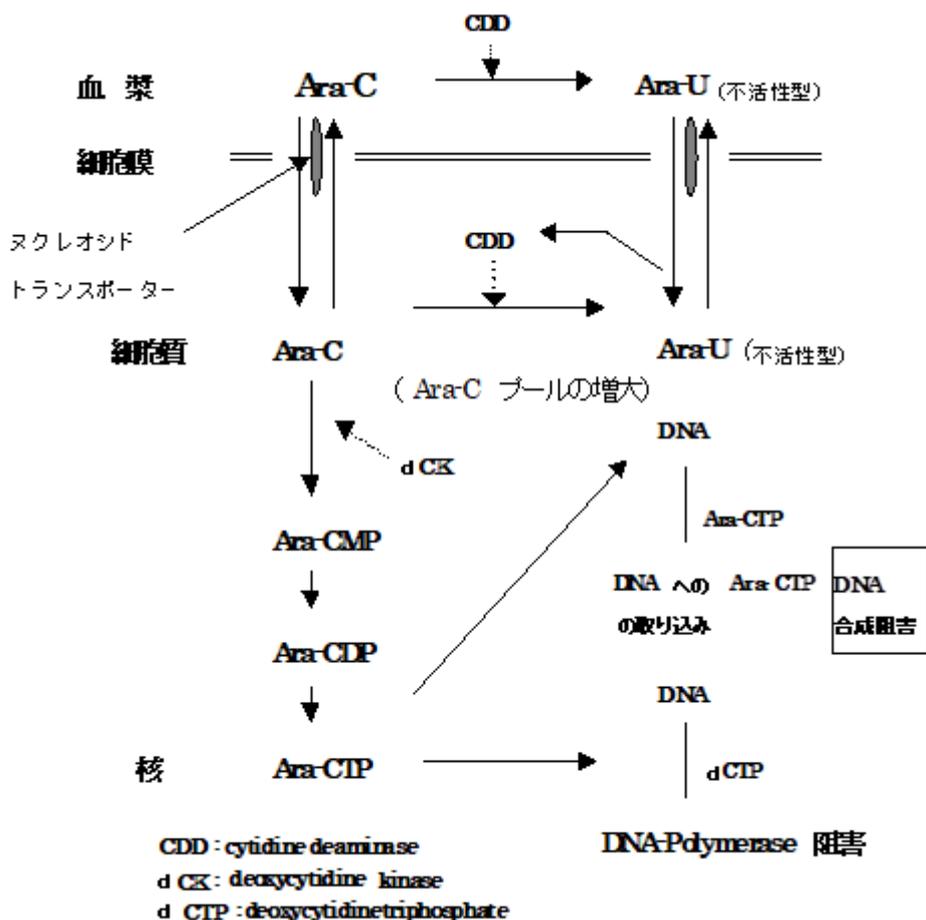
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

シタラビン (Ara-C) は生体内で deoxycytidine kinase (dCK) によりリン酸化された Ara-CMP を経て Ara-CTP となる。Ara-CTP は deoxycytidine triphosphate (dCTP) に拮抗して DNA polymerase を阻害するとともに、それ自体 DNA に組み込まれて DNA 伸長を阻害する。この阻害作用は細胞周期の S 期 (合成期) の細胞に顕著に生じる。

また、Ara-C は cytidine deaminase (CDD) により速やかに脱アミノ化され、uracil arabinoside (Ara-U) となる。

通常量シタラビンに対し不応性の患者は CDD の活性が上昇し、dCK 活性が低下していると考えられている。



#### 難治性の原因

難治性の原因はヌクレオシド細胞膜透過性能の低下<sup>29)</sup>、活性代謝物 Ara-CTP への生合成経路における dCK 活性の低下、不活性な Ara-U への代謝酵素である CDD 活性の上昇等の薬剤耐性発現によると考えられている。

大量療法においては、難治性克服に対して下記の作用が考えられている。

①ヌクレオシド細胞膜透過能の低下を凌駕する細胞外 Ara-C 濃度が得られ、細胞内 Ara-C 濃度

- 及び Ara-CTP 濃度を高めることにより、薬剤耐性を克服出来ると考えられた (*in vitro*)<sup>13),30),31)</sup>。
- ②大量投与時に生成される Ara-U により、CDD の生成物阻害を介して Ara-C の不活性化が抑制される (*in vitro*)<sup>14)-16)</sup>。
- ③大量投与により、休止期 (G<sub>0</sub> 期) の白血病細胞を DNA 合成期 (S 期) に誘導するため、S 期細胞の割合が高まり抗腫瘍効果を高める (*in vitro*)<sup>14)</sup>。
- ④大量投与により到達する最高血中濃度以下の濃度で、細胞周期の S 期に特異的に細胞の致死を伴うアポトーシスを誘導する (*in vitro*)<sup>17),18)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

シタラビンの抗腫瘍効果

### ①マウス白血病細胞 L1210 腹腔内移植マウスに対する効果<sup>19)</sup>

マウス白血病細胞 L1210 腹腔内移植マウスに対し 5 日間 Ara-C を連続投与した場合、腹腔内投与では 200mg/kg/日まで、静脈内投与では 400mg/kg/日まで、又、腹腔内 1 回投与した場合では 6400mg/kg/日まで、用量依存的に白血病細胞移植マウスの生存日数を延長させた。

### ②培養白血病細胞に対する効果 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

マウス白血病細胞 L5178Y 及び L1210 株に対する *in vitro* での殺細胞作用は下表の如くで、10  $\mu$  M 以上の濃度では、短時間の曝露でも Ara-C の殺細胞効果は見られた。

細胞	Ara-C 濃度	曝露時間	S 期細胞 (%) <sup>a)</sup>	殺細胞作用 (%)
L5178Y	10 $\mu$ M	2 時間	80	80
	3 $\mu$ M	6 時間	100	93
L1210	30 $\mu$ M	0.5 時間	70	82
	0.3 $\mu$ M	12 時間	100	95

a) S 期及び Ara-C 曝露中 S 期に入った細胞の割合

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

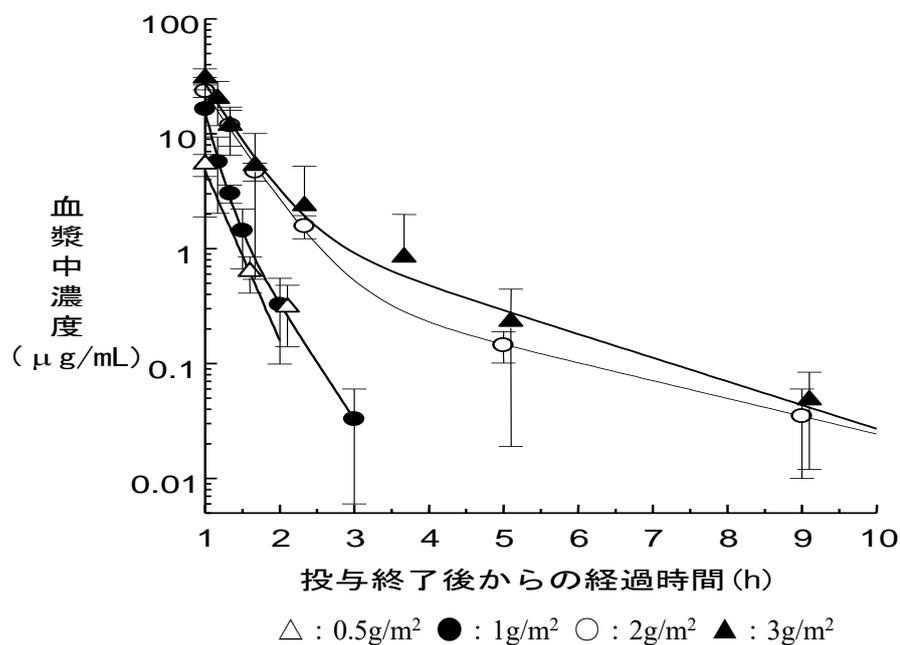
大量投与時：2.43  $\mu\text{g/mL}$  (10  $\mu\text{M}$ ) と考えられた。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

- ① 日本人急性白血病患者にシタラビン 0.5、1、2、3 $\text{g/m}^2$  の各用量を 1 時間で静脈内に投与したときの投与終了後からの血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを以下に示す<sup>2)</sup>。

日本人急性白血病患者にシタラビン 0.5、1、2、3 $\text{g/m}^2$  の各用量を 1 時間で静脈内に投与したときの投与終了後からの血漿中濃度推移

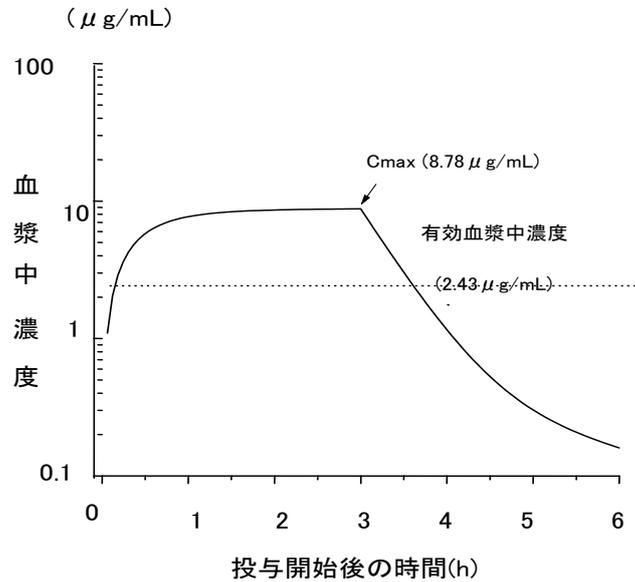


薬動的パラメータ値

投与量 ( $\text{g/m}^2$ )	$C_{\max}$ Mean $\pm$ SD ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{1/2 \alpha}$ (分)	$T_{1/2 \beta}$ (分)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	例数
0.5	5.43 $\pm$ 1.18	12.2	—	5.49	6
1	16.5 $\pm$ 14.6	6.2	18.3	11.9	7
2	23.7 $\pm$ 3.0	18.2	117	25.1	5
3	30.5 $\pm$ 6.3	16.6	87.8	31.1	13

血漿中シタラビン濃度に two (1、2 及び 3 $\text{g/m}^2$ ) 又は one (0.5 $\text{g/m}^2$ ) compartment open model 式を非線形最小二乗法により当てはめて求めた。

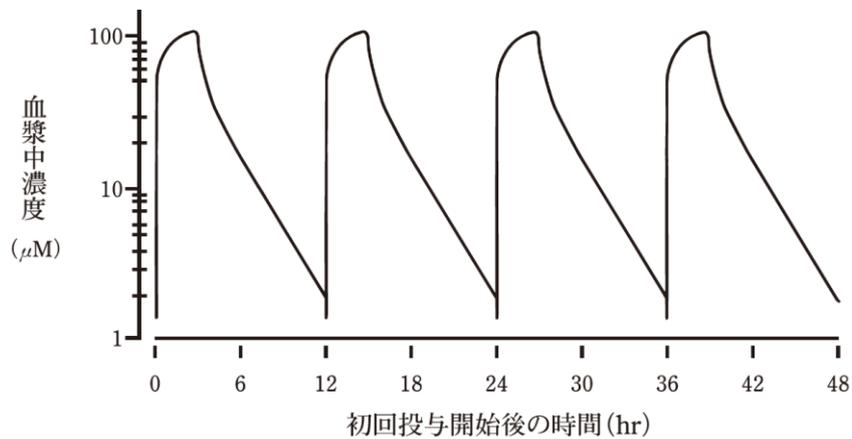
前出の薬動学的パラメータ値に基づき、シタラビン $2\text{g}/\text{m}^2$ を3時間持続静脈内投与した時のシタラビンの血漿中濃度推移を推定し、下図に示した。



②  $^3\text{H}$ -シタラビンの  $3\text{g}/\text{m}^2$  を癌患者に単回静脈内投与した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相 10~20 分、第二相 2~3 時間の半減期で消失した<sup>25)</sup> (外国人データ)。

## 2) 反復投与

急性白血病患者 4 例にシタラビン  $3\text{g}/\text{m}^2/\text{回}$  を 12 時間毎に 3 時間持続点滴静脈内投与して得られた薬動学的パラメータを用いてシミュレートした血漿中シタラビン濃度推移を示す<sup>31)</sup> (外国人データ)。



## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

日本人急性白血病患者にシタラビン  $2\text{g}/\text{m}^2$  を 1 時間で静脈内に投与したときの投与終了後からの血漿中濃度を用い、1 又は 2 コンパートメントモデルにより各パラメータを算出した<sup>21)</sup>。

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数

$0.355\text{hr}^{-1}$  ( $2\text{g}/\text{m}^2$ 、1 時間持続静脈内投与時)

### (4) クリアランス

$79.7\text{L}/\text{hr}/\text{m}^2$  ( $2\text{g}/\text{m}^2$ 、1 時間持続静脈内投与時)

### (5) 分布容積

$45.4\text{L}/\text{m}^2$  ( $2\text{g}/\text{m}^2$ 、1 時間持続静脈内投与時)

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当しない

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

通過性を示すことが確認されている。

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

中枢神経系にリンパ腫を有する患者に対し、連日、1 日 1 回、シタラビン  $3\text{g}/\text{m}^2$  を 3 時間持続静脈内投与した際、投与初日と翌日の投与終了直後の脳脊髄液中及び血漿中のシタラビン濃度を測定した結果、脳脊髄液中のシタラビン濃度は血漿中のシタラビン濃度の約 12%~14%であった<sup>24)</sup> (外国人データ)。

(5) その他の組織への移行性

<参考><sup>23)</sup>

ラットに <sup>3</sup>H-シタラビンを 10mg/kg 静脈内投与し主な臓器の放射能濃度を見た結果、血液、心臓、胃、腸、肝臓、脾臓、肺、筋肉は同じ様な傾向を示したが、腎臓は高濃度であった。又、脳は低く投与後 2 時間にピークが見られ、消失は遅かった。

(6) 血漿蛋白結合率

13.3%<sup>22)</sup>

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

静脈内投与した場合、Ara-C は生体内で Ara-CTP となり、DNA 合成阻害作用を示す。また、90% 以上が肝臓、血液中等で代謝され、Uracil arabinoside (Ara-U) になる<sup>25)</sup> (外国人データ)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

シチジンデアミナーゼ、デオキシシチジンキナーゼ

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

Ara-CTP に活性はあるが、Ara-U に活性はない。

7. 排泄

Cytidine deaminase により Ara-U に代謝され、その大部分が 24 時間以内に尿中に排泄される<sup>25)</sup> (外国人データ)。

<sup>3</sup>H-シタラビンを癌患者に単回静脈内投与した場合の尿中排泄率

投与経路	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	患者数	24 時間累積尿中排泄 (%、平均値)		
			合計	Ara-C	Ara-U
静脈内投与	47~3000	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内投与	100~400	4	83.8	7.8	76.0

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1.警告

##### 〈シタラビン大量療法〉

- 1.1 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、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。
- 1.2 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。
- 1.3 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。[8.1.1、8.1.4、11.1.1 参照]
- 1.4 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。[9.1.1 参照]
- 1.5 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。[8.1.1 参照]
- 1.6 本療法施行にあたっては、「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」及び「9. 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。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8.重要な基本的注意

- 8.1 本療法施行にあたっては、患者の状態を十分観察し、以下の事項について特に注意すること。
    - 8.1.1 本療法の強い骨髄機能抑制作用により、白血球数減少及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、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）で治療を行うこと。また、必ず感染予防処置（消化管殺菌、真菌予防等）を行うこと。[1.3、1.5、9.1.1、11.1.1 参照]
- (1) 38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合、感染症を疑い、血液培養による感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与する。

また、抗菌剤が無効の場合は、好中球減少時にも有効な抗真菌剤を早期より併用する。

(2) G-CSF は、承認されている範囲内で、積極的に投与する。

8.1.2 他の抗腫瘍剤と併用する場合には、併用する薬剤の組合せ、用量等に注意すること。[10.2 参照]

8.1.3 本療法中に急激に白血球数が減少し、高度の骨髄機能抑制が予想される場合は、効果と副作用を評価し、休薬、減量、中止等、適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

8.1.4 本療法開始後は、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査、肺機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.2、11.1.1 参照]

8.1.5 本療法の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等、適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

8.2 本療法に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。  
眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。[11.1.3 参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 骨髄機能抑制のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[1.4、8.1.1、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 感染症を合併している患者（重篤な感染症を合併している患者を除く）

骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。[8.1.4 参照]

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

減量を考慮するなど、注意して投与すること。中枢神経系障害が多く発生するとの報告がある。副作用が強くあらわれるおそれがある。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2 参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。[9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意すること。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

60 歳以上の高齢者には、中枢神経系障害があらわれやすいので十分注意し、1 回投与量 1.5g/m<sup>2</sup> までの減量投与も考慮すること。また、用量並びに投与間隔に留意する等患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。地固め療法においても、支持療法を積極的に行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本療法を高齢者に施行するにあたっては、患者の全身状態等を考慮し、慎重に患者を選択すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗腫瘍剤 放射線照射 [8.1.2 参照]	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。
フルシトシン [8.1.2 参照]	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン [8.1.2 参照]	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	<i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、シタラビンの活性代謝物である Ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制に伴う血液障害 (頻度不明)

汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、網赤血球減少、巨赤芽球様細胞の発現等の副作用が強くあらわれることがある。白血球数や血小板数の減少により重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は、投与を中止すること。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等、適切な処置を行うこと。なお、高度な骨髄機能抑制の持続により、重篤な感染症、敗血症、出血等を併発し、死亡した症例も報告されている。[1.3、8.1.1、8.1.3-8.1.5、9.1.1 参照]

**11.1.2 ショック（頻度不明）**

呼吸困難、全身潮紅、血管性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがある。異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

**11.1.3 シタラビン症候群（頻度不明）**

シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがある。この症候群は通常薬剤投与後 6～12 時間で発現する。なお、このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

**11.1.4 急性呼吸促迫症候群（2.4%）、間質性肺炎（頻度不明）**

急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影・間質性陰影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

**11.1.5 肝機能障害（2.4%）、黄疸（2.4%）**

AST、ALT、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。高度な肝障害が引き起こされることがあり、また肝障害が遷延する傾向がある。このため、肝障害出現時には、肝機能の回復が認められるまで、適切な間隔にて肝機能検査を行うこと。肝障害出現時、肝機能の悪化や回復の遷延を引き起こす可能性のある薬剤は慎重に投与すること。

**11.1.6 不整脈、心不全**

完全房室ブロック（2.4%）、徐脈、心筋障害（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

**11.1.7 消化管障害（頻度不明）**

消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害があらわれたとの報告がある。

**11.1.8 中枢神経系障害**

一般に可逆的である言語障害（7.3%）、運動失調（頻度不明）、傾眠（12.2%）、昏睡（頻度不明）、白質脳症（頻度不明）等の中枢神経系障害があらわれることがある。

**11.1.9 肝膿瘍（頻度不明）**

**11.1.10 急性膀胱炎、肺浮腫、有痛性紅斑（いずれも頻度不明）**

**11.1.11 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）**

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3 参照]

**(2) その他の副作用**

11.2 その他の副作用				
	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
皮膚	脱毛（症）、発疹			
精神神経系		頭痛、活動低下	めまい、知覚不全	末梢神経障害
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢		口内炎、血便、イレウス、しゃっくり、舌痛、肛門周囲炎	腹痛
肝臓		LDH 上昇、肝機能異常、Al-P 上昇、		

		γ-GTP 上昇		
代謝異常		電解質異常、血中尿酸上昇・低下		
循環器		頻脈、低血圧	ECG 異常、高血圧、心膜炎	
血液凝固系		フィブリノーゲン増加、凝固時間延長・短縮、FDP 増加	播種性血管内凝固症候群、血痰、出血	
腎臓		BUN 上昇・低下、尿糖陽性、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性	尿潜血、尿円柱、尿中結晶、腎機能異常	
その他	倦怠（感）、発熱、CRP 上昇	低蛋白血症、結膜炎、体重増加・減少、CK 上昇・低下、感染、敗血症、ウロビリノーゲン陽性	薬物性発熱、筋（肉）痛、胸膜炎、腹水、IgG 減少	血栓性静脈炎、出血性膀胱炎、浮腫（末梢性、顔面、頸部等）

<参考情報>

再発又は難治性急性白血病を対象とした使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

	承認時までの状況	使用成績調査	合計
調査施設数	26	249	266
調査症例数	41	979	1020
副作用等の発現症例数	41	777	818
副作用等の発現件数	582	4293	4875
副作用等の発現症例率	100.00%	79.37%	80.20%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>10 例 (24.39)</b>	<b>460 例 (46.99)</b>	<b>470 例 (46.08)</b>
菌血症	—	7 (0.72)	7 (0.69)
感染性水疱	—	1 (0.10)	1 (0.10)
脳膿瘍	—	1 (0.10)	1 (0.10)
気管支炎	—	6 (0.61)	6 (0.59)
気管支肺炎アスペルギルス症	—	4 (0.41)	4 (0.39)
カンジダ症	—	1 (0.10)	1 (0.10)
カテーテル関連感染	—	5 (0.51)	5 (0.49)
蜂巣炎	—	5 (0.51)	5 (0.49)
ブドウ球菌性蜂巣炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
感染性下痢	—	6 (0.61)	6 (0.59)
丹毒	—	1 (0.10)	1 (0.10)
大腸菌性敗血症	—	1 (0.10)	1 (0.10)
毛包炎	—	2 (0.20)	2 (0.20)
真菌血症	—	1 (0.10)	1 (0.10)
真菌感染	—	3 (0.31)	3 (0.29)
せつ	—	1 (0.10)	1 (0.10)
胃腸感染	—	1 (0.10)	1 (0.10)
単純ヘルペス	—	3 (0.31)	3 (0.29)
ヘルペスウイルス感染	—	2 (0.20)	2 (0.20)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
帯状疱疹	—	2 (0.20)	2 (0.20)
麦粒腫	—	1 (0.10)	1 (0.10)
感染	5 (12.20)	163 (16.65)	168 (16.47)
肝膿瘍	—	2 (0.20)	2 (0.20)
髄膜炎	—	2 (0.20)	2 (0.20)
細菌性髄膜炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
口腔カンジダ症	—	2 (0.20)	2 (0.20)
骨髄炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
爪囲炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
咽頭炎	—	4 (0.41)	4 (0.39)
肺炎	1 (2.44)	56 (5.72)	57 (5.59)
ブドウ球菌性肺炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
偽膜性大腸炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
歯髄炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
敗血症	3 (7.32)	216 (22.06)	219 (21.47)
敗血症性ショック	—	6 (0.61)	6 (0.59)
尿路感染	1 (2.44)	1 (0.10)	2 (0.20)
外陰部炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
肛門膿瘍	—	11 (1.12)	11 (1.08)
レンサ球菌性敗血症	1 (2.44)	4 (0.41)	5 (0.49)
好中球減少性敗血症	—	3 (0.31)	3 (0.29)
筋膿瘍	—	1 (0.10)	1 (0.10)
四肢膿瘍	—	1 (0.10)	1 (0.10)
胸壁膿瘍	—	1 (0.10)	1 (0.10)
カンジダ性肺炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
頸部膿瘍	—	1 (0.10)	1 (0.10)
細菌性敗血症	—	2 (0.20)	2 (0.20)
クレブシエラ性敗血症	—	1 (0.10)	1 (0.10)
中心静脈カテーテル感染	—	2 (0.20)	2 (0.20)
ブドウ球菌性敗血症	—	5 (0.51)	5 (0.49)
歯肉感染	—	7 (0.72)	7 (0.69)
感染性脳炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
感染性腸炎	—	6 (0.61)	6 (0.59)
真菌性敗血症	1 (2.44)	1 (0.10)	2 (0.20)
シュードモナス性敗血症	—	1 (0.10)	1 (0.10)
好中球減少性感染	—	1 (0.10)	1 (0.10)
細菌感染	—	2 (0.20)	2 (0.20)
細菌性肺炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
感染性関節炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
肺感染	—	1 (0.10)	1 (0.10)
真菌性肺炎	—	4 (0.41)	4 (0.39)
レンサ球菌感染	—	1 (0.10)	1 (0.10)
シュードモナス感染	—	1 (0.10)	1 (0.10)
RS ウイルス感染	—	1 (0.10)	1 (0.10)
肛門感染	—	1 (0.10)	1 (0.10)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
気道感染	－	1 (0.10)	1 (0.10)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	－	1 (0.10)	1 (0.10)
細菌性腸炎	－	2 (0.20)	2 (0.20)
口腔ヘルペス	－	1 (0.10)	1 (0.10)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>3 例 (7.32)</b>	<b>117 例 (11.95)</b>	<b>120 例 (11.76)</b>
無顆粒球症	－	1 (0.10)	1 (0.10)
貧血	－	19 (1.94)	19 (1.86)
凝血異常	1 (2.44)	5 (0.51)	6 (0.59)
播種性血管内凝固	2 (4.88)	9 (0.92)	11 (1.08)
発熱性好中球減少症	－	24 (2.45)	24 (2.35)
凝固亢進	－	3 (0.31)	3 (0.29)
リンパ節炎	－	1 (0.10)	1 (0.10)
好中球減少症	－	2 (0.20)	2 (0.20)
汎血球減少症	－	20 (2.04)	20 (1.96)
血小板減少症	－	1 (0.10)	1 (0.10)
血液障害	－	8 (0.82)	8 (0.78)
骨髄機能不全	－	43 (4.39)	43 (4.22)
<b>免疫系障害</b>	<b>2 例 (4.88)</b>	－	<b>2 例 (0.20)</b>
過敏症	2 (4.88)	－	2 (0.20)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>39 例 (95.12)</b>	<b>298 例 (30.44)</b>	<b>337 例 (33.04)</b>
食欲不振	37 (90.24)	265 (27.07)	302 (29.61)
*脱水	－	1 (0.10)	1 (0.10)
電解質失調	1 (2.44)	2 (0.20)	3 (0.29)
*高血糖	－	4 (0.41)	4 (0.39)
高カリウム血症	－	1 (0.10)	1 (0.10)
高尿酸血症	1 (2.44)	2 (0.20)	3 (0.29)
低アルブミン血症	－	14 (1.43)	14 (1.37)
低カリウム血症	－	10 (1.02)	10 (0.98)
低マグネシウム血症	－	1 (0.10)	1 (0.10)
低ナトリウム血症	－	2 (0.20)	2 (0.20)
低蛋白血症	3 (7.32)	24 (2.45)	27 (2.65)
*代謝性アシドーシス	－	1 (0.10)	1 (0.10)
食欲減退	2 (4.88)	9 (0.92)	11 (1.08)
*高アマラーゼ血症	－	1 (0.10)	1 (0.10)
<b>精神障害</b>	<b>1 例 (2.44)</b>	<b>2 例 (0.20)</b>	<b>3 例 (0.29)</b>
*幻覚	－	1 (0.10)	1 (0.10)
*幻聴	－	1 (0.10)	1 (0.10)
錯覚	1 (2.44)	－	1 (0.10)
異常行動	－	1 (0.10)	1 (0.10)
<b>神経系障害</b>	<b>19 例 (46.34)</b>	<b>47 例 (4.80)</b>	<b>66 例 (6.47)</b>
意識変容状態	－	1 (0.10)	1 (0.10)
小脳性運動失調	－	6 (0.61)	6 (0.59)
小脳症候群	－	1 (0.10)	1 (0.10)
脳出血	－	3 (0.31)	3 (0.29)
脳梗塞	－	1 (0.10)	1 (0.10)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
痙攣	—	2 (0.20)	2 (0.20)
浮動性めまい	—	3 (0.31)	3 (0.29)
味覚異常	—	3 (0.31)	3 (0.29)
構音障害	3 (7.32)	2 (0.20)	5 (0.49)
頭部不快感	—	1 (0.10)	1 (0.10)
頭痛	14 (34.15)	21 (2.15)	35 (3.43)
*知覚過敏	—	1 (0.10)	1 (0.10)
感覚鈍麻	—	1 (0.10)	1 (0.10)
味覚減退	—	1 (0.10)	1 (0.10)
運動低下	—	1 (0.10)	1 (0.10)
白質脳症	—	1 (0.10)	1 (0.10)
神経系障害	—	2 (0.20)	2 (0.20)
末梢性ニューロパチー	—	1 (0.10)	1 (0.10)
錯感覚	—	1 (0.10)	1 (0.10)
傾眠	5 (12.20)	—	5 (0.49)
くも膜下出血	—	1 (0.10)	1 (0.10)
部分発作	—	1 (0.10)	1 (0.10)
<b>眼障害</b>	<b>17 例 (41.46)</b>	<b>54 例 (5.52)</b>	<b>71 例 (6.96)</b>
眼の異常感	—	3 (0.31)	3 (0.29)
眼瞼炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
結膜炎	4 (9.76)	26 (2.66)	30 (2.94)
アレルギー性結膜炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
角膜びらん	—	2 (0.20)	2 (0.20)
眼の障害	11 (26.83)	2 (0.20)	13 (1.27)
眼痛	1 (2.44)	9 (0.92)	10 (0.98)
角膜炎	—	6 (0.61)	6 (0.59)
眼充血	—	3 (0.31)	3 (0.29)
羞明	—	6 (0.61)	6 (0.59)
網膜出血	—	1 (0.10)	1 (0.10)
*視力低下	1 (2.44)	—	1 (0.10)
結膜充血	—	2 (0.20)	2 (0.20)
角膜障害	—	1 (0.10)	1 (0.10)
*潰瘍性角膜炎	1 (2.44)	—	1 (0.10)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>1 例 (2.44)</b>	<b>2 例 (0.20)</b>	<b>3 例 (0.29)</b>
*耳介腫脹	—	1 (0.10)	1 (0.10)
耳痛	—	1 (0.10)	1 (0.10)
回転性めまい	1 (2.44)	—	1 (0.10)
<b>心臓障害</b>	<b>4 例 (9.76)</b>	<b>18 例 (1.84)</b>	<b>22 例 (2.16)</b>
不整脈	—	2 (0.20)	2 (0.20)
心房細動	—	2 (0.20)	2 (0.20)
徐脈	—	3 (0.31)	3 (0.29)
*心停止	—	1 (0.10)	1 (0.10)
心不全	—	5 (0.51)	5 (0.49)
うっ血性心不全	—	2 (0.20)	2 (0.20)
*心原性ショック	—	1 (0.10)	1 (0.10)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
心膜炎	1 (2.44)	1 (0.10)	2 (0.20)
洞性徐脈	—	1 (0.10)	1 (0.10)
頻脈	3 (7.32)	1 (0.10)	4 (0.39)
心室細動	—	1 (0.10)	1 (0.10)
<b>血管障害</b>	<b>2 例 (4.88)</b>	<b>4 例 (0.41)</b>	<b>6 例 (0.59)</b>
潮紅	1 (2.44)	2 (0.20)	3 (0.29)
高血圧	1 (2.44)	1 (0.10)	2 (0.20)
低血圧	—	1 (0.10)	1 (0.10)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>4 例 (9.76)</b>	<b>51 例 (5.21)</b>	<b>55 例 (5.39)</b>
急性呼吸窮迫症候群	1 (2.44)	6 (0.61)	7 (0.69)
喘息	—	1 (0.10)	1 (0.10)
咳嗽	—	1 (0.10)	1 (0.10)
*発声障害	—	1 (0.10)	1 (0.10)
*呼吸困難	—	4 (0.41)	4 (0.39)
鼻出血	—	2 (0.20)	2 (0.20)
喀血	1 (2.44)	—	1 (0.10)
しゃっくり	1 (2.44)	5 (0.51)	6 (0.59)
*低酸素症	—	2 (0.20)	2 (0.20)
間質性肺疾患	—	3 (0.31)	3 (0.29)
胸膜炎	1 (2.44)	4 (0.41)	5 (0.49)
湿性咳嗽	—	1 (0.10)	1 (0.10)
*肺塞栓症	—	1 (0.10)	1 (0.10)
肺出血	—	1 (0.10)	1 (0.10)
*呼吸不全	—	1 (0.10)	1 (0.10)
鼻漏	—	1 (0.10)	1 (0.10)
上気道の炎症	—	9 (0.92)	9 (0.88)
*鼻痛	—	1 (0.10)	1 (0.10)
肺空洞形成	—	1 (0.10)	1 (0.10)
*鼻腔開大	—	1 (0.10)	1 (0.10)
咽頭紅斑	—	1 (0.10)	1 (0.10)
口腔咽頭痛	—	12 (1.23)	12 (1.18)
<b>胃腸障害</b>	<b>40 例 (97.56)</b>	<b>356 例 (36.36)</b>	<b>396 例 (38.82)</b>
腹部不快感	—	2 (0.20)	2 (0.20)
腹部膨満	—	1 (0.10)	1 (0.10)
腹痛	—	15 (1.53)	15 (1.47)
腹部圧痛	—	1 (0.10)	1 (0.10)
痔瘻	—	1 (0.10)	1 (0.10)
腹水	1 (2.44)	—	1 (0.10)
口唇炎	—	3 (0.31)	3 (0.29)
*便秘	—	2 (0.20)	2 (0.20)
下痢	24 (58.54)	148 (15.12)	172 (16.86)
消化不良	—	1 (0.10)	1 (0.10)
腸炎	—	6 (0.61)	6 (0.59)
歯肉痛	—	2 (0.20)	2 (0.20)
歯肉炎	—	2 (0.20)	2 (0.20)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
舌炎	－	3 (0.31)	3 (0.29)
舌痛	1 (2.44)	－	1 (0.10)
吐血	－	1 (0.10)	1 (0.10)
血便排泄	1 (2.44)	－	1 (0.10)
イレウス	1 (2.44)	1 (0.10)	2 (0.20)
麻痺性イレウス	－	1 (0.10)	1 (0.10)
メレナ	－	2 (0.20)	2 (0.20)
悪心	37 (90.24)	263 (26.86)	300 (29.41)
口腔内痛	－	2 (0.20)	2 (0.20)
腭炎	－	1 (0.10)	1 (0.10)
*耳下腺腫大	－	2 (0.20)	2 (0.20)
歯周炎	－	2 (0.20)	2 (0.20)
肛門周囲炎	－	4 (0.41)	4 (0.39)
*肛門周囲痛	1 (2.44)	2 (0.20)	3 (0.29)
口内炎	2 (4.88)	33 (3.37)	35 (3.43)
*舌変色	－	1 (0.10)	1 (0.10)
嘔吐	33 (80.49)	255 (26.05)	288 (28.24)
口唇びらん	－	2 (0.20)	2 (0.20)
腸壁気腫症	－	1 (0.10)	1 (0.10)
*口の錯感覚	－	1 (0.10)	1 (0.10)
胃粘膜病変	－	1 (0.10)	1 (0.10)
好中球減少性大腸炎	－	1 (0.10)	1 (0.10)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>5 例 (12.20)</b>	<b>153 例 (15.63)</b>	<b>158 例 (15.49)</b>
*急性肝不全	－	1 (0.10)	1 (0.10)
肝機能異常	3 (7.32)	93 (9.50)	96 (9.41)
高ビリルビン血症	1 (2.44)	17 (1.74)	18 (1.76)
黄疸	1 (2.44)	－	1 (0.10)
肝障害	1 (2.44)	52 (5.31)	53 (5.20)
高トランスアミナーゼ血症	－	1 (0.10)	1 (0.10)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>33 例 (80.49)</b>	<b>237 例 (24.21)</b>	<b>270 例 (26.47)</b>
脱毛症	23 (56.10)	122 (12.46)	145 (14.22)
皮膚炎	1 (2.44)	－	1 (0.10)
薬疹	1 (2.44)	2 (0.20)	3 (0.29)
湿疹	－	1 (0.10)	1 (0.10)
紅斑	3 (7.32)	6 (0.61)	9 (0.88)
皮下出血	－	1 (0.10)	1 (0.10)
手掌紅斑	－	3 (0.31)	3 (0.29)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2.44)	1 (0.10)	2 (0.20)
点状出血	1 (2.44)	2 (0.20)	3 (0.29)
そう痒症	－	9 (0.92)	9 (0.88)
発疹	11 (26.83)	126 (12.87)	137 (13.43)
紅斑性皮疹	1 (2.44)	8 (0.82)	9 (0.88)
丘疹	1 (2.44)	－	1 (0.10)
皮膚障害	2 (4.88)	－	2 (0.20)
皮膚反応	2 (4.88)	－	2 (0.20)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
*皮膚潰瘍	—	1 (0.10)	1 (0.10)
顔面腫脹	—	1 (0.10)	1 (0.10)
蕁麻疹	—	3 (0.31)	3 (0.29)
足底紅斑	—	3 (0.31)	3 (0.29)
全身紅斑	—	1 (0.10)	1 (0.10)
色素沈着障害	—	2 (0.20)	2 (0.20)
爪痛	—	1 (0.10)	1 (0.10)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>2 例 (4.88)</b>	<b>22 例 (2.25)</b>	<b>24 例 (2.35)</b>
*関節痛	—	6 (0.61)	6 (0.59)
背部痛	—	2 (0.20)	2 (0.20)
筋肉痛	2 (4.88)	3 (0.31)	5 (0.49)
*頸部痛	—	2 (0.20)	2 (0.20)
*四肢痛	—	6 (0.61)	6 (0.59)
横紋筋融解	—	1 (0.10)	1 (0.10)
シタラビン症候群	—	3 (0.31)	3 (0.29)
腎および尿路障害	—	19 例 (1.94)	19 例 (1.86)
出血性膀胱炎	—	2 (0.20)	2 (0.20)
血尿	—	3 (0.31)	3 (0.29)
蛋白尿	—	3 (0.31)	3 (0.29)
腎障害	—	1 (0.10)	1 (0.10)
*腎不全	—	3 (0.31)	3 (0.29)
急性腎不全	—	2 (0.20)	2 (0.20)
*腎出血	—	1 (0.10)	1 (0.10)
*尿閉	—	1 (0.10)	1 (0.10)
*腎後性腎不全	—	1 (0.10)	1 (0.10)
腎機能障害	—	6 (0.61)	6 (0.59)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>40 例 (97.56)</b>	<b>404 例 (41.27)</b>	<b>444 例 (43.53)</b>
胸部不快感	—	2 (0.20)	2 (0.20)
胸痛	—	3 (0.31)	3 (0.29)
悪寒	—	1 (0.10)	1 (0.10)
顔面浮腫	1 (2.44)	3 (0.31)	4 (0.39)
異常感	—	1 (0.10)	1 (0.10)
高熱	—	1 (0.10)	1 (0.10)
倦怠感	38 (92.68)	179 (18.28)	217 (21.27)
粘膜の炎症	—	1 (0.10)	1 (0.10)
粘膜障害	—	1 (0.10)	1 (0.10)
多臓器不全	—	2 (0.20)	2 (0.20)
浮腫	—	5 (0.51)	5 (0.49)
末梢性浮腫	—	4 (0.41)	4 (0.39)
疼痛	—	1 (0.10)	1 (0.10)
発熱	36 (87.80)	316 (32.28)	352 (34.51)
活動状態低下	12 (29.27)	—	12 (1.18)
限局性浮腫	—	1 (0.10)	1 (0.10)
カテーテル留置部位静脈炎	—	1 (0.10)	1 (0.10)
<b>臨床検査</b>	<b>37 例 (90.24)</b>	<b>529 例 (54.03)</b>	<b>566 例 (55.49)</b>

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7 (17.07)	6 (0.61)	13 (1.27)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (31.71)	169 (17.26)	182 (17.84)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (29.27)	145 (14.81)	157 (15.39)
血中アルブミン減少	11 (26.83)	26 (2.66)	37 (3.63)
血中ビリルビン増加	10 (24.39)	56 (5.72)	66 (6.47)
血中カルシウム減少	1 (2.44)	1 (0.10)	2 (0.20)
血中カルシウム増加	—	1 (0.10)	1 (0.10)
血中クロール減少	3 (7.32)	1 (0.10)	4 (0.39)
*血中コレステロール減少	—	3 (0.31)	3 (0.29)
*血中コレステロール増加	—	1 (0.10)	1 (0.10)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (4.88)	4 (0.41)	6 (0.59)
血中クレアチニン増加	3 (7.32)	11 (1.12)	14 (1.37)
血中フィブリノゲン減少	—	4 (0.41)	4 (0.39)
血中フィブリノゲン増加	17 (41.46)	18 (1.84)	35 (3.43)
*血中ブドウ糖増加	—	2 (0.20)	2 (0.20)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (2.44)	—	1 (0.10)
*血中乳酸脱水素酵素減少	3 (7.32)	—	3 (0.29)
血中乳酸脱水素酵素増加	12 (29.27)	67 (6.84)	79 (7.75)
血中カリウム減少	5 (12.20)	9 (0.92)	14 (1.37)
血中カリウム増加	—	1 (0.10)	1 (0.10)
血圧低下	3 (7.32)	1 (0.10)	4 (0.39)
血圧上昇	—	1 (0.10)	1 (0.10)
血中ナトリウム減少	2 (4.88)	2 (0.20)	4 (0.39)
血中ナトリウム増加	1 (2.44)	1 (0.10)	2 (0.20)
*血中トリグリセリド増加	—	3 (0.31)	3 (0.29)
血中尿素減少	4 (9.76)	—	4 (0.39)
血中尿素増加	3 (7.32)	13 (1.33)	16 (1.57)
血中尿酸減少	8 (19.51)	4 (0.41)	12 (1.18)
血中尿酸増加	1 (2.44)	5 (0.51)	6 (0.59)
C-反応性蛋白増加	28 (68.29)	417(42.59)	445 (43.63)
凝固時間延長	—	1 (0.10)	1 (0.10)
心電図異常	2 (4.88)	—	2 (0.20)
*好酸球数増加	—	1 (0.10)	1 (0.10)
フィブリン分解産物増加	5 (12.20)	6 (0.61)	11 (1.08)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (21.95)	49 (5.01)	58 (5.69)
尿中ブドウ糖陽性	4 (9.76)	5 (0.51)	9 (0.88)
顆粒球数減少	—	1 (0.10)	1 (0.10)
ヘモグロビン減少	—	4 (0.41)	4 (0.39)
心拍数増加	1 (2.44)	—	1 (0.10)
肝機能検査異常	5 (12.20)	1 (0.10)	6 (0.59)
好中球数減少	—	16 (1.63)	16 (1.57)
酸素飽和度低下	—	1 (0.10)	1 (0.10)
血小板数減少	—	34 (3.47)	34 (3.33)
*PO <sub>2</sub> 低下	—	1 (0.10)	1 (0.10)
総蛋白減少	13 (31.71)	22 (2.25)	35 (3.43)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
プロトロンビン量減少	－	1 (0.10)	1 (0.10)
プロトロンビン時間延長	4 (9.76)	－	4 (0.39)
プロトロンビン時間短縮	1 (2.44)	－	1 (0.10)
赤血球数減少	－	7 (0.72)	7 (0.69)
体重減少	5 (12.20)	1 (0.10)	6 (0.59)
体重増加	1 (2.44)	6 (0.61)	7 (0.69)
白血球数減少	－	32 (3.27)	32 (3.14)
尿中白血球陽性	－	1 (0.10)	1 (0.10)
アンチトロンビンⅢ減少	－	6 (0.61)	6 (0.59)
尿中蛋白陽性	3 (7.32)	6 (0.61)	9 (0.88)
尿中ウロビリルン陽性	4 (9.76)	5 (0.51)	9 (0.88)
*血中アルカリホスファターゼ減少	－	1 (0.10)	1 (0.10)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (24.39)	54 (5.52)	64 (6.27)
肝酵素上昇	－	5 (0.51)	5 (0.49)
腎機能検査異常	1 (2.44)	－	1 (0.10)
便潜血	1 (2.44)	－	1 (0.10)
便潜血陽性	－	1 (0.10)	1 (0.10)
尿沈渣異常	3 (7.32)	1 (0.10)	4 (0.39)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	4 (9.76)	2 (0.20)	6 (0.59)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	－	<b>1例 (0.10)</b>	<b>1例 (0.10)</b>
硬膜下血腫	－	1 (0.10)	1 (0.10)

\*「使用上の注意」に記載されていない副作用（再審査申請時）  
副作用の分類は MedDRAver12.0 に拠る。

**再発又は難治性悪性リンパ腫を対象とした  
使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表**

	使用成績調査
調査施設数	71
調査症例数	320
副作用等の発現症例数	262
副作用等の発現件数	1263
副作用等の発現症例率	81.88%

副作用等の種類	副作用等の発現症例 (件数) 率 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>136 例 (42.50)</b>
気管支炎	1 (0.31)
気管支肺炎	1 (0.31)
カテーテル関連感染	1 (0.31)
蜂巣炎	2 (0.63)
腸球菌性菌血症	1 (0.31)
胃腸感染	1 (0.31)
帯状疱疹	2 (0.63)
感染	96 (30.00)
限局性感染	1 (0.31)
外耳炎	1 (0.31)
咽頭炎	2 (0.63)
肺炎	4 (1.25)
敗血症	22 (6.88)
尿路感染	1 (0.31)
ウイルス感染	1 (0.31)
歯肉感染	2 (0.63)
感染性腸炎	1 (0.31)
好中球減少性感染	2 (0.63)
細菌感染	1 (0.31)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>72 例 (22.50)</b>
貧血	13 (4.06)
発熱性好中球減少症	60 (18.75)
好中球減少症	1 (0.31)
汎血球減少症	3 (0.94)
血小板減少症	1 (0.31)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>89 例 (27.81)</b>
食欲不振	82 (25.63)
高クロール血症	2 (0.63)
高ナトリウム血症	1 (0.31)
高尿酸血症	2 (0.63)
低アルブミン血症	3 (0.94)
低カルシウム血症	2 (0.63)
低クロール血症	2 (0.63)
低カリウム血症	4 (1.25)
低ナトリウム血症	4 (1.25)
低蛋白血症	3 (0.94)

副作用等の種類	副作用等の発現症例 (件数) 率 (%)
<b>神経系障害</b>	<b>6例 (1.88)</b>
小脳症候群	1 (0.31)
大脳萎縮	1 (0.31)
味覚異常	2 (0.63)
頭痛	1 (0.31)
白質脳症	1 (0.31)
<b>眼障害</b>	<b>2例 (0.63)</b>
眼の障害	1 (0.31)
角膜炎	1 (0.31)
<b>心臓障害</b>	<b>1例 (0.31)</b>
心膜炎	1 (0.31)
<b>血管障害</b>	<b>2例 (0.63)</b>
高血圧	1 (0.31)
起立性低血圧	1 (0.31)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>10例 (3.13)</b>
しゃっくり	4 (1.25)
胸膜炎	1 (0.31)
上気道の炎症	4 (1.25)
口腔咽頭痛	1 (0.31)
<b>胃腸障害</b>	<b>93例 (29.06)</b>
腹部不快感	1 (0.31)
上腹部痛	1 (0.31)
*便秘	1 (0.31)
下痢	20 (6.25)
歯肉腫脹	1 (0.31)
口唇潰瘍	1 (0.31)
悪心	69 (21.56)
口内炎	7 (2.19)
嘔吐	68 (21.25)
口唇びらん	1 (0.31)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>19例 (5.94)</b>
胆嚢炎	1 (0.31)
肝機能異常	14 (4.38)
高ビリルビン血症	1 (0.31)
肝障害	3 (0.94)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>97例 (30.31)</b>
脱毛症	76 (23.75)
*苔癬化	1 (0.31)
点状出血	1 (0.31)
発疹	24 (7.50)
*皮膚びらん	1 (0.31)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>4例 (1.25)</b>
腎機能障害	4 (1.25)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1例 (0.31)</b>
*陰嚢潰瘍	1 (0.31)

副作用等の種類	副作用等の発現症例 (件数) 率 (%)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>114 例 (35.63)</b>
倦怠感	63 (19.69)
浮腫	1 (0.31)
発熱	69 (21.56)
全身性炎症反応症候群	1 (0.31)
<b>臨床検査</b>	<b>200 例 (62.50)</b>
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	60 (18.75)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	41 (12.81)
血中アルブミン減少	11 (3.44)
*血中アミラーゼ増加	2 (0.63)
血中ビリルビン増加	18 (5.63)
血中カルシウム減少	1 (0.31)
血中クロール増加	1 (0.31)
*血中コレステロール減少	2 (0.63)
*血中コレステロール増加	1 (0.31)
血中クレアチニン増加	8 (2.50)
血中フィブリノゲン増加	3 (0.94)
血中乳酸脱水素酵素増加	41 (12.81)
血中カリウム減少	3 (0.94)
血中カリウム増加	2 (0.63)
血中ナトリウム減少	2 (0.63)
*血中トリグリセリド増加	1 (0.31)
血中尿素増加	9 (2.81)
血中尿酸減少	1 (0.31)
血中尿酸増加	1 (0.31)
C-反応性蛋白増加	163 (50.94)
フィブリン D ダイマー増加	2 (0.63)
フィブリン分解産物増加	3 (0.94)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	26 (8.13)
ヘモグロビン減少	4 (1.25)
好中球数減少	9 (2.81)
血小板数減少	20 (6.25)
総蛋白減少	14 (4.38)
プロトロンビン時間延長	1 (0.31)
赤血球数減少	1 (0.31)
白血球数減少	23 (7.19)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (3.13)
肝酵素異常	1 (0.31)

\* 「使用上の注意」に記載されていない副作用（再審査申請時）  
副作用の分類は MedDRA ver12.0 に拠る。

再発又は難治性小児急性白血病患者を対象とした  
 特定使用成績調査における副作用発現状況一覧表

調査施設数	6
調査症例数	6
副作用の発現症例数	6
副作用の発現件数	31
副作用の発現症例率	100.00%

副作用の種類	発現症例 (件数) 率 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>1 例 (16.67)</b>
蜂巣炎	1 (16.67)
敗血症	1 (16.67)
副鼻腔炎	1 (16.67)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>2 例 (33.34)</b>
食欲不振	2 (33.34)
<b>神経系障害</b>	<b>1 例 (16.67)</b>
味覚異常	1 (16.67)
<b>胃腸障害</b>	<b>6 例 (100.00)</b>
下痢	2 (33.34)
悪心	1 (16.67)
口内炎	1 (16.67)
嘔吐	2 (33.34)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>1 例 (16.67)</b>
脱毛症	1 (16.67)
紅斑性皮疹	1 (16.67)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>3 例 (50.00)</b>
倦怠感	2 (33.34)
発熱	1 (16.67)
<b>臨床検査</b>	<b>4 例 (66.67)</b>
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (33.34)
体温上昇	1 (16.67)
C-反応性蛋白増加	3 (50.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (33.34)

MedDRA/J version (12.0)

再発又は難治性小児急性白血病患児を対象とした製造販売後臨床試験における  
有害事象（自覚症状・他覚所見）の因果関係別発現状況一覧表

評価症例数 20例

器官分類	症状	因果関係		
		1-4	5	1-5
感染症および寄生虫症	気管支肺アスペルギルス症	1		1
	大腸菌性敗血症	2		2
	ヘルペスウイルス感染	1		1
	肺炎	2		2
	敗血症	2		2
	クレブシエラ性敗血症	1		1
	腸球菌性敗血症	1		1
	シュードモナス性敗血症		1	1
	大腸菌感染	1		1
	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固		1
代謝および栄養障害	食欲不振	2		2
	高血糖		1	1
	低ナトリウム血症	1		1
精神障害	うつ病		1	1
神経系障害	意識レベルの低下	1		1
	大発作痙攣		1	1
	頭蓋内出血	1		1
	頭痛	6	1	7
	振戦	1		1
	ウェルニッケ脳症	1		1
眼障害	眼痛	1		1
	流涙増加	1		1
	眼そう痒症	1		1
心臓障害	心室機能不全	1		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	3		3
	呼吸困難		1	1
	鼻出血	1	3	4
	肺水腫		1	1
胃腸障害	腹痛	5	2	7
	上腹部痛	1		1
	便秘	1	1	2
	下痢	8		8
	胃腸出血	1		1
	口腔内出血	1		1
	悪心	5		5
	肛門周囲炎	1		1
	胃不快感	1		1
	口内炎	3		3
	嘔吐	16	1	16
	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	3	
褥瘡性潰瘍			1	1

器官分類	症状	因果関係		
		1-4	5	1-5
	剥脱性皮膚炎	1		1
	紅斑	1		1
	皮下出血	1		1
	発疹	2	2	4
	皮膚剥脱	1		1
	蕁麻疹		1	1
	筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	1	1
腎および尿路障害	排尿困難	1		1
	血尿	1		1
	失禁	1		1
	腎不全	1		1
	尿閉	1		1
全身障害および投与局所様態	胸部不快感		1	1
	胸痛	1		1
	悪寒		1	1
	顔面浮腫	1		1
	倦怠感	4	1	5
	浮腫	1	1	2
	発熱	7	2	8
	圧痛		1	1
	穿刺部位出血	1		1
	カテーテル留置部位紅斑	1		1
	発現件数		106	27
発現例数		19	15	19
発現率 (%)		95.0	75.0	95.0

同一症例で繰り返して発現した事象については因果関係が同じものを1例として取り扱った。

因果関係 1:確実、2:多分あり、3:可能性あり、4:多分なし、5:なし

MedDRA/J Ver 9.1

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13.過量投与

#### 13.1 症状

外国において、 $4.5\text{g}/\text{m}^2$ を1時間かけて静脈内注入し、12時間毎に12回投与した結果、不可逆的な中枢神経系障害があらわれたとの報告がある。

## 11. 適用上の注意

### 14.適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 細菌汚染に注意して用時調製し、未使用の残液は適切に廃棄すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている<sup>26),27)</sup>。また、細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている。[9.4.2、9.6 参照]

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

大量投与の場合の資料なし

<参考>

中枢神経系

試験項目	試験方法	動物	投与量・投与方法	結果
脳波に及ぼす影響	急性実験	ウサギ ♂♀	100mg/kg i.v.	自発脳波に変化なし
	慢性実験	ウサギ ♂	100mg/kg i.v.	脳波、行動及び睡眠覚醒期に影響を与えず
鎮痛作用	ハフナー変法	マウス ♂	100～500mg/kg i.p.	作用なし
正常体温	直腸温	ラット ♂	500mg/kg i.p.	作用なし

呼吸及び循環器系

試験項目	試験方法	動物	投与量・投与方法	結果
血圧及び呼吸	ウレタン麻酔	ウサギ ♂	5～100mg/kg i.v.	変化なし
心電図	ウレタン麻酔 (第Ⅱ誘導法)	ウサギ ♂	100mg/kg i.v. 単回投与	変化なし
		ウサギ ♂	100mg/kg/日 i.p. 5日間連続投与	変化なし
		マウス ♂	10～150mg/kg/日 i.p. 5日間連続投与	150mg/kg/日でT波の減高 (一部)

摘出臓器 (*in vitro*)

試験項目	試験方法	動物	投与量	結果
十二指腸及び回腸	マグヌス法	モルモット ♀	10 <sup>-5</sup> ～10 <sup>-3</sup> g/mL	変化なし
子宮	マグヌス法	モルモット ♀	10 <sup>-6</sup> ～10 <sup>-3</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL以上で軽度の緊張上昇、律動頻度の増加
右心房	拍動数	ウサギ ♂	10 <sup>-5</sup> ～10 <sup>-3</sup> g/mL	振幅及び拍動数に変化なし
耳介血管	灌流法	ウサギ	10 <sup>-6</sup> ～10 <sup>-2</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL以上で一過性の軽微な拡張作用

その他

試験項目	試験方法	動物	投与量・投与方法	結果
利尿作用	4時間尿量測定	マウス ♂	500mg/kg i.p. 単回投与	作用なし
抗浮腫作用	カラゲニン浮腫	ラット ♂	500mg/kg p.o. 単回投与	作用なし
			50mg/kg/日 i.p. 5日間連続投与	作用なし

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 急性毒性試験

単回及び5日間連続投与毒性試験 (LD<sub>50</sub>;mg/kg)

投与 経路・期間	動物種		マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
静脈内・単回	>7,000	>7,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000
腹腔内・単回	>10,000	>10,000	>6,000	>6,000	>6,000	>6,000
皮下・単回	>10,000	>10,000	>6,000	>6,000	>6,000	>6,000
経口・単回	3,250	3,150	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000
静脈内・5日間	308	288	—	—	—	—
腹腔内・5日間 (1日2回分割)	284	286	>2,000	>2,000	>1,000	>1,000
皮下・5日間	257	260	—	—	—	—
経口・5日間	600	695	—	—	—	—

### (2) 反復投与毒性試験

ラット、静脈内投与、2週目より腹腔内投与

投与 期間	投与量 (mg/kg)	結 果
4週間 n=32 ♂ : 16 ♀ : 16	22、66、200、600	無毒性量 : <22mg/kg 最大耐量 : 200mg/kg 主な変化 : 600mg/kg群で体重増加の抑制、立毛、被毛の光沢消失、睪丸の萎縮。5例が衰弱で死亡。全用量群で赤血球、白血球の減少、胸腺萎縮。200mg/kg以上の群で血小板の減少、リンパ節の萎縮、骨髄の低形成、副腎皮質の肥大。
26週間 n=12 ♂ : 12	8、40、200	無毒性量 : <8mg/kg 最大耐量 : 40mg/kg 主な変化 : 200mg/kg群で体重増加の抑制、立毛、被毛の光沢消失、睪丸の萎縮。3例が死亡。全用量の群で白血球の減少、胸腺萎縮。40mg/kg以上で赤血球、血小板の減少、リンパ節の萎縮、骨髄の低形成、副腎皮質の肥大。

本剤の強制劣化品の安全性試験は「IX. 2. (7) その他の特殊毒性」の項を参照

### (3) 遺伝毒性試験

「IX. 2. (7) その他の特殊毒性」の項を参照

### (4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

胎児器官形成期 (Seg. II)

動物種	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg)	結 果 (mg/kg)
ラット	静脈内 妊娠9日～14日	15、30、60、120	無毒性量：胎児；<15、出生児；30 催奇形性が認められた。
マウス	静脈内 妊娠7日～12日	1.5、3、7.5、10、 15	無毒性量：胎児；<1.5、出生児；1.5 催奇形性が認められた。
	Ara-U、静脈内 妊娠7日～12日	15	無毒性量：胎児；>15

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

本剤の強制劣化品（室温3年間保存品と同程度の劣化）の安全性試験

キロサイド注では問題なかったが、大量投与を行うため、類縁物質（IV. 5. 混入する可能性のある夾雑物）の安全性を検討する必要があると、本剤の強制劣化品と本剤のラット2週間反復静脈内投与毒性試験及び変異原性試験を行った。なお、強制劣化品を使用したのは、類縁物質の合成が困難なためによる。

① 反復投与毒性試験（ラット2週間静脈内投与）

<主な変化>

1日投与量	本剤	本剤の強制劣化品
20mg/kg	胸腺の重量減少・萎縮、脾臓の重量減少・リンパ小節萎縮（♂）、白血球数減少	胸腺の重量減少・萎縮、脾臓の重量減少・リンパ小節萎縮、白血球数減少
200mg/kg	体重増加抑制、摂餌量減少、尿電解質排泄量減少、貧血、血小板数減少、血清CPK上昇、副腎重量の増加、骨髓低形成、リンパ節萎縮、睾丸精祖細胞の散発性壊死	体重増加抑制、摂餌量減少、尿電解質排泄量減少、貧血、血小板数減少、血清CPK上昇、副腎重量の増加、骨髓低形成、リンパ節萎縮、睾丸精祖細胞の散発性壊死

本剤及びその強制劣化品との間で、毒性所見の程度に関し明らかな差はなかった。

② 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験における復帰変異コロニー数の増加及び哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験における染色体の構造異常を有する細胞数の増加が、本剤および本剤の強制劣化品で見られたが、その変化の種類及び程度の差は、本剤と本剤の強制劣化品では見られなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
有効成分：シタラビン 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：キロサイド注 20mg、40mg、60mg、100mg、200mg（日本新薬）  
同 効 薬：エノシタビン

### 7. 国際誕生年月日

1969年10月1日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 キロサイドN注	2000年1月18日	21200AMZ00023000	2000年4月14日	2000年4月17日
販売名変更 キロサイドN注 400mg	2005年11月22日	21700AMX00135000	2006年6月9日	—
キロサイドN注 1g	2009年12月2日	22100AMX02302000	2010年4月23日	2010年4月23日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

#### ① 「効能・効果」及び「用法・用量」の追加（2002年11月11日）

効能・効果

シタラビン大量療法

再発又は難治性の悪性リンパ腫（ただし、他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。）

用法・用量

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 2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、1日1～2回3時間かけて点滴で1日～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2g/m<sup>2</sup>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 「効能・効果」及び「用法・用量」の追加（2019年3月26日）

効能・効果

○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

用法・用量

〈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。

③ 「効能又は効果」及び「用法及び用量」の変更（2023年5月25日）

部：改訂箇所、部：削除箇所

記載整備後	記載整備前
<p>4.効能又は効果</p> <p>○シタラビン大量療法</p> <p><u>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</u></p> <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>・地固め療法</p> <p><u>再発又は難治性の悪性リンパ腫</u></p> <p>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。</p> <p>○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置</p>	<p>4.効能又は効果</p> <p>○シタラビン大量療法</p> <p><del>再発又は難治性の下記疾患</del></p> <p><del>急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）</del></p> <p><del>悪性リンパ腫</del></p> <p>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。</p> <p>○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置</p>
<p>6.用法及び用量</p> <p>〈シタラビン大量療法〉</p> <p>(1) 急性骨髄性白血病</p> <p><u>再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）</u></p> <p>通常、成人には、シタラビンとして1回2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与する。</p> <p>小児に投与する場合には、シタラビンとして1回3g/m<sup>2</sup>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><u>地固め療法</u></p> <p><u>通常、成人には、シタラビンとして1回2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間静脈内投与、又は1回3g/m<sup>2</sup>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。</u></p> <p><u>小児に投与する場合には、シタラビンとして1回1～2g/m<sup>2</sup>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3g/m<sup>2</sup>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。</u></p> <p>省略（変更なし）</p>	<p>6.用法及び用量</p> <p>〈シタラビン大量療法〉</p> <p>(1) 急性骨髄性白血病</p> <p>通常、成人には、シタラビンとして1回2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与する。</p> <p>小児に投与する場合には、シタラビンとして1回3g/m<sup>2</sup>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>省略（変更なし）</p>

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2012年6月29日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10年間（2000年1月18日～2010年1月17日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
キロサイドN注 400mg	4224401A6037	4224401A6037	113301101	620003713
キロサイドN注 1g	4224401A7025	4224401A7025	119720401	621972001

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 宮脇修一ほか：癌と化学療法, 25, 2229 (1998)  
[文献1)の訂正：癌と化学療法, 26(9), 1380 (1999) ]
- 2) Hiddemann, W., *et al.* : Sem.Oncol., 14(2), Suppl. 1.,73 (1987) (PMID:3473685)
- 3) Wells, R.J., *et al.* : J.Clin.Oncol., 3, 998 (1985) (PMID:3860629)
- 4) Gore, M., *et al.* : Cancer Chemother.Pharmacol., 23, 373 (1989) (PMID:2653659)
- 5) Hiddemann, W., *et al.* : Leukemia, 4(9), 637 (1990) (PMID:2395383)
- 6) Velasquez, W.S., *et al.* : Blood, 71(1), 117 (1988) (PMID:3334893)
- 7) Velasquez, W.S., *et al.* : J.Clin.Oncol., 12(6), 1169 (1994) (PMID:8201379)
- 8) Ho, A.D., *et al.* : Cancer, 64, 1388 (1989) (PMID:2776103)
- 9) Bishop, J.F., *et al.* : Blood, 87(5), 1710 (1996) (PMID:8634416)
- 10) Weick, J.K., *et al.* : Blood, 88(8), 2841 (1996) (PMID:8874180)
- 11) Cassileth, P.A., *et al.* : Blood, 79(8), 1924 (1992) (PMID:1562720)
- 12) Mayer, R.J., *et al.* : N.Eng.J.Med., 331, 896 (1994) (PMID:8078551)
- 13) White, J.C., *et al.* : J. Clin. Invest., 79, 380 (1987) (PMID:3805274)
- 14) Chandrasekaran, B., *et al.* : Cancer Chemother. Pharmacol., 29, 455 (1992) (PMID:1568288)
- 15) Yang, J.L., *et al.* : J. Clin. Invest., 75, 141 (1985) (PMID:4038404)
- 16) Chandrasekaran, B., *et al.* : Cancer Res., 49, 3259 (1989) (PMID:2720678)
- 17) Gunji, H., *et al.* : Cancer Res., 51, 741 (1991) (PMID:1985792)
- 18) Gorczyca, W., *et al.* : Cancer Res., 53, 3186 (1993) (PMID:8319228)
- 19) 長幡武光ほか：癌と化学療法, 17(8), Part-1 1437 (1990)
- 20) Momparler, R.L. : Cancer Res., 34, 1775 (1974) (PMID:4526298)
- 21) 日本新薬社内資料：シタラビンの大量療法における血漿中シタラビン濃度の薬動学的解析
- 22) Van Prooijen, H.C., *et al.* : Arch.int.Pharmacodyn., 229, 199 (1977)
- 23) 小野泰道ほか：薬学雑誌, 92,592 (1972)
- 24) DeAngelis, L.M., *et al.* : Cancer Chemother. Pharmacol., 29, 173 (1992) (PMID:1733548)
- 25) Ho, D.H.W., *et al.* : Clin. Pharmacol. Ther., 12, 944 (1971)
- 26) Benedict, W.F., *et al.* : Science, 171, 680 (1971) (PMID:5540308)
- 27) Kouri, R.E., *et al.* : Cancer Res., 35, 2413 (1975) (PMID:1149043)
- 28) 日本新薬社内資料：一般薬理作用（非臨床試験）
- 29) Wiley J.S., *et al.* : J Clin Invest., 69, 479 (1982) (PMID:6948829)
- 30) Furth J.J., *et al.* : Cancer Res., 28, 2061 (1968) (PMID:5754840)
- 31) Kees U.R., *et al.* : Cancer Res., 49, 3015 (1989) (PMID: 720661)
- 32) Capizzi R.L., *et al.* : J Clin Oncol., 1,763 (1983) (PMID:6668493)

### 2. その他の参考文献

#### VII.薬物動態に関する項目

- 1.血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度
  - ・ 上田孝典ほか：Purine and Pyrimidine Metabolism, 15(2), 103(1991)
  - ・ 河村雅明ほか：臨床血液, 27(8), 1468(1986)

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである。(2026年1月時点)

国名	販売名
米国	CYTARABINE
英国	Cytarabine Injection Solution 100mg/ml Cytarabine Injection Solution 20mg/ml

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

D (2026年1月)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし