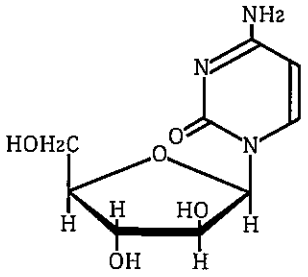
キロサイドＮ注に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
日本新薬株式会社にあります。

日本新薬株式会社

1	販売名	キロサイドN注
2	一般名	—
3	本質・構造式	
4	申請者名	日本新薬株式会社
5	成分・分量	1管20mL中 日局　シタラビン　400mg
6	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。
7	用法・用量	1. 急性骨髄性白血病 通常、成人には、シタラビンとして1回2g／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3g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。 2. 急性リンパ性白血病 通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g／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2g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。 なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態により適宜減量する。
8	備考	包装単位：20mL×10管

目　　次

〔イ〕起原又は発見の経緯及び外国における使用状況……1
1. 起原又は発見の経緯……1
2. 白血病の病態と治療……2
2.1 病態……2
2.2 国内推定患者数……4
2.3 治療……5
3. 我国における開発の経緯……9
3.1 臨床第Ⅱ相試験……9
3.2 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する試験……11
3.3 安定性に関する試験……11
3.4 安全性に関する試験（類縁物質）……11
3.5 承認申請……12
4. 特徴及び有用性……14
4.1 基礎試験における特徴……14
4.2 臨床第Ⅱ相試験における特徴……15
4.3 外国で実施された臨床試験（報告）における特徴……16
5. 外国における使用状況……17
6. 同種同効品との比較……17

〔ロ〕物理的化学的性質並びに規格及び試験方法……55

〔ハ〕安定性試験……75

〔ニ〕安全性試験……81
1. キロサイド注の安全性試験（参考）……81
1.1 急性毒性試験……82
1.2 反復投与毒性試験……82
1.2.1 ラット4週間反復投与毒性試験……82
1.2.2 ラット26週間反復投与毒性試験……84
1.2.3 反復投与毒性試験の考察とまとめ……85
1.3 生殖・発生毒性試験……86
1.3.1 ラットにおける胎児器官形成期投与試験……86

1.3.2 マウスにおける胎児器官形成期投与試験 ……87
1.3.3 マウスにおけるAra-Uの胎児器官形成期投与試験 ……88
1.3.4 生殖・発生毒性試験の考察とまとめ ……88
2. キロサイドN注強制劣化品の安全性試験 ……89
〔総括〕 ……89
2.1 ラット2週間反復投与毒性試験 ……89
2.2 変異原性試験 ……91
2.2.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 ……91
2.2.2 哺乳動物培養細胞を用いる染色体異常試験 ……93
2.3 キロサイドN注強制劣化品の安全性試験の考察とまとめ ……94
3. 幼若動物を用いた安全性試験 ……95

〔ホ〕薬理作用（参考） ……97
〔総括〕 ……97
1. シタラビン大量療法時の薬理作用 ……99
1.1 シタラビンの細胞膜透過 ……99
1.1.1 ヒト白血病細胞におけるシタラビンの膜透過 ……99
1.2 投与間隔の影響 ……103
1.2.1 抗腫瘍効果に及ぼす投与間隔の影響 ……103
1.2.2 安全性に及ぼす投与間隔の影響 ……104
1.3 薬剤耐性 ……105
2. シタラビン大量投与時の殺細胞作用増強効果 ……106
2.1 Ara-Uによるシタラビン大量投与時の殺細胞作用増強効果 ……106
2.1.1 Ara-UのS期細胞の用量依存的蓄積効果及び殺細胞作用増強効果 ……106
2.1.2 Ara-Uによる細胞内シタラビン蓄積量及び酵素活性の増加 ……108
2.1.3 抗腫瘍効果増強 ……109
2.2 シタラビン大量投与時に生成されたAra-CDPコリンによる膜障害に起因する急速な細胞融解効果 ……110
2.3 アポトーシス誘導作用 ……110
2.3.1 アポトーシス誘導による細胞致死作用 ……111
2.3.2 アポトーシス誘導と細胞周期特異性 ……112
3. シタラビンの薬理作用 ……114
3.1 シタラビンの作用機構 ……114
3.1.1 DNA合成阻害作用の機構 ……114
3.1.2 DNA合成阻害作用 ……114
3.2 シタラビンの抗腫瘍効果 ……115
3.2.1 マウス移植マウス白血病に対するシタラビンの効果 ……115
3.2.2 培養白血病細胞に対する効果 ……115
4. シタラビン大量療法の薬理作用に関するまとめ ……117

〔ヘ〕吸収、分布、代謝、排泄（参考） ……119
〔総括〕 ……119
1. シタラビン大量療法時の薬物動態 ……121

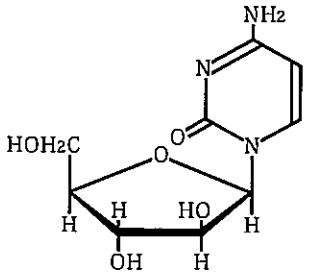
1.1 ヒトにおけるシタラビン持続静脈内投与後の血中薬物動態……121
1.2 薬物動態に関する日本人と欧米人の差……124
1.2.1 Plunkettらの報告との比較……126
1.2.2 Damonらの報告との比較……127
1.2.3 Breithauptらの報告との比較……128
2. 活性代謝物Ara-CTPの薬物動態……129
2.1 Ara-CTP濃度と臨床有効性の相関……129
2.2 シタラビンの投与量と細胞内Ara-CTP濃度……129
3. 大量療法の投与時間、投与間隔について……130
3.1 持続静脈内投与時間と血漿中濃度推移……130
3.2 投与時間及び投与間隔について……131
4. 中枢神経系への移行性……132
4.1 脳脊髄液への移行性……132
5. 小児での体内動態……134
5.1 血漿中シタラビン濃度……135
5.2 活性代謝物Ara-CTPの白血病細胞内濃度……137

〔ト〕臨床試験成績……139
〔総括〕……139
1. 臨床第Ⅱ相試験……141
1.1 臨床第Ⅱ相試験から実施した経緯……141
1.2 試験方法……141
1.2.1 用法・用量設定……141
1.2.2 試験デザイン……142
1.2.3 最終及び中間目標症例数設定……142
1.2.4 中間評価及び試験終了……142
1.2.5 評価基準……143
1.2.6 治験実施中の変更点……143

1.3 試験成績……153
1.3.1 症例の内訳及び患者背景……153
1.3.2 有効性……160
1.3.3 診断名別抗腫瘍効果の詳細……162
1.3.4 安全性……165
1.4 国内外の成績との比較……185
1.5 結論……185
1.6 治験薬の継続投与（地固め療法）……186
1.7 各症例の転帰……187
2. 国内におけるシタラビン大量療法の成績（参考）……189
2.1 治療抵抗性急性白血病に対するシタラビン大量療法（多施設共同研究）……189
2.2 国内における試験成績（まとめ）……191
3. 外国におけるシタラビン大量療法の成績（参考）……199

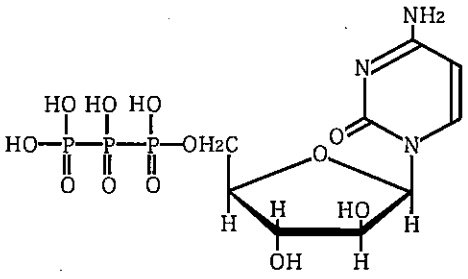
3.1 シタラビン大量療法による再発・難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）……199
3.2 シタラビン大量療法による予後の改善……204
3.2.1 AML……204
3.2.2 ALL……218
3.3 中枢神経系毒性……227
4. 小児に対するシタラビン大量療法の治療成績（参考）……229
4.1 AML……232
4.2 ALL……238
5. 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠……244
5.1 効能・効果及びその設定根拠……244
5.2 用法・用量及びその設定根拠……247
6. 使用上の注意（案）及びその設定根拠……252

シタラビン

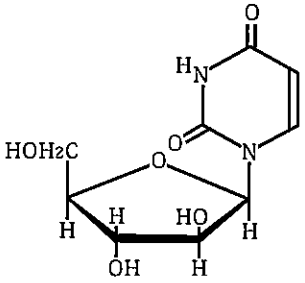


一般名（局方名）：Cytarabine
化学名：4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-pyrimidinone
開発記号：NS－075
慣用名：Cytosine arabinoside、Ara-C

代謝物



4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-pyrimidinone-5'-triphosphate
〔イ〕、〔ホ〕、〔ヘ〕、〔ト〕の項：Ara-CTP



1-β-D-arabinofuranosyl-2,4(2*H*)-pyrimidindione
〔ロ〕、〔ハ〕、〔ニ〕の項：類縁物質Ⅲ（ウラシル β-D-アラビノフラノシド）
〔イ〕、〔ニ〕、〔ホ〕、〔ヘ〕の項：Ara-U

4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-pyrimidinone-5'-diphosphate
〔イ〕、〔ホ〕の項：Ara-CDP

1-β-D-arabinofuranosyl-2,4(2*H*)-pyrimidindione-5'-monophosphate
〔ホ〕の項：Ara-UMP

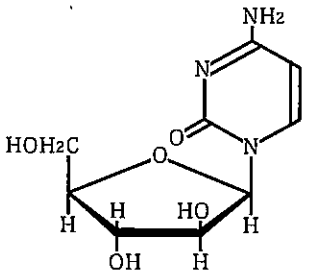
4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-pyrimidinone-5'-monophosphate
〔イ〕、〔ホ〕の項：Ara-CMP

1-β-D-arabinofuranosyl-2,4(2*H*)-pyrimidindione-5'-triphosphate
〔ホ〕の項：Ara-UTP

〔イ〕起原又は発見の経緯及び外国における使用状況

1. 起原又は発見の経緯

シタラビンは図イー1に示す化学構造式を有し、1959年にアメリカでWalwickら[1]により合成されたピリミジンヌクレオシド系の抗腫瘍剤である。1961年以来、基礎・臨床研究が諸研究機関で実施され、DNAの合成阻害に基づく抗白血病効果が確認された。1969年アメリカでUpjohn社から販売名「Cytosar-U」で上市された後、ドイツ、イギリス等、各国で上市され、我国でも日本新薬（株）が1971年3月2日、販売名「キロサイド注」で、急性白血病を効能・効果とする製造承認を取得した。その後、1973年4月24日には消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等、1984年2月15日には膀胱腫瘍に対する効能・効果を追加する一部変更承認を得ている。



$C_9H_{13}N_3O_5$：243.22

図イー1　シタラビンの化学構造式

本剤の作用機序としては、生体内のデオキシシチジンキナーゼによってリン酸化された活性代謝物Ara-CTPがDNAポリメラーゼを阻害することでDNA合成を抑制するとともに、増殖細胞のDNAに組み込まれて細胞分裂を阻害すると考えられている。

現在、急性白血病患者に対する標準的治療法としてはシタラビン（100～200mg／m^2）とアントラサイクリン系薬剤等を組合せた多剤併用療法が主流である。しかし、この治療法を行っても、白血病細胞が残存するため寛解後も再発を繰り返し、白血病細胞が通常用量の各種薬剤に対して抵抗性を示すようになり、死亡する例も多い。即ち、急性白血病患者では10^{12}個レベルの白血病細胞が存在しているが、寛解時でも10^9個レベル以下の白血病細胞が残存しており、また、この白血病細胞はheterogeneityを有し、性質を異にする細胞集団からなっているため薬剤感受性も異なっている。さらに、分裂を繰り返す毎に変異によって薬剤抵抗性を獲得した白血病細胞が増加するため、耐性が生じるものと考えられている。

1979年Rudnickら[2]は、この耐性を克服する目的でシタラビンの大量療法（1～7.5g／m^2）を開始した。その後、本療法の作用機序について種々検討されており、

①薬剤抵抗性を獲得し、ヌクレオシド細胞膜透過能が低下している細胞でも、大量療法で細胞外のシタラビン濃度を高めることにより、有効量の細胞内Ara-CTP濃度が得られる〈p.99～102〉。

②間欠的投与法（12時間毎）により、休止期（G_0期）の白血病細胞をDNA合成期（S期）に導入するため、S期細胞の割合が高まり抗腫瘍効果を高める〈p.103～105〉。

③シタラビン大量投与時に生成するAra-Uが生成物の競合阻害を介しシタラビン不活性化を抑制することにより、シタラビンの殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強させる〈p.106～110〉。

と考えられている。

外国では、シタラビンの大量療法とその併用療法が、治療抵抗性となった再発・難治性急性白血病患者の再寛解導入に対し表イ－１のような治療成績をあげており〈p.199～203〉、通常用量（100～200mg／m²）のシタラビンを含む多剤併用療法の成績（再発・難治性急性骨髄性白血病 17～50％〈p.7 表イ－6〉及び再発・難治性急性リンパ性白血病 0～58％〈p.7 表イ－7〉）を上回る可能性が示唆されている。また、初回治療例の寛解導入療法、地固め療法、中枢神経系白血病の予防及び治療にも用いられている〈p.204～226〉。

表イ－１　外国における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法の完全寛解（CR）率

	単独療法	併用療法
急性骨髄性白血病	0～86％	42～63％
急性リンパ性白血病	27～38％	32～77％

シタラビン 2～4.5g／m^2 × 4～16回投与

現在、シタラビンの大量療法はドイツ、フランス、アメリカ等、欧米を中心とする諸外国では一般的治療法として確立している。

日本新薬（株）では、外国で広く使用されているシタラビンの大量療法の現状、薬剤抵抗性の打開の可能性を考慮し、我国においても本療法は白血病治療にとって意義ある治療法の選択肢となり得ると判断し、本療法の開発に着手することとした。

なお、本療法は1996年に希少疾病用医薬品の指定を受け、開発を進めている。

2. 白血病の病態と治療

2.1 病態

白血病は骨髄中において造血細胞が腫瘍化した疾患であり、骨髄が白血病細胞（芽球）により占拠され、正常造血機能が抑制されることにより、赤血球減少による貧血症状、白血球（好中球）減少による感染症状、血小板減少による出血症状が現れ、進行すると白血病細胞の他臓器浸潤による症状（脾臓、肝臓、リンパ節の腫大）がみられるようになる。その成因と発症機序は未だ十分に解明されておらず、病因が明らかなものは少ない。白血病細胞の増殖速度により急性白血病と慢性白血病に分けられ、急性白血病は造血細胞が各種未分化段階で分化能が停止した状態で腫瘍化するが、慢性白血病は腫瘍細胞が分化能を保っている。

急性白血病は急性骨髄性白血病（AML）と急性リンパ性白血病（ALL）に大別され、発現頻度は約4：1である。急性白血病の分類法であるFrench American British（FAB）分類は、急性白血病を血球系統と分化（成熟）の程度を形態的に判断して分類するもので、染色体所見との相関もよく、簡便な世界共通の分類法として広く普及している。表イ－２に急性白血病のFAB分類と染色体異常を示す。

染色体異常については、特にフィラデルフィア（Ph）染色体であるt（9；22）転座は第9染色体長腕の*ABL*遺伝子と第22染色体長腕の*BCR*遺伝子との相互転座により*BCR／ABL*キメラ遺伝子が形成され、非常に高いチロシンキナーゼ活性を有するキメラ蛋白を産生し、その結果、腫瘍細胞の増殖を促進し治療に対して難反応性となる[3)]。本染色体異常は慢性骨髄性白血病に特異的な染色体異常であるが、AMLやALLにも認められ、予後不良因子とされている。

AMLについては、増殖芽球の形態により、臨床像、治療反応性及び予後に差異がみられ、一般にFAB分類のM6、M7が予後不良である。Japan Adult Leukemia Study Group（JALSG）の研究におけるAMLのFAB分類の分布は、表イー3のようにM1～M4が大部分を占め、M2が最も多い[4]。

ALLについてはL1は小児に多く、L2は成人に多い。L3は小児、成人ともに少ない。成人ALLは、小児ALLとは著しく異なり、再発率が高く予後不良の難治性疾患である。

表イー2　急性白血病のFAB分類と染色体異常

型		特徴的所見	染色体異常[a]
急性骨髄性白血病		光顕 MPO陽性芽球≧3％（但し、M0、M7の場合を除く） 分化の方向と成熟度により分類	
M0	未分化骨髄芽球	光顕 MPO陽性芽球＜3％ 電顕 MPO陽性芽球≧3％ あるいは骨髄系抗原（CD13、CD33）陽性芽球≧3％ 芽球はリンパ系抗原陰性	
M1	分化傾向の乏しい骨髄芽球	骨髄芽球≧90％ 前骨髄球以降あるいは単球系に分化した細胞＜10％（非赤芽球成分中）	t（9；22）（q34；q11）
M2	分化傾向のある骨髄芽球	30％≦骨髄芽球＜90％ 前骨髄球以降に分化した細胞≧10％（非赤芽球成分中） 単球系細胞＜20％（非赤芽球成分中）	t（8；21）（q22；q22） t（7；11）（p15；p15） t（6；9）（p23；q34）
M3	前骨髄球様異常細胞	急性前骨髄球性白血病（APL） 顆粒が目立ち、Auer小体の束をもつ細胞がみられることもある 光顕では顆粒が少なく、電顕ではっきり認められるものをvariant formという 播種性血管内凝固症候群を高頻度に合併	t（15；17）（q22；q11-q21）
M4	顆粒球系と単球系の芽球が混在	急性骨髄単球性白血病（AMMoL） 前骨髄球以降に分化した細胞≧20％（非赤芽球成分中） 単球系細胞≧20％（非赤芽球成分中）あるいは末梢血単球≧5000／mm^3 単球系細胞は非特異的エステラーゼ陽性 好酸球増加（≧5％）を伴うものがある（M4Eo）	t（9；11）（p21-p22；q23） inv（16）（p13q22）
M5		単球系細胞≧80％	
M5a	未分化型（単芽球性）	前単球以降に分化した細胞＜10％ 光顕 MPO陰性のことが多く、非特異的エステラーゼ染色が重要	t（9；11）（p21-p22；q23）
M5b	分化型（単球性）	前単球と単球への分化傾向を認める	
M6	赤白血病	赤芽球≧50％、骨髄芽球≧30％（非赤芽球成分中） 赤芽球に形態異常があり、PAS染色で異常陽性所見を認めることがある 赤芽球はglycophorinA陽性	
M7	巨核芽球性白血病	巨核芽球≧30％ 血小板ペルオキシダーゼ陽性（電顕）、CD41陽性、MPO陰性 骨髄線維症を合併することが多い	inv（3）（q21q26） t（3；3）（q21；q26）
急性リンパ性白血病		光顕 MPO陽性芽球＜3％ 白血病細胞の形態学的特徴により分類	
L1	小型リンパ芽球	比較的小型で均一な傾向 核は円形で核小体も目立たない 核胞体比が大きい	t（9；22）（q34；q11） del（6）（q14-q27） t（4；11）（q21；q23）
L2	大型リンパ芽球	大型で不均一な傾向 核型は不整で核小体が明瞭 核胞体比が小さい	del（6）（q14-q27） t（4；11）（q21；q23）
L3	Burkitt型リンパ芽球	大型のリンパ芽球でB細胞性 細胞質は好塩基性で空胞を多数もつ 核は円形又は楕円形で明瞭な核小体をもつ	t（4；11）（q21；q23） t（8；14）（q24；q32）

a）アンダーラインは高頻度にみられるもの

〔染色体異常を表記する記号〕

t 転座、inv 逆位、del 欠失、q 長腕、p 短腕、－ 染色体又は染色体腕の減少又は欠失、；構造異常に関与する2個以上の染色体を区別する、（）構造異常を有する染色体を示す

表イー3　JALSGの研究によるFAB分類の分布

症例数	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
230	0（0％）	42（18.3％）	80（34.8％）	42（18.3％）	47（20.4％）	12（5.2％）	6（2.6％）	1（0.4％）

2.2 国内推定患者数

我国では全国民を対象とした癌登録はないので、日本全体の白血病の発症を正確に把握する方法はないが、いくつかの文献をもとに、白血病の発生についての動向をある程度推定することは可能である。

平成5年（1993年）厚生省患者調査における白血病総患者数は17000人（うち15歳未満3000人）[5]である。これに、厚生省がん研究助成金「白血病の治療体系確立に関する総合的研究」班（19施設）において1971～1985年の15年間に診断された成人（15歳以上）白血病症例3526例の病型分布（AML：55％、ALL：15％）[6]、並びに厚生省がん研究助成金「難治性小児がん特に難治性白血病及び類縁疾患の病態の解明と診断・治療法の開発」及び「小児の難治性白血病及び二次性白血病の研究」において1986～1994年の8年間に診断された18歳未満の小児白血病症例2930例の病型分布（AML：25％、ALL：70％）[7]の比率を乗じて算出した患者数を表イー4に示す。合計ではAML：8000人（うち15歳未満500人）、ALL：4000人（同2000人）となるが（500人未満切捨て）、成人に限定するとAML（7500人）：ALL（2000人）≒4：1である。

表イー4　国内推定患者数

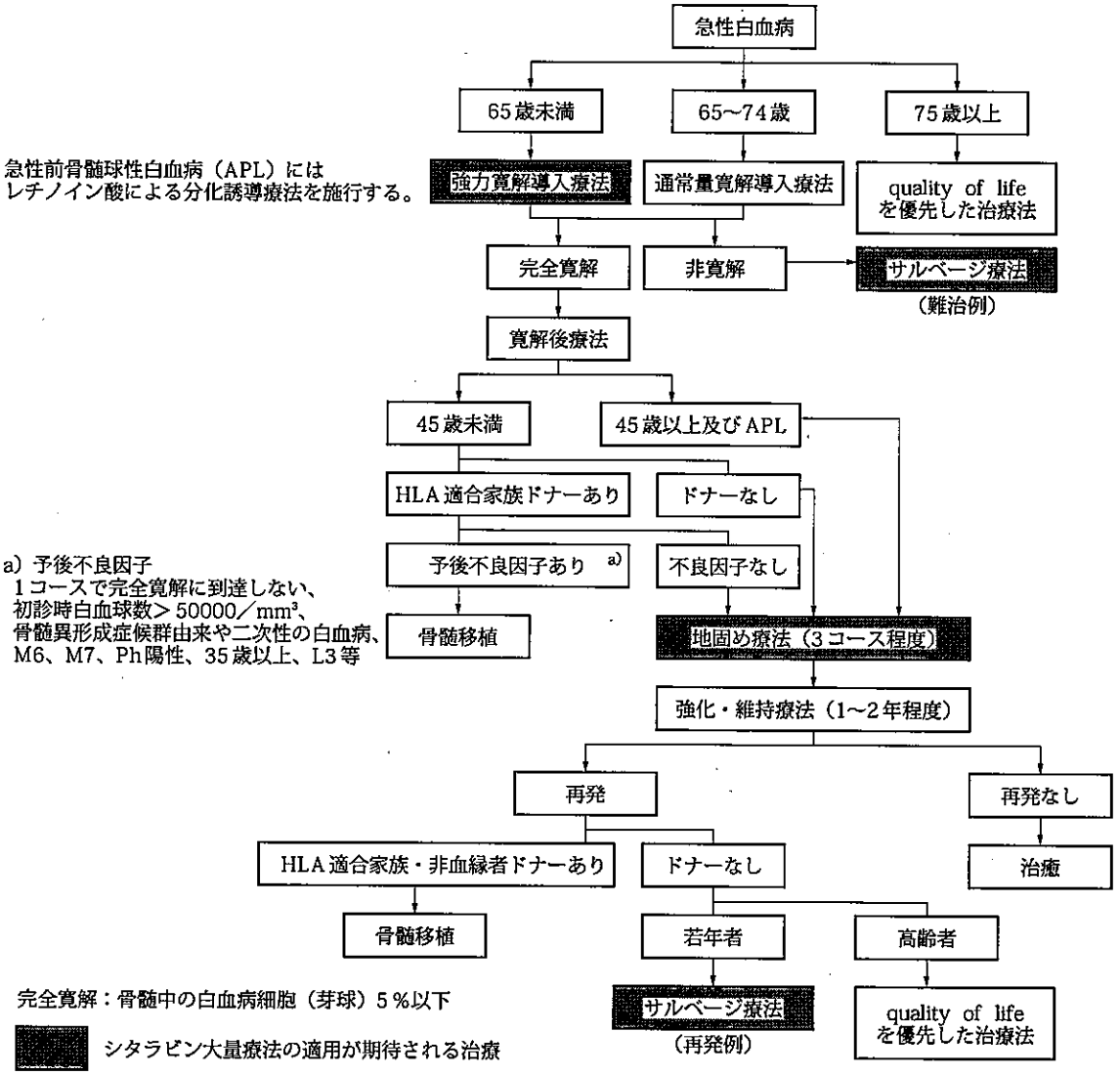
		AML	ALL	厚生省患者調査白血病総患者数
成人	「白血病の治療体系確立に関する総合的研究」における病型分布	55％	15％	14000人
	厚生省患者調査における白血病総患者数に上記の比率を乗じて算出した患者数（500人未満切捨て）	7500人	2000人	
小児	「難治性小児がん特に難治性白血病及び類縁疾患の病態の解明と診断・治療法の開発」及び「小児の難治性白血病及び二次性白血病の研究」における病型分布	25％	70％	3000人
	厚生省患者調査における白血病総患者数に上記の比率を乗じて算出した患者数（500人未満切捨て）	500人	2000人	
計		8000人	4000人	17000人

2.3 治療

図イ－２に急性白血病の一般的な治療指針をフローチャートで示す[8]。

白血病は薬物療法の進歩や骨髄移植の導入等により、治癒可能な疾患となり、医療現場においては、常に治癒を目指した治療が実施されている。しかしながら、白血病細胞を根絶しない限り白血病の治癒は得られないため、白血病細胞を徹底的に叩くための強力な治療法が必要である。

急性白血病において治癒を得るためには完全寛解（CR）に導入することが必要条件である。CRになっても患者体内には10^9個レベル以下の白血病細胞が残存しており、治療しなければ早晩再発することが予測されるため、治癒を得るためには寛解後の治療が必須となる。寛解後療法には、寛解導入療法と同程度の強さの治療をする地固め療法と、退院後外来通院中に行う維持・強化療法がある。骨髄移植は最強力の寛解後療法と位置づけることができるが、移植片対宿主病（GVHD）等の問題点がある。



図イ－２　急性白血病治療のフローチャート

初回治療により高率のCR率が得られるにもかかわらず、必ずしも治癒につながらない原因として、薬剤耐性の問題がある。即ち、CR後に残存している白血病細胞は既に使用した薬剤に対し耐性を獲得しているため、再発例に対する治療及び寛解後療法においては反応性が低下する。CR率及び治癒率の一層の向上のためには薬剤耐性の克服が重要課題である。

最近の急性白血病の治療は強力となり、非交差耐性薬剤による多剤併用交代療法が行われ、我国ではJALSGによる初回寛解導入療法において表イー5のような治療成績を上げている。

表イー5　JALSGによる成人急性白血病の初回治療成績

疾患名	プロトコール		例数	CR率（%）	文献No.
AML	AML 89	シタラビン（通常用量）＋ダウノルビシン＋6-メルカプトプリン＋プレドニゾロン エノシタビン＋ダウノルビシン＋6-メルカプトプリン＋プレドニゾロン	159 167	82 72	①
ALL	ALL 87	ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン＋シクロホスファミド＋L-アスパラギナーゼ	117	81	②

① Kobayashi, T., et al.: J. Clin. Oncol., **14**: 204－213, 1996.
② Tomonaga, M., et al.: Haematologica., **76**: 68, 1991.

我国の寛解導入療法においては、target pointを設け、これに到達するまで薬剤量を追加したり、治療期間を延長したりするresponse-oriented個別化療法が広く採用されている。これに対して欧米では、通常、あらかじめ投与量・投与日数が固定されたいわゆるセット療法が行われている[9]。

国際的レベルの成人AMLの多施設共同研究のCR率は60～68％のところにあり、JALSGのAMLにおける成績は、世界の多施設共同研究による治療成績と比較して優れており、日本の白血病治療水準の高いことを物語っている。また、JALSG-AML 87プロトコールにおける60歳以下の寛解例の4年予想寛解持続率（RFS）は41％、無病生存率（DFS）は35％であり、世界の成人AMLの共同研究と比較しても遜色のない成績を示している。現在、成人AMLの治療において最も重要な課題は、80％近いCR率をいかに高率の長期生存と結び付けるかという点にあり、そのために寛解到達直後に強力な地固め療法を施行するか、ないしは寛解導入療法を更に強力なものとするか等が検討されつつある[9]。

一方、成人ALLについては、多剤併用療法において80％程度のCR率が得られるものの、そのほとんどは再発し、寛解例の長期生存率は20～35％にすぎない。JALSG-ALL 87プロトコールにおいても、寛解例の3年DFSは約25％であり、決して満足すべき結果ではない。従って、成人ALLは国際的にも、寛解導入療法も含め、未だ標準的治療法もないといっても過言でなく、高率の長期生存率を目指して治療法の改善が試みられているところであり、より強力な治療がより高率の治癒につながるものと思われる[9]。

シタラビン大量療法は寛解導入療法又は地固め療法において、より深い寛解を持続し、再発率を低下させる可能性がある。

このように、初回寛解導入療法、地固め療法において、より強力な治療法が望まれる一方、初回治療が強力となり、多くの薬剤を使えば使う程、抗癌剤に対し耐性を示す再発・難治性急性白血病に対する治療が大きな問題となっている。再発・難治性急性白血病に対する標準的治療法はなく、耐性薬剤と交差耐性のない薬剤の組合せによる治療で一定の成果をあげてはいるものの、表イー6、7に示すように初回治療と比較してCR率は低い。初回治療において既に多くの薬剤が投与されていることが多いため、再発・難治性急性白血病に対し有効な薬剤は少ない。有効な薬剤であればある程、初回の化学療法に組み

込まれるため、再発・難治性急性白血病の治療に使用可能な薬剤は常に限られる。

シタラビン大量療法は、これら再発・難治性急性白血病の再寛解導入に外国で広く用いられ、単独療法でAML：0～86％、ALL：27～38％、併用療法でAML：42～63％、ALL：32～77％のCR率をあげている〈p.199～203〉。

表イー6　再発・難治性成人AMLの治療成績

治療法	例数	CR率（%）	文献No.
ミトキサントロン＋エトポシド	21	29	①
ミトキサントロン＋エトポシド	26	35	②
シクロホスファミド（大量）＋エトポシド	40	42	③
エトポシド＋6-チオグアニン＋イダルビシン	16	25	④
カルボプラチン	36	17	⑤
シタラビン（通常用量）＋イダルビシン	34	24	⑥
シタラビン（通常用量）＋ダウノルビシン＋6-メルカプトプリン＋プレドニゾロン	31	29	⑦
シタラビン（通常用量）＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン、シタラビン（通常用量）＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン、シタラビン（通常用量）＋アムサクリン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン　等	62	40	⑧
シタラビン（通常用量）＋ダウノルビシン＋6-チオグアニン　6ヵ月以内初回再発 2回目再発	38 14	28 28	⑨
シタラビン（通常用量）＋ミトキサントロン	20	50	⑩

①Ho, A. D., et al.：Onkologie, **9**：148－150, 1986.
②Ho, A. D., et al.：Cancer Treat. Rep., **70**：1025－1027, 1986.
③Brown, R. A., et al.：Blood, **76**：473－479, 1990.
④Ruutu, T., et al.：Hematol. Oncol., **9**：87－92, 1991.
⑤Vogler, W. R., et al.：Leukemia, **6**：1072－1075, 1992.
⑥Berman, E., et al.：Cancer Res., **49**：477－481, 1989.
⑦大島年照：日内会誌, **78**：24－30, 1989.
⑧Keating, M. J., et al.：J. Clin. Oncol., **7**：1071－1080, 1989.
⑨Hiddemann, W., et al.：Leukemia, **4**：184－188, 1990.
⑩Liso, V., et al.：Acta. Heamatol., **87**：54－57, 1992.

表イー7　再発・難治性成人ALLの治療成績

治療法	例数	CR率（%）	文献No.
ミトキサントロン（大量）	6	33	①
L-アスパラギナーゼ＋ミトキサントロン	12	33	②
ドキソルビシン＋エトポシド＋プレドニゾロン	10	50	③
L-アスパラギナーゼ＋ミトキサントロン L-アスパラギナーゼ＋ミトキサントロン＋イホスファミド	26 11	58 55	④
テニポシド＋イホスファミド	38	21	⑤
ビンクリスチン＋デキサメタゾン＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン	64	39	⑥
シタラビン（通常用量）＋イダルビシン	10	0	⑦

①Peterson, B. A., et al.：Med. Pediatr. Oncol., **5**：79－84, 1978.
②Lobel, J. S., et al.：Cancer, **43**：1089－1094, 1979.
③Elias, L., et al.：Cancer Treat. Rep., **63**：1413－1415, 1979.
④Yap, B. S., et al.：Cancer Treat. Rep., **65**（S1）：83－87, 1981.
⑤Ryan, D. H., et al.：Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., **6**：143, 1987.
⑥Kantarjian, H. M., et al.：Cancer, **64**：16－22, 1989.
⑦Vogler, W. R., et al.：Leukemia, **6**：1072－1075, 1992.

外国におけるシタラビン大量療法の承認用法・用量は「シタラビン2～3g／m²を12時間毎に1～3時間かけて2～6日間静注する」となっており、単独よりもミトキサントロン、イダルビシン、ダウノルビシン等を加えた治療レジメンがよく用いられる。ALLについてはこれに加えてビンクリスチン、プレドニゾロン、L-アスパラギナーゼ等との併用が試みられている。前述したように、欧米を中心とする諸外国では一般的治療法として、再発・難治性急性白血病に対するサルベージ療法だけでなく、初回寛解導入療法、寛解後療法（地固め療法）、中枢神経系白血病の予防及び治療に用いられている〈p.204～226〉。

我国ではシタラビン大量療法は再発・難治性急性白血病に対するサルベージ療法として研究的に実施されている。投与量は0.5～3g／m²を1～12回投与と様々であり、併用薬剤については外国とほぼ同様である〈p.189～198〉。

シタラビン大量療法について外国と日本における相違は基本的にないといってよいと考えられ、我国においても再発・難治性急性白血病に対するサルベージ療法だけでなく、初回寛解導入療法、寛解後療法（地固め療法）として、治癒を目指した白血病治療の意義ある治療法の選択肢として期待されている（図イ－2参照）。

3. 我国における開発の経緯

我国においても1983年頃から再発・難治性急性白血病に対してシタラビン大量療法が多くの医療機関で研究的に実施されてきた〈p.189～198〉。1983～1984年にはHigh Dose Ara-C研究会が組織され、30例の治療抵抗性の急性白血病患者を対象にシタラビン大量療法の有効性について検討が行われた。シタラビン3g／m^2を1日2回6日間投与した症例のCR率は44.4％（8／18例）であった〈p.189～191〉。

日本新薬（株）ではNS－075の開発記号で1995年から我国でのシタラビン大量療法の臨床開発を進めてきた。日本人におけるシタラビン大量療法時の薬物動態は既に検討されており、薬物動態に関して欧米人との差は少ないことが確認されていた〈p.121～128〉。外国では本療法は既に一般的治療法として確立しており、外国人に対する有効性及び安全性の情報が得られていた〈p.199～228〉。また、我国においても本療法の研究が行われ〈p.189～198〉、これらの成績から日本人に対する本療法の有効性や安全性について推測が可能であった。以上のことを考慮し、日本新薬（株）での本療法の開発は臨床第Ⅱ相試験から開始することとした。本療法の開発にあたり、1995年11月、外国における効能・効果を参考に予定される効能・効果を「再発・難治性急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）」として希少疾病用医薬品指定申請を行い、1996年4月に指定された。

3.1 臨床第Ⅱ相試験

成人の再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法の臨床試験を実施するにあたり、治験総括医師を中心とする幹事会・判定委員会

を発足させ、臨床試験を計画・実施した。1996年4月より、同幹事会を中心とするJALSGに参加の施設及びその他の専門施設による研究会を組織し、再発・難治性急性白血病患者を対象に臨床第Ⅱ相試験（オープン試験、症例数：46例〔急性骨髄性白血病（AML）：36例、急性リンパ性白血病（ALL）：10例〕、施設数：43施設、試験期間：1996年4月～1997年10月）を実施した。

実施にあたり、対象疾患を下記①～③の理由に基づき、「再発及び難治性急性白血病（AML又はALL）」とした。なお、難治性の定義については、治験実施計画書（案）検討会（幹事会・判定委員会）において、標準的な寛解導入療法2コースによる完全寛解不能症例と取り決めた。

①「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成3年2月4日薬新薬第9号）」（抜粋）悪性リンパ腫、白血病、乳癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌等では、一定の効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法や、更に場合により第二選択の併用療法も存在するので、初回治療例を対象として治験を行うのは困難な場合が多い。従って、この場合は適当な時期の再発例又は不応例を対象として治験を行う。

②外国において承認されている効能・効果

ド イ ツ：不応性急性非リンパ芽球性白血病、不応性急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化
以下のようなハイリスク白血病
－化学療法及び／又は放射線療法後の二次的悪性疾患としての急性白血病
－前白血病状態の転換
不応性非ホジキンリンパ腫

フランス：主に成人及び小児の急性骨髄芽球性白血病、寛解導入療法及び維持療法では従来用量、いわゆる難治性又は再発の場合は高用量
－急性リンパ芽球性白血病、特に再発の場合
－続発性白血病、高用量が最も多く使用される

③治験実施計画書（案）検討会にて、慢性骨髄性白血病の急性転化については、患者数が極端に少ないこと、また、抗腫瘍剤に対する反応性が非常に悪く、患者の状態も悪いことから、対象疾患から除外することとした。

また、用法・用量は日本人と欧米人との間の体内動態の類似性、国内外におけるシタラビン大量療法の成績を参考に、安全性をより重視した。即ち、外国の承認用法・用量から最も血漿中濃度の低くなる条件の「2g／m^2を3時間かけて12時間毎に12回投与する。」とした。高齢者では中枢神経系毒性の発現頻度がより高くなる〈p.227～228〉ことから、60歳以上の患者に対しては減量投与（1.5g／m^2まで）も可能とした。

本試験におけるCR率はAML 53.3％（16／30例）、ALL 22.2％（2／9例）であった。血液毒性以外の主な副作用は、発熱、全身倦怠感、結膜炎及び消化管障害であった。これらの成績を既に検討されている国内外の有効性及び安全性の成績と比較したところ、有効性は同程度で副作用の種類及び発現頻度は類似しており、本剤「2g／m^2を3時間かけて12時間毎に12回投与」での成人の再発・難治性急性白血病に対する有効性及び安全性が示唆された。

シタラビン大量療法用の製剤については、開発当初、既承認製剤「キロサイド注」に大量療法の用法を追加する申請形態を考えていた。

使用上の注意（案）にも記載のとおりシタラビン大量療法は高度の危険性を伴う療法であり、実施する医療機関には対応可能な設備と十分な経験を有する医師が要求され、また安全性等に関する十分な情報を迅速かつ正確に伝えていく必要がある。既承認製剤「キロサイド注」（通常用量）に大量療法の用法を追加する形態では、大量療法の実施医療機関の把握が困難になる等、安全性確保の点で支障があるものと考えられた。

従って、シタラビン大量療法用の製剤としては、既承認製剤「キロサイド注」（通常用量）とは別品目の製剤が望ましいと考え、「キロサイド注」（シタラビン2％ 1、2、3、5、10mL（20、40、60、100、200mg）アンプル）と同一処方（同濃度）で容量のみ異なる「キロサイドN注」（シタラビン2％20mL（400mg）アンプル）を申請することにした。

このため、新たに〔ロ〕物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料、〔ハ〕安定性に関する資料が必要となり、臨床第Ⅱ相試験の終了後ではあったが、これらの試験を開始した。

また、規格及び試験方法の検討中、類縁物質の存在が確認され、類縁物質の安全性試験についても臨床第Ⅱ相試験の終了後、開始された。

3.2 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する試験

キロサイドN注はキロサイド注と同一処方で容量のみ異なる製品であるため、キロサイド注の規格及び試験方法と同じもので差し支えない。

キロサイド注（既承認製剤）については、規格及び試験方法欄の一部変更承認申請をすべく、1996年3月より規格及び試験方法の見直し検討を実施している。

キロサイドN注ではこの見直した規格及び試験方法を新たに設定することとし、1998年8月よりキロサイド注の規格及び試験方法の見直し検討を引き継ぐ形で試験を実施した。

3.3 安定性に関する試験

キロサイドN注はキロサイド注と同一処方で容量のみ異なる製品であるため、キロサイド注（10mL製剤）との相対比較試験を1998年11月より実施した。

その結果、キロサイドN注はキロサイド注と同程度の安定性を有していることが確認された。

3.4 安全性に関する試験（類縁物質）

キロサイド注の規格及び試験方法の見直し検討の段階において、純度試験の項を新たに設定するにあたり、類縁物質の存在が明らかにされた。

類縁物質の合成は容易でなかったため、類縁物質を規格値付近まで強制的に劣化させたキロサイドN注を用い、劣化前のキロサイドN注と比較する方法で、1999年2月よりラット2週間反復投与毒性試験、3月より変異原性試験を実施した。

その結果、劣化前のキロサイドN注とその強制劣化品との間で差は認められず、キロサイドN注は通常保管条件下で劣化しても、その安全性に悪影響を及ぼすことはないと考えられた。

3.5 承認申請

臨床第Ⅱ相試験成績、国内外で実施されたシタラビン大量療法の治療成績を総合的に検討した結果、シタラビン大量療法の急性白血病に対する有効性及び安全性が示唆された。

また、急性白血病治療におけるシタラビン大量療法の現状として、外国では再発・難治性急性白血病に対する寛解導入療法（サルベージ療法）だけでなく、寛解後療法（地固め療法）に広く用いられていることを考慮し、シタラビン大量療法用製剤（販売名：キロサイドN注）を、以下の効能・効果及び用法・用量で、製造承認申請を行うこととした。

効能・効果及び用法・用量欄

効能・効果

急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）における下記療法

・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）

・地固め療法

ただし、急性リンパ性白血病については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。

用法・用量

1. 急性骨髄性白血病

通常、成人には、シタラビンとして1回2g／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3g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

2. 急性リンパ性白血病

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g／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2g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態により適宜減量する。

なお、希少疾病用医薬品指定時の「予定された効能・効果」は『再発・難治性急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）』であり、本承認申請の効能・効果と表現が異なっている。これは希少疾病用医薬品指定申請時には、寛解導入療法、地固め療法等の療法に拘らず、『再発・難治性急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）』の治療の一環として、本療法を希少疾病用医薬品として指定申請し

たためである。しかし、医薬品の製造承認申請の際の効能・効果としては、より厳密に表現する方が望ましいため、本療法の適応を考慮して上記効能・効果のとおり具体的な療法を規定した。

このうち『地固め療法』については、薬剤による寛解導入後に行われる療法であり、薬剤に対する耐性を獲得している場合が多く[10]、本療法の適応範囲と考えられる。また、寛解導入時に薬剤に対する反応性も確認されているため、地固め療法における反応性も類推でき、効果及び安全性については確保できるものと考えられる。

従って、本承認申請の効能・効果は、希少疾病用医薬品指定時の予定される効能・効果に包含されるものと考えられる。

参考文献

1) Walwick, E. R., et al.：Chem. Soc.,：84, 1959.
2) Rudnick, S. A., et al.：Cancer, **44**：1189－1193, 1979.
3) 谷本光音：医学のあゆみ, **175**：986－989, 1995.
4) 栗山一孝、他：医学のあゆみ, **175**：909－913, 1995.
5) 厚生統計協会：日本の疾病別総患者数データブック, 1995, p.44
6) 鈴木久三、太田和雄：白血病治療の全国統計. 齋藤英彦（編）：白血病の診断と治療. 永井書店, 1992, p.183－191
7) 月本一郎：小児白血病の疫学. 長尾 大（編）：小児白血病ハンドブック. 中外医学社, 1996, p.4－16
8) 大野竜三：Med. Practice, **15**：398－403, 1998.
9) 大野竜三：白血病の化学療法. 井村裕夫、他（編）：最新内科学大系 第19巻 白血病. 中山書店, 1992, p.211－226
10) 大野竜三：最新医学, **54**：189－194, 1999.

4. 特徴及び有用性

シタラビン大量療法における特徴及び有用性を以下に示す。

4.1 基礎試験における特徴

(1) シタラビン大量投与によりヌクレオシド細胞膜透過能の低下を克服する細胞外シタラビン濃度を得る〈p.99～102〉。

再発・難治性白血病患者では白血病細胞におけるヌクレオシド細胞膜透過能が低下していると考えられている。シタラビン大量療法で細胞外のシタラビン濃度を高めることにより、細胞内外の濃度差が大きくなり、トランスポーターを介する膜透過が亢進し、細胞内シタラビン濃度が上昇する。そのため、リン酸化の基質であるシタラビンの量が増加し、結果的に細胞内Ara-CTP濃度の上昇をもたらし、抗腫瘍効果に結びつくものと考えられる。

(2) 間欠的投与法（12時間毎）により、休止期（G_0期）の白血病細胞をDNA合成期（S期）に導入するため、S期細胞の割合が高まり抗腫瘍効果を高める〈p.103～105〉。

(3) シタラビン大量投与により細胞内Ara-CTP濃度を高め、薬剤耐性を克服する〈p.105〉。

(4) シタラビン大量投与時に生成するAra-Uがシタラビンの殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強させる〈p.106～110〉。

①生成物の競合阻害を介しデオキシシチジンデアミナーゼによるシタラビン不活性化を抑制する。

②細胞周期をS期に滞留させ、このS期細胞の蓄積が、デオキシシチジンキナーゼ等のS期に特異的な酵素の相対的増加を引き起こし、シタラビン→Ara-CMP→Ara-CTP→シタラビン-DNAの代謝を促進する。

③高濃度Ara-UによりAra-CDPコリンの生成が増加し、膜障害に起因する急速な細胞融解を起こす。

(5) シタラビン大量投与により到達する最高血漿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〈p.110～113〉。

4.2 臨床第Ⅱ相試験における特徴

（1）再発性急性白血病患者に対して寛解導入が可能である〈p.162～164〉。

臨床第Ⅱ相試験における寛解率（再発例）

	寛解率	
	完全寛解（CR）	完全寛解（CR）＋部分寛解（PR）
AML	62.5％（15／24例）	62.5％（15／24例）
ALL	25.0％（ 2／ 8例）	25.0％（ 2／ 8例）
計	53.1％（17／32例）	53.1％（17／32例）

（2）薬剤に抵抗性を示す難治性急性白血病患者に対しても寛解導入が可能である〈p.162～164〉。

臨床第Ⅱ相試験における寛解率（難治例）

	寛解率	
	完全寛解（CR）	完全寛解（CR）＋部分寛解（PR）
AML	16.7％（1／6例）	33.3％（2／6例）
ALL	0％（0／1例）	100％（1／1例）
計	14.3％（1／7例）	42.9％（3／7例）

（3）一般的に予後不良因子とされているフィラデルフィア染色体（Ph）t（9；22）を有する患者に対しても有効である〈p.162～164〉。

臨床第Ⅱ相試験における寛解率（Ph陽性例）

	寛解率	
	完全寛解（CR）	完全寛解（CR）＋部分寛解（PR）
AML	100％（2／2例）	100％（2／2例）
ALL	33.3％（1／3例）	66.7％（2／3例）
計	60.0％（3／5例）	80.0％（4／5例）

（4）シタラビン大量療法に特有な副作用（中枢神経系症状、眼症状、皮膚症状）が発現するが、いずれも可逆的である。

dose limiting factorといわれている中枢神経系症状（言語障害、めまい、傾眠）の発現は17.1％（7／41例）であったが、いずれも軽度又は中等度で可逆的であった。また、大量療法に特有な副作用（眼症状、皮膚症状）がそれぞれ39.0％（16／41例）、56.1％（23／41例）発現したが、いずれもステロイド等の処置により軽快した〈p.165～174〉。

（5）投与中及び投与後の一定期間、強い骨髄抑制が認められる。

シタラビン大量投与後、主作用である骨髄抑制作用は一定期間持続し、この間は白血球数、好中球数、血小板数が減少するため易感染状態及び出血傾向となる。患者の骨髄の状態に留意し、感染予防等、十分な患者管理の必要がある〈p.165〉。

4.3 外国で実施された臨床試験（報告）における特徴

（1）血液－脳関門を通過し、脳脊髄液へ移行するため、中枢神経系白血病の予防及び治療にも有効である可能性が示唆される。

シタラビン3g／m^2を1時間持続静脈内投与した時の脳脊髄液中薬物動態について検討した結果、シタラビンの平均最高脳脊髄液中濃度は血漿中濃度の約7％であり、脳脊髄液中での平均消失半減期は、血漿中半減期に比べて8倍長かった。また、これらのパラメータ値は、12時間毎に繰り返し投与した場合、前の投与の影響を受けないことも確認されている〈p.133〉。

（2）初回寛解導入療法、地固め療法において予後の改善に寄与する。

①初発成人AMLを対象とした寛解導入療法において、シタラビン大量療法(3g／m^2／12時間×8回)と通常用量(100mg／m^2×7日間持続点滴)を含む併用療法の無作為比較試験でCR率（74％及び71％）に差はなかったが、大量療法群は通常用量群に比べ、無再発生存期間（中央値）を12ヵ月から45ヵ月、5年無再発生存率（RFS）を24％から49％に有意に改善した〈p.206～208〉。

②初発成人AMLを対象とした寛解導入療法及び地固め療法において、シタラビンの大量療法（2g／m^2／12時間×12回）と通常用量（200mg／m^2×7日間持続点滴）を含む併用療法の無作為比較試験で、シタラビン大量療法によりRFSの有意な延長が認められた〈p.209～212〉。

③寛解後療法において、強力地固め療法（1コース）と長期維持療法（2年間）の無作為比較試験で、シタラビン大量療法（3g／m^2／12時間×12回）を含む強力地固め療法群は長期維持療法群に比べ、60歳未満の4年無イベント生存率（EFS）、41歳未満の4年生存率において有意に優れており、41歳未満の骨髄移植施行例と比べても差がなかった〈p.213～214〉。

④地固め療法において、3用量のシタラビン（3g／m^2群、400mg／m^2群、100mg／m^2群）の無作為比較試験で、3群間に4年無病生存率（DFS）及び4年生存率において有意差を認め、60歳以下の3g／m^2群における4年DFSは44％と他の群（29％、24％）と比較して有意に高く、骨髄移植施行例で報告されたものと同様であった〈p.215～217〉。

（3）成人ALL自体が難治性であると考えられている中で、特に薬剤に対し難反応性を示す症例や非常に予後不良な症例に対し、従来の治療法に比べ高い反応性を示すことより、長期生存、治癒に向けた治療の可能性を広げることができると考えられた。

①寛解導入療法において寛解到達までの期間を従来の治療法に比べ有意に短縮し〈p.221〉、再発・難治ALLの再寛解導入においても32例（65％）の骨髄移植適格例を得た〈p.222〉。

②地固め療法において高率のDFSを得た〈p.222～223〉。

③ハイリスクALLの予後の改善に寄与する。

・フィラデルフィア染色体（Ph）陽性ALLに対し、従来の治療法に比べCR率を有意に改善した〈p.224〉。

・中枢神経系白血病（CNS-L）の予防及び治療に有効である〈p.224～225〉。

・予後不良因子を有する症例の予後の改善に寄与する〈p.225～226〉。

（4）小児白血病（AML、ALL）に対する多剤併用療法の有効性が報告されている〈p.229～243〉。

5. 外国における使用状況

外国におけるシタラビン大量療法用製剤の承認取得状況を表イ－８に示す。

表イ－８　外国におけるシタラビン大量療法用製剤の承認取得状況

国名	承認取得年月日	承認効能・効果		
		AML	ALL	その他[b]
ドイツ連邦共和国	1985. 1.31	○	○	CML-BC、NHL、ﾊｲﾘｽｸ白血病
イギリス	1986.10.[a]	○	○	CML-BC、NHL
マレーシア	1986.12.15	－	－	－
トルコ	1987. 5.25	○	○	CML-BC
ハンガリー	1987. 8. 5	－	－	－
デンマーク	1987.11.25	－	－	－
アメリカ合衆国	1988. 2.[a]	○	○	CML-BC、髄膜白血病の予防
フランス	1988. 4. 6	○	○	NHL、固形腫瘍
チリ	1988.12.20	－	－	－
ヨルダン	1989. 1.21	－	－	－
中華人民共和国	1989. 3.16	－	－	－
フィンランド	1989. 5.10	－	－	－
インドネシア	1989. 9.23	－	－	－
南アフリカ共和国	1990. 3.27	－	－	－
オランダ	1990. 4. 9	○	－	急性白血病、NHL
アイスランド	1990. 6. 1	－	－	－
メキシコ	1990. 9.11	－	－	－
ポーランド	1991. 1.21	－	－	－
チェコ	1991. 5.22	－	－	－
ペルー	1991. 7.30	－	－	－
ベルギー	1992. 2. 6	－	－	－
エクアドル	1992. 9.11	－	－	－
エジプト・アラブ共和国	1993.11.23	－	－	－
スウェーデン	1995. 6. 7	－	－	－
スロベニア	1995. 7. 9	－	－	－
ベトナム	1995.10.30	－	－	－
ノルウェー	1996. 3.18	－	－	－
ロシア連邦	1997.10.15	－	－	－

（確認日：1998年３月、承認取得年月日順）

a）承認年月日不明のため、高用量アンプル又はバイアルの発売年月を示した。

b）CML-BC：慢性骨髄性白血病の急性転化、NHL：非ホジキンリンパ腫

－：不明

6. 同種同効品との比較

急性白血病に対する効能・効果を有する抗腫瘍剤のうち、本剤と同じ作用機序を有する代謝拮抗薬として、シタラビン オクホスファート、エノシタビン、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、メトトレキサートがある。

また、この他に本剤の使用上の注意（案）等の作成の際、参考とした薬剤として、代謝拮抗薬ではないが急性白血病（AML（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む））に対する効能・効果を有する抗腫瘍剤で、最近承認された塩酸イダルビシン、急性白血病に対する効能・効果は有しないが、最近承認された抗腫瘍剤であるパクリタキセルがある。

〔ロ〕物理的化学的性質並びに規格及び試験方法

組成・性状等

1. 組成

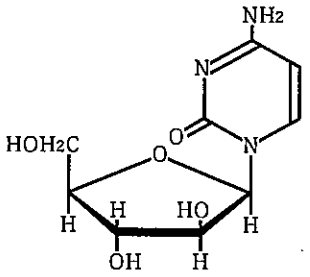
本品は1管20mL中にシタラビン400mgを含有する水性注射液である。

2. 性状

本品は無色澄明の液である。

3. 有効成分に関する理化学的知見

化学構造：



一般名（局方名）：Cytarabine

化学名：4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-pyrimidinone

分子式：$C_9H_{13}N_3O_5$

分子量：243.22

〔ハ〕安定性試験

製剤の安定性

キロサイドN注は、既承認製剤「キロサイド注」（容量：1、2、3、5、10mL）と同処方で容れ目違いの製剤（容量：20mL）であることから、「キロサイド注」のうち容量が10mLの製剤との相対比較試験を実施した。

相対比較試験の結果から、キロサイドN注とキロサイド注は同程度の安定性を有することが明らかになった。

品質保証期限は既承認製剤のキロサイド注が3年であることから、キロサイドN注も同様に3年と判断した。

〔ニ〕安全性試験

1. キロサイド注の安全性試験（参考）

シタラビンについて「キロサイド注」承認申請時（1970年）に提出した安全性試験の概要を以下に示す。なお、試験項目、試験方法並びに試験結果の概略を表ニー1に示した。

表ニー1　キロサイド注の安全性試験成績一覧表

試験項目	動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg／kg)	試験結果 (mg／kg)
急性毒性試験	マウス	静脈内単回	3000～7000	LD_{50}：♂♀とも＞7000
		腹腔内単回	5000、10000	LD_{50}：♂♀とも＞10000
		皮下単回	5000、10000	LD_{50}：♂♀とも＞10000
		経口単回	2000～5000	LD_{50}：♂ 3250、♀ 3150
		静脈内5日間	200～500	LD_{50}：♂ 308、♀ 288
		腹腔内5日間	200～600	LD_{50}：♂ 284、♀ 286
		皮下5日間	200～600	LD_{50}：♂ 257、♀ 260
		経口5日間	200～1200	LD_{50}：♂ 600、♀ 695
	ラット	静脈内単回	3000、5000	LD_{50}：♂♀とも＞5000
		腹腔内単回	3000、5000	LD_{50}：♂♀とも＞5000
		皮下単回	3000、5000	LD_{50}：♂♀とも＞5000
		経口単回	3000、5000	LD_{50}：♂♀とも＞5000
		腹腔内5日間 （1日1回）	1000、2000	LD_{50}：♂♀とも＞2000
		腹腔内5日間 （1日2回分割）	500、1000	LD_{50}：♂♀とも＞1000
反復投与毒性試験	ラット	静脈内4週間 （但し、2週目より腹腔内）	22、66、200、600	無毒性量：＜22 最大耐量：200
		静脈内26週間 （但し、2週目より腹腔内）	8、40、200	無毒性量：＜8 最大耐量：40
生殖・発生毒性試験	ラット	静脈内 器官形成期	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 器官形成期	1.5、3.0、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 器官形成期	15	無毒性量： 胎児；＞15

1.1 急性毒性試験

LD_{50}値を表ニー2に示した。

死亡例は用量依存的に増加し、その死因は全身衰弱によるものであった。一般症状として単回投与群で立毛、自発運動の減少、蹲踞が、連続投与群で立毛、被毛の光沢消失、蹲踞、体重減少、下痢が認められた。

表ニー2　単回及び5日間連続投与毒性試験（LD_{50}）

投与経路	性	マウス			ラット		
		単回投与[a)]（168時間後）	1日1回5日間連続投与[b)]		単回投与[a)]（168時間後）	5日間連続投与[b)]（最終投与168時間後）	
			最終投与72時間後	最終投与168時間後		1日1回	1日2回
静脈内	♂	＞7000	349（301～405）	308（255～373）	＞5000		
	♀	＞7000	332（284～388）	288（242～343）	＞5000		
腹腔内	♂	＞10000	350（294～417）	284（241～335）	＞5000	＞2000	＞1000
	♀	＞10000	410（308～545）	286（223～366）	＞5000	＞2000	＞1000
皮　下	♂	＞10000	310（233～412）	257（148～339）	＞5000		
	♀	＞10000	359（285～452）	260（203～330）	＞5000		
経　口	♂	3250（2690～3940）	745（569～976）	600（480～750）	＞5000		
	♀	3150（2700～3690）	803（637～1012）	695（547～883）	＞5000		

（）：95％信頼限界（Litchfield－Wilcoxon法）

a) mg／kg

b) mg／kg／日

1.2 反復投与毒性試験

1.2.1 ラット4週間反復投与毒性試験

結果を表ニー3に示した。

主な変化として、最大投与量600mg／kg群で体重増加の抑制や立毛、被毛の光沢消失がみられ5例（♂3、♀2）が衰弱のため死亡した。血液学的所見では全用量群で赤血球、白血球の減少、高用量群で血小板の減少が認められた。組織学的所見では全用量群で胸腺の萎縮、高用量群でリンパ節の萎縮、骨髄の低形成及び副腎皮質の肥大が認められた。

表ニー３　ラット４週間反復投与毒性試験

使用動物			雌雄ラット（Wistar系、4.5週齢、1群雌雄各16匹）				
実験方法			シタラビンを生理食塩水に溶解し、1回の投与容量が0.3mL／10g体重になるように調製した。午前及び午後の2回に1日量を等量ずつ分割し、4週間反復投与した。投与経路は静脈内としたが、投与2週目より投与部位の損傷により静脈内投与が困難となったため、腹腔内投与に切り替えた。なお、単回投与試験及び5日間反復投与試験の結果、静脈内と腹腔内投与経路間に毒性の差はないと推察されたことから、投与量は変更しなかった。				
用量設定			ラット5日間連続投与試験では、1000mg／kg／日を2回に等量ずつ分割して腹腔内投与した場合、雄1／6例の死亡が認められたことから、投与期間の延長を考慮して、最大投与量をその約半量である600mg／kg／日とし、以下公比3で200、66、22mg／kg／日に設定した。				
投与量（mg／kg／日）			対照	22	66	200	600
死亡率		♂	0／16	0／16	0／16	0／16	3／16
		♀	0／16	0／16	0／16	0／16	2／16
一般症状			−	−	−	−	立毛、被毛の光沢消失
体重			−	−	−	−	増加抑制
摂餌量			−	−	−	−	減少
尿検査			−	−	−	−	−
a) 血液学的検査	赤血球数（×10⁴／mm³）	♂	620±29	528±23*	543±25	462±20*	416±18*
		♀	609±22	584±14	534±26*	517±20*	441±27*
	ヘモグロビン（g／dl）	♂	11.4±0.6	11.5±0.4	11.4±0.9	9.8±0.3	9.2±0.4*
		♀	12.3±0.4	12.3±0.7	13±0.4	10.8±0.3	10.6±0.5*
	ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ（%）	♂	48±3.0	44±2.5	46±2.2	45±2.8	39±1.7*
		♀	46±3.5	41±1.5	46±2.8	42±1.4	36±2.2*
	白血球数（／mm³）	♂	11385±376	5433±564*	5727±605*	5102±605*	4827±311*
		♀	10858±510	6022±386*	5448±312*	5894±527*	4733±387*
	リンパ球数（／mm³）	♂	9586±374	4128±381*	4261±183*	4178±325*	4075±117*
		♀	8901±405	4527±290*	4021±243*	4541±387*	3970±157*
	好中球数（／mm³）	♂	1668±224	1140±127	1404±218	859±185*	661±133*
		♀	1782±130	1441±221	1302±183	1287±206	680±63*
	血小板数（×10⁴／mm³）	♂	57±6.2	52±6.6	48±6.2	42±5.5	36±5.9*
		♀	59±6.4	54±7.2	43±5.0	40±7.0	38±5.8*
血清生化学的検査			−	−	−	−	−
臓器重量	胸腺（g%）	♂	0.27±0.014	0.17±0.016*	0.13±0.011*	0.11±0.010*	0.04±0.002*
		♀	0.32±0.012	0.19±0.020*	0.14±0.007*	0.10±0.009*	0.06±0.003*
	脾臓（g%）	♂	0.3±0.016	0.32±0.011	0.37±0.033*	0.37±0.041	0.35±0.028
		♀	0.38±0.036	0.29±0.011	0.31±0.022	0.43±0.057	0.46±0.060
	副腎（g%）	♂	0.023±0.0017	0.025±0.0019	0.028±0.0017	0.027±0.0036	0.030±0.0025*
		♀	0.032±0.0015	0.032±0.0015	0.03±0.0013	0.034±0.0014	0.039±0.0026*
病理組織学的検査	肺		気管支肺炎（♀）	気管支肺炎（♂）	気管支肺炎	気管支肺炎	気管支肺炎
	肝臓		グリソン鞘に細胞浸潤（♂）、うっ血（♀）、肝細胞の混濁腫脹（♀）	うっ血（♀）	グリソン鞘に細胞浸潤（♂）、肝細胞の混濁腫脹（♀）	グリソン鞘に細胞浸潤（♂）	うっ血（♂）、肝細胞の混濁腫脹（♂）、グリソン鞘に細胞浸潤（♀）
	腎臓		うっ血（♀）、間質にリンパ球浸潤（♀）	うっ血（♀）	間質にリンパ球浸潤（♀）	−	うっ血、間質にリンパ球浸潤（♂）
	脾臓		−	−	リンパ小節萎縮（♀）	リンパ小節萎縮	リンパ小節萎縮
	睾丸（♂）		−	−	精細管内に巨細胞	−	萎縮
	子宮（♀）		−	−	−	−	−
	胸腺		−	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮
	副腎		−	−	−	皮質肥大	皮質肥大
	甲状腺		ろ胞上皮細胞剥離（♀）	ろ胞上皮細胞剥離（♀）	−	−	−
	リンパ節		−	−	−	萎縮	萎縮
	骨髄		−	−	−	低形成	低形成
無毒性量			＜22mg／kg				

＊：p＜0.05、−：変化なし、（）：雌雄片方のみ発現した変化では性別を記載

a）4週目のデータ

1.2.2 ラット26週間反復投与毒性試験

結果を表ニー4に示した。

主な変化として、200mg／kg投与群で体重増加の抑制、立毛、被毛の光沢消失がみられ3例が死亡した。血液学的所見では白血球、赤血球、血小板の減少が認められた。組織学的所見では胸腺の萎縮、リンパ節の萎縮、副腎の肥大、骨髄の低形成が認められた。

表ニー4　ラット26週間反復投与毒性試験

使用動物		雄ラット（SD／JCL系、5.5週齢、1群12匹）			
実験方法		シタラビンを生理食塩水に溶解し、1回の投与容量が0.3mL／10g体重になるように調製した。午前及び午後の2回に1日量を等量ずつ分割し、26週間反復投与した。投与経路は静脈内としたが、投与2週目より投与部位の損傷により静脈内投与が困難となったため、腹腔内投与に切り替えた。なお、単回投与試験及び5日間反復投与試験の結果、静脈内と腹腔内投与経路間に毒性の差はないと推察されたことから、投与量は変更しなかった。			
用量設定		ラット4週間反復投与毒性試験の結果、600mg／kg／日で雄3／16例、雌2／16例の死亡が認められ、無毒性量は22mg／kg／日未満であったことを参考に、最大投与量を600mg／kg／日の1／3量である200mg／kg／日とし、以下公比5で40、8mg／kg／日に設定した。なお、急性及び4週間反復投与毒性で性差が認められなかったことから、雄のみで試験を実施した。			
投与量（mg／kg／日）		対照	8	40	200
死亡率		0／12	1／12	0／12	3／12
一般症状		−	−	−	立毛、被毛の光沢消失
体重		−	−	−	増加抑制
摂餌量		−	−	−	減少
尿検査		−	−	−	−
a)血液学的検査	赤血球数（×10⁴／mm³）	997 ± 22	911 ± 26	815 ± 25 *	794 ± 31 *
	ヘモグロビン（g／dl）	14 ± 0.7	12.7 ± 0.5	12.1 ± 0.6	11.9 ± 0.4 *
	ヘマトクリット（%）	51 ± 3.2	52 ± 0.9	44 ± 1.9	39 ± 2.7 *
	白血球数（／mm³）	12316 ± 405	7011 ± 665 *	6594 ± 539 *	5520 ± 318 *
	リンパ球数（／mm³）	10366 ± 745	5674 ± 586 *	5182 ± 459 *	4641 ± 186 *
	好中球数（／mm³）	1624 ± 224	1276 ± 213	1252 ± 193	746 ± 118 *
	血小板数（×10⁴／mm³）	82 ± 6.7	62 ± 9.5	58 ± 5.4 *	51 ± 8.2 *
血清生化学的検査		−	−	−	−
臓器重量	胸腺（g%）	0.04 ± 0.005	0.01 ± 0.002 *	0.01 ± 0.002 *	0.01 ± 0.001 *
	副腎（g%）	0.0082 ± 0.0004	0.0084 ± 0.0004	0.009 ± 0.0005	0.0093 ± 0.0003 *
病理組織学的検査	肺	気管支肺炎	間質性肺炎	間質性肺炎、気管支肺炎	気管支肺炎
	肝臓	うっ血、グリソン鞘に細胞浸潤	うっ血、グリソン鞘に細胞浸潤	うっ血	グリソン鞘に細胞浸潤、肝細胞の混濁腫脹
	腎臓	間質にリンパ球浸潤、腎盂腎炎	間質にリンパ球浸潤	間質にリンパ球浸潤	間質にリンパ球浸潤、腎盂腎炎
	脾臓	うっ血	うっ血	うっ血、リンパ小節萎縮	リンパ小節萎縮
	睾丸	−	−	−	萎縮
	胸腺	−	萎縮	萎縮	萎縮
	副腎	うっ血	−	うっ血	皮質肥大
	甲状腺	ろ胞上皮細胞剥離	ろ胞上皮細胞剥離	−	−
	リンパ節	−	−	萎縮	萎縮
	骨髄	−	−	低形成	低形成
無毒性量		＜8mg／kg			

＊：p＜0.05、−：変化なし

a）26週目のデータ

1.2.3 反復投与毒性試験の考察とまとめ

4週間反復投与毒性試験、26週間反復投与毒性試験とも、一般症状には特徴的な毒性所見は認められなかった。一方、血液学的検査において白血球数、赤血球数、血小板数の減少が、病理学検査において胸腺の萎縮、リンパ節の萎縮、骨髄の低形成、睾丸の萎縮が認められた。このうち白血球数の減少、胸腺の萎縮は、両試験で最低用量から認められ、無毒性量は4週間反復投与毒性試験で22mg／kg未満、26週間反復投与毒性試験で8mg／kg未満であった。これらの変化は、本薬の主作用である細胞増殖抑制作用により、細胞増殖の活発な臓器である骨髄、睾丸が特異的に障害されたことによるものと考えられた。メルカプトプリン、フルオロウラシル等では、同様に細胞増殖が活発な臓器である腸に対しても強い障害を認めているが、本薬では腸への影響は認められなかった。高用量群でみられた副腎皮質の肥大は、薬物大量負荷による非特異的な変化と考えられた。

前述した無毒性量は、シタラビン大量療法での臨床用量2g又は3g／m^2 1日2回（約107mg／kg／日又は160mg／kg／日）を大幅に下回っていたが、4週間反復投与毒性試験では、200mg／kg／日まで死亡は認められず、26週間反復投与毒性試験では、200mg／kg／日投与で雄3／12例が死亡したが、いずれも投与20週目以降に認められたものであり、本薬の臨床用量と適用が点滴静注で6日間であることを考慮すると、ヒトにおいては重篤な副作用が生じる可能性は低いと推察された。また認められた毒性は、いずれも本薬の主作用に基づくものであり、細胞増殖の活発な臓器にほぼ限定して認められていることから、休薬により回復性を示す変化と推察された。ただし、低用量から白血球数の減少が認められており、ヒトに適用する際には感染症等に十分配慮する必要があると考えられた。

なお、臨床第Ⅱ相試験における主な副作用は、食欲不振（95.1％）、嘔気（90.2％）、嘔吐（80.5％）、下痢（58.5％）等の消化器症状、発熱（90.2％）、全身倦怠感（92.7％）等であり、dose limiting factorといわれている中枢神経系毒性（言語障害、めまい、傾眠）の発現は17.1％であったが、いずれも軽度又は中等度で可逆的であった。また、大量療法に特有な副作用といわれる眼症状（39.0％）、皮膚症状（56.1％）が発現したが、いずれもステロイド等の処置により軽快した。シタラビンの大量療法は、既に外国での臨床治療の他、国内での試験研究で多数の小児AML及びALL患児に適用されている〈p.229～243〉。小児の臨床最大用量は、3g／m^2 1日2回と、成人の臨床用量（2g／m^2 1日2回）より、高用量ではあるが、小児において海外での臨床治療や国内での試験研究等で認められた副作用[1),2),3)]は、成人での副作用と質的に異なるものではなく、可逆的で成人よりも回復が早いと考えられている[4)]。更に小児における中枢神経系毒性は成人に比し軽度であることを示唆する報告[5)]もあることから、小児では成人よりも忍容性が高いと考えられる〈p.95～96〉。しかし、成人及び小児に対するこれらの臨床試験では、主に感染による治療関連死（0～11.5％）が認められている。そのため、ヒトにおける投与に際し、重篤な副作用が生じる可能性があり、副作用には十分に注意する必要があると考えられたので、使用上の注意に『本療法は強い骨髄機能抑制作用を有する療法であり、感染予防として無菌状態に近い状況下で治療を行う等、十分注意する』旨を記載した。

1.3 生殖・発生毒性試験

1.3.1 ラットにおける胎児器官形成期投与試験

結果を表ニー５に示した。

主な変化として、母獣の体重増加の抑制がみられ、胎児では死亡率の増加、生存胎児数減少、体重減少、化骨遅延、口蓋裂、指趾異常及び尾異常、肋骨及び胸骨異常がみられた。また、出生児では分娩率及び生存率の低下がみられた。

表ニー５　ラットにおける胎児器官形成期投与試験

使用動物			ラット（Wistar系）				
実験方法			シタラビンを生理食塩水に溶解し、投与容量が5mL／kg体重になるように調製した。投与経路は静脈内とし、妊娠９日から14日に亘る６日間連続投与した。				
用量設定			予備試験の結果、ラットでは60mg／kg／日が胎児のLD50に近い用量と推定されたことから、60mg／kg／日近辺の用量として15、30、60、120mg／kg／日に設定した。				
投与量（mg／kg）			対照	15	30	60	120
動物数			16	15	15	15	8
母獣	死亡数		0	0	0	0	0
	一般症状		－	－	－	－	－
	体重増加		－	－	－	－	増加抑制*
	摂餌量		－	－	－	－	減少傾向
	病理学検査		－	－	－	－	－
胎児	平均着床数		12.3	11.8	12.2	12.0	12.5
	胎児死亡率（%）		5.6	7.9	18.0*	46.7*	99.0*
	平均生存胎児数		11.6	10.9	10.0*	6.4*	0.1*
	性比（♂／♀）		98／87	83／80	83／67	46／50	0／1
	平均胎児体重（g）		5.2	4.8*	4.5*	3.2*	2.1*
	外形異常a)（例数／検査数）		0／185	6／163*	56／150*	83／96*	1／1*
	骨格異常b)（例数／検査数）		0／131	0／111	6／ 99*	29／68*	1／1*
	内臓異常　（例数／検査数）		0／ 54	0／ 52	0／ 51	0／28	
出生児	母体数（自然分娩）		5	5	5	5	
	平均着床数		12.8	11.8	11.6	11.0	
	平均分娩数		11.8	10.4	11.0	3.0*	
	分娩時	分娩率（%）	92.2	88.1	94.8	27.3*	
		外形異常a)（例数／検査数）	0／59	2／52	0／55	11／15*	
	分娩3週後	哺育率〔生存率〕（%）	67.8	78.8	76.4	13.3*	
		性比（♂／♀）	17／23	22／19	22／20	0／ 2	
		外形異常c)（例数／検査数）	0／40	1／41	0／42	0／ 2	
		内臓異常　（例数／検査数）	0／40	0／41	0／42	0／ 2	
無毒性量			胎児：＜15mg／kg、出生児：30mg／kg				

＊：p＜0.05、－：変化なし

a）口蓋裂、指趾異常、下顎短小、小口、短四肢、尾異常

b）肋骨及び胸骨異常（口蓋骨及び指肢骨の異常はａと重複するので除外した）

c）多指趾

1.3.2 マウスにおける胎児器官形成期投与試験

結果を表ニー6に示した。

主な変化として、母獣の体重増加抑制がみられ、胎児では死亡率の増加、生存胎児数減少、体重減少、化骨遅延、口蓋裂、指趾異常、尾異常、腎の欠如及び発育不全がみられた。出生児では分娩児数の減少がみられた。

表ニー6　マウスにおける胎児器官形成期投与試験

使用動物			マウス（dd系）					
実験方法			シタラビンを生理食塩水に溶解し、投与容量が10mL／kg体重になるように調製した。投与経路は静脈内とし、妊娠7日から12日に亘る6日間連続投与した。					
用量設定			予備試験の結果、マウスでは7.5mg／kg／日が胎児のLD50に近い用量と推定されたことから、7.5mg／kg／日近辺の用量として1.5、3、7.5、10、15mg／kg／日に設定した。					
投与量（mg／kg）			対照	1.5	3.0	7.5	10	15
動物数			15	15	15	15	15	15
母獣	死亡数		0	0	0	0	0	0
	一般症状		－	－	－	－	－	－
	体重増加		－	－	－	増加抑制*	増加抑制*	増加抑制*
	摂餌量		－	－	－	－	－	－
	病理学検査		－	－	－	－	－	－
胎児	平均着床数		8.7	9.1	8.1	8.5	8.6	8.7
	胎児死亡率（%）		9.2	4.4	12.3	45.7*	95.3*	98.5*
	平均生存胎児数		7.9	8.7	7.1	4.6*	0.4*	0.1*
	性比（♂／♀）		60／58	67／63	50／57	34／35	5／1	1／1
	平均胎児体重（g）		1.18	1.09*	1.07*	0.89*	0.69*	0.73*
	外形異常[a]（例数／検査数）		7／118	6／130	24／107*	61／69*	6／6*	2／2*
	骨格異常[b]（例数／検査数）		1／ 76	2／ 86	2／ 64	32／44*	2／5*	1／2*
	内臓異常[c]（例数／検査数）		0／ 42	5／ 44	1／ 43	6／25*	0／1	
出生児	母体数（自然分娩）		5	5	5	5		
	平均着床数		8.4	10.0	8.4	8.2		
	平均分娩児数		7.8	8.0	6.4	4.6*		
	分娩時	分娩率（%）	92.9	80.0	76.2	56.1*		
		外形異常[d]（例数／検査数）	0／39	1／40	6／32	20／23		
	分娩3週後	哺育率〔生存率〕（%）	84.6	100.0*	65.6	78.3		
		性比（♂／♀）	19／14	22／18	11／10	9／ 9		
		外形異常[d]（例数／検査数）	0／33	1／40	6／21*	17／18*		
		内臓異常[e]（例数／検査数）	0／33	1／40	4／21*	0／18		
無毒性量			胎児：＜1.5mg／kg、出生児：1.5mg／kg					

＊：p＜0.05、－：変化なし

a）口蓋裂、短四肢、指趾異常、尾異常、眼瞼閉鎖不全、内反足、鎖肛

b）肋骨及び胸骨異常（口蓋骨及び指肢骨の異常はaと重複するので除外した）

c）腎の欠如、発育不全

d）指趾異常、尾異常

e）腎の欠如

1.3.3 マウスにおけるAra-Uの胎児器官形成期投与試験

マウスやヒトではシタラビンはAra-Uに代謝されることが知られている。

シタラビンの生殖に及ぼす影響がこの代謝物によるものか確認するためAra-U 15mg／kg（シタラビンの最高用量に匹敵）を投与した。結果を表ニ－７に示した。

母獣及び胎児への影響は認められず、シタラビンの生殖への影響はシタラビン本体の効果であることが示された。

表ニ－７　マウスにおけるAra-Uの胎児器官形成期投与試験

使用動物		マウス（dd系）	
実験方法		Ara-Uを生理食塩水に溶解し、投与容量が10mL／kg体重になるように調製した。投与経路は静脈内とし、妊娠7日から12日に亘る6日間連続投与した。	
用量設定		マウスにおけるシタラビンの胎児器官形成期投与試験では、最大投与量を15mg／kg／日としており、15mg／kg／日が代謝され全てAra-Uに変換すると仮定して、15mg／kg／日に設定した。	
投与量（mg／kg）		対照	15
動物数		7	7
母獣	死亡数	0	0
	一般症状	－	－
	体重増加	－	－
	摂餌量	－	－
	病理学検査	－	－
胎児	平均着床数	8.1	8.6
	胎児死亡率（%）	10.5	3.3
	平均生存胎児数	7.3	8.3
	性比（♂／♀）	22／29	29／29
	平均胎児体重（g）	1.05	1.09＊
	外形異常[a]（例数／検査数）	1／51	0／58
	骨格異常（例数／検査数）	0／51	0／58
無毒性量		胎児：＞15mg／kg	

＊：p＜0.05、－：変化なし

a）指趾異常

1.3.4 生殖・発生毒性試験の考察とまとめ

ラット及びマウスにおける器官形成期投与試験では、母獣の一般状態及び病理学検査で異常は認められなかったが、妊娠後期に体重の増加抑制が認められた。両動物の胎児に対しては、胚致死、胎児発育遅延及び催奇形性が認められ、本薬の主作用である細胞増殖抑制作用が増殖の活発な胚細胞に障害を及ぼした結果と考えられた。出生児に対しては、胚致死に起因する変化として、両動物で分娩率の低下が、ラットで生存率の低下がそれぞれ認められた。また、マウスにおいては主代謝物であるAra-Uを器官形成期に投与したが、母獣及び胎児に何ら影響は認められず、本薬の生殖・発生毒性は薬物本体の作用によるものと考えられた。

一般に抗腫瘍剤は、胚致死及び催奇形作用を併せ持つといわれており、本薬も上記のごとくラット及びマウスの胚発育を阻害し、奇形を誘発することが示唆された。ヒトでも奇形が認められているとの報告もあり、使用上の注意に『本薬を妊婦ないしは妊娠している可能性のある婦人には投与しない』旨を記載した。

2. キロサイドＮ注強制劣化品の安全性試験

キロサイド注の規格及び試験方法の見直し検討の段階において、純度試験の項を新たに設定するにあたり、類縁物質の存在が明らかにされた。

キロサイド注は1971年以降、広く供給されており、キロサイド注を用いたシタラビン大量療法に関する臨床試験や試験研究等においても、シタラビン特有の副作用以外の副作用が発生する等の問題は生じていない。

しかしながら、本剤は大量投与されることから、類縁物質の安全性に関しては、さらに検討する必要があると考え、類縁物質の安全性試験を実施した。

〔総括〕

本剤の保存中に経時的に生成し、夾雑する可能性のある化合物は主として類縁物質Ⅰ、Ⅱ、Ⅲである。類縁物質の合成は容易でなかったため、類縁物質を規格値付近まで強制的に劣化させたキロサイドＮ注を用い、劣化前のキロサイドＮ注と比較する方法でラット２週間反復投与毒性試験、変異原性試験を実施した。その結果、劣化前のキロサイドＮ注とその強制劣化品との間で差は認められず、キロサイドＮ注は通常保管条件下で劣化しても、その安全性に悪影響を及ぼすことはないと考えられた。

キロサイドＮ注の強制劣化品を用いた安全性試験について、試験項目及び試験結果の概略を表ニ－８に示した。

表ニ－８　キロサイドＮ注強制劣化品の安全性試験成績一覧表

試験項目		用量	試験結果
反復投与毒性試験	ラット２週間反復静脈内投与毒性試験	20、200mg／kg	キロサイドＮ注とその強制劣化品の毒性は同程度
変異原性試験	細菌を用いる復帰突然変異試験	62.5～2000 μg／プレート	
	哺乳動物培養細胞を用いる染色体異常試験	0.0313～16 μg／mL	

2.1 ラット２週間反復投与毒性試験

結果を表ニ－９に示した。

キロサイドＮ注及びその強制劣化品ともに、20mg／kg以上の投与群で、胸腺の重量減少を伴う萎縮、脾臓の重量減少を伴うリンパ小節萎縮、白血球数の減少が認められ、200mg／kg投与群では更に体重増加抑制、摂餌量の減少、尿電解質排泄量の減少、貧血、血小板数の減少、血清CPKの上昇、副腎重量の増加、骨髄の低形成、リンパ節の萎縮、睾丸の精祖細胞の散発性壊死が認められた。キロサイドＮ注及びその強制劣化品との間で、これらの毒性所見の程度に関し明らかな差はなかった。

表ニー９　ラット２週間反復投与毒性試験

使用動物		雌雄ラット（SD系、投与開始時６週齢、各群雌雄各10匹）				
投与方法		生理食塩水に溶解し、１日１回10mL／kgの投与容量で尾静脈内に２週間反復投与した。 対照群には、生理食塩水を同様に投与した。				
用量及び投与期間の設定		過去に実施したシタラビンのラット４週間反復静脈内投与毒性試験（投与量：22、66、200、600mg／kg）では、最低用量の22mg／kg投与群から赤血球数及び白血球数の減少が認められ、200mg／kg以上の投与群ではリンパ節の萎縮、骨髄の低形成が認められた。従って当試験では、キロサイドＮ注及びその強制劣化品ともに、低用量を比較的軽度な変化に留まるであろうと予測される20mg／kgに設定し、高用量は器質的変化に至ると推測される200mg／kgを選択した。また、前述のラット４週間反復静脈内投与毒性試験では白血球数の減少が投与１週目から認められていたことから、２週間投与でもシタラビンの特徴的な毒性所見を捉えることができると判断し、当試験の投与期間を２週間とした。				
試験物質		対照	キロサイドＮ注		キロサイドＮ注強制劣化品	
投与量（mg／kg／日）		0	20	200	20	200
死亡率	♂	0／10	0／10	0／10	0／10	0／10
	♀	0／10	0／10	0／10	0／10	0／10
一般状態		−	−	−	−	−
体重		−	−	増加抑制	−	増加抑制
摂餌量		−	−	減少	−	減少
尿検査	K^+ ♂	2.63±0.43	2.30±0.33	2.31±0.39	2.51±0.42	2.15±0.28**
	(mmol／20hr) ♀	2.00±0.22	1.96±0.36	1.89±0.43	2.10±0.29	1.75±0.19*
	Cl^- ♂	2.14±0.41	1.86±0.29	1.68±0.31*	1.98±0.35	1.65±0.30**
	(mmol／20hr) ♀	1.62±0.18	1.63±0.19	1.41±0.33	1.66±0.23	1.40±0.23*
血液学的検査	赤血球数 ♂	809±23	782±37	604±56**	788±36	606±60**
	($\times 10^4$／mm^3) ♀	791± 9	757±23**	579±49**	752±26**	601±51**
	ヘモグロビン ♂	15.8±0.4	15.9±0.6	12.4±1.0**	16.0±0.6	12.3±1.2**
	(g／dl) ♀	15.6±0.4	15.4±0.5	11.7±1.0**	15.1±0.3*	12.0±1.1**
	ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ ♂	46.5±1.0	46.6±2.1	35.8±3.0**	47.0±1.7	35.7±3.0**
	(%) ♀	45.0±0.9	44.4±1.6	33.4±2.6**	44.0±0.7**	34.4±2.8**
	白血球数 ♂	79.1±11.7	48.1±9.7**	31.9±4.7**	46.8±7.3**	30.0±6.7**
	($\times 10^2$／mm^3) ♀	63.3± 8.4	39.9±7.8**	32.0±5.1**	40.3±8.2**	25.7±6.4**
	リンパ球数 ♂	72.2±11.4	42.5±9.0**	30.7±4.6**	41.7±7.9**	29.0±6.7**
	($\times 10^2$／mm^3) ♀	55.9± 7.8	35.3±7.1**	31.2±5.2**	36.9±7.9**	25.0±6.2**
	好中球数 ♂	6.0±1.6	4.8±1.3	1.1±0.6**	4.4±1.7*	0.9±0.5**
	($\times 10^2$／mm^3) ♀	6.2±1.4	4.1±2.0*	0.8±0.5**	2.9±1.3**	0.5±0.4**
	血小板数 ♂	109.9±10.9	102.1±11.3	79.7±10.4**	102.2±8.4	80.0±15.8**
	($\times 10^4$／mm^3) ♀	106.9±11.0	110.3±12.1	74.4± 8.1**	103.9±11.3	70.2±17.5**
血清生化学的検査	CPK ♂	868±147	885±206	1175±253**	908±224	1088±227*
	(IU／L) ♀	770±162	803±115	991±206*	707±156	780±171
臓器重量	胸腺 ♂	196±28	28± 8**	23±4**	30±7**	22±5**
	(mg%) ♀	245±26	47±11**	28±8**	45±8**	29±4**
	脾臓 ♂	234±17	203±14**	229±30	202±17**	210±32*
	(mg%) ♀	254±21	248±34	227±18**	231±25*	225±42
	副腎 ♂	19± 3	21± 3	23± 3**	20±3	24±3**
	(mg%) ♀	36± 5	37± 6	35± 5	35±3	39±5
病理組織学的検査	脾臓	−	リンパ小節萎縮（♂）	リンパ小節萎縮、髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着増加	リンパ小節萎縮	リンパ小節萎縮、髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着増加
	睾丸（♂）	−	−	精祖細胞の散発性壊死	−	精祖細胞の散発性壊死
	胸腺	−	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮
	リンパ節（下顎、腸間膜）	−	−	萎縮	−	萎縮
	骨髄（胸骨、大腿骨）	−	−	低形成	−	低形成

＊：$p<0.05$、＊＊：$p<0.01$、−：変化なし、（）：雌雄片方のみ発現した変化では性別を記載

2.2 変異原性試験

2.2.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

用量設定試験結果を表ニー10に、本試験結果を表ニー11に示した。

キロサイドN注及びその強制劣化品ともに、WP2*uvr*Aにおいて用量設定試験では1000 μg／プレート以上で、本試験では500 μg／プレート以上で復帰変異コロニー数を陰性対照の2～3倍程度に増加させた。その増加の程度には、キロサイドN注及びその強制劣化品との間で明らかな差はなかった。その他の試験菌株においては、復帰変異コロニー数の増加はなかった。

表ニー10　細菌を用いる復帰突然変異試験（用量設定試験）

試験菌株	*Salmonella typhimurium* TA100、TA1535、TA98、TA1537 *Escherichia coli* WP2*uvr*A　　計5菌株							
溶媒	生理食塩水							
陽性対照物質	9-アミノアクリジン（9AA） 2-アミノアントラセン（2AA） 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド（AF2） アジ化ナトリウム（NaN_3）							
試験方法	各用量ごとに2枚のプレート（陰性対照は3枚）を用いるプレインキュベーション法で行い、約48時間培養後、出現した復帰変異コロニーを数えた。							
用量設定	キロサイドN注の濃度が20mg／mLであり、プレートあたり試験物質を0.1mL添加して試験することから、調製限界に相当する2000 μg／プレートを最高用量とし、以下1000、200、100、20及び10 μg／プレートの6用量に設定した。							
代謝活性化	試験物質		用量（μg／プレート）	平均復帰変異コロニー数／プレート				
				TA100	TA1535	WP2*uvr*A	TA98	TA1537
なし	陰性対照（生理食塩水）		0	154	10	15	19	6
	キロサイドN注		10	136	9	23	16	5
			20	137	8	16	19	6
			100	156	10	24	19	5
			200	167	9	23	12	2
			1000	149	8	38	18	7
			2000	165	12	39	17	7
	キロサイドN注 強制劣化品		10	159	11	24	22	6
			20	181	14	23	23	1
			100	152	10	8	24	6
			200	153	8	16	18	3
			1000	161	8	33	20	6
			2000	186	10	46	19	9
	陽性対照	AF2	0.01	562	—	146	—	—
			0.1	—	—	—	485	—
		NaN_3	0.5	—	269	—	—	—
		9AA	80.0	—	—	—	—	781
あり	陰性対照（生理食塩水）		0	131	10	21	27	7
	キロサイドN注		10	201	8	21	31	4
			20	179	9	24	29	8
			100	136	11	28	29	3
			200	165	16	23	28	7
			1000	179	13	36	33	8
			2000	159	10	38	30	14
	キロサイドN注 強制劣化品		10	142	12	22	31	14
			20	163	10	26	36	9
			100	151	15	19	32	11
			200	138	7	23	26	9
			1000	137	7	34	30	10
			2000	147	8	37	33	14
	陽性対照（2AA）		0.5	—	—	—	328	—
			1.0	960	—	—	—	—
			2.0	—	120	—	—	232
			10.0	—	—	692	—	—

—：実施せず

表ニ－11　細菌を用いる復帰突然変異試験（本試験）

試験菌株	*Salmonella typhimurium* TA100、TA1535、TA98、TA1537 *Escherichia coli* WP2*uvr*A　　計5菌株
溶媒	生理食塩水
陽性対照物質	9-アミノアクリジン（9AA） 2-アミノアントラセン（2AA） 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド（AF2） アジ化ナトリウム（NaN_3）
試験方法	各用量ごとに2枚のプレート（陰性対照は3枚）を用いるプレインキュベーション法で行い、約48時間培養後、出現した復帰変異コロニーを数えた。
用量設定	用量設定試験の結果、両物質ともWP2*uvr*Aにおいて1000 μg／プレート以上で復帰変異コロニー数を増加させた。従って、本試験における用量設定は復帰変異コロニー数を増加させた用量及び調製限界用量（2000 μg／プレート）を参考に、2000 μg／プレートを最高用量とし、以下公比2で6段階の用量に設定した。

代謝活性化	試験物質		用量（μg／プレート）	平均復帰変異コロニー数／プレート				
				TA100	TA1535	WP2*uvr*A	TA98	TA1537
なし	陰性対照（生理食塩水）		0	153	11	19	16	5
	キロサイドN注		62.5	116	9	27	10	7
			125	137	9	19	15	6
			250	148	14	19	16	7
			500	160	12	26	12	4
			1000	154	7	38	18	3
			2000	154	7	38	21	8
	キロサイドN注 強制劣化品		62.5	145	14	20	19	3
			125	157	13	20	11	4
			250	146	15	18	16	3
			500	137	12	27	16	4
			1000	142	12	26	20	6
			2000	173	16	48	15	4
	陽性対照	AF2	0.01	593	－	113	－	－
			0.1	－	－	－	396	－
		NaN_3	0.5	－	285	－	－	－
		9AA	80.0	－	－	－	－	965
あり	陰性対照（生理食塩水）		0	144	9	14	20	7
	キロサイドN注		62.5	141	8	21	22	5
			125	136	5	17	27	6
			250	122	11	22	28	8
			500	140	11	29	33	10
			1000	116	12	33	25	8
			2000	151	9	41	23	10
	キロサイドN注 強制劣化品		62.5	129	11	22	24	9
			125	140	11	21	28	6
			250	130	8	22	25	3
			500	133	8	33	26	8
			1000	139	12	32	27	12
			2000	155	16	43	23	6
	陽性対照（2AA）		0.5	－	－	－	382	－
			1.0	1065	－	－	－	－
			2.0	－	169	－	－	275
			10.0	－	－	762	－	－

－：実施せず

2.2.2 哺乳動物培養細胞を用いる染色体異常試験

結果を表ニー12に示した。

キロサイドN注及びその強制劣化品ともに、0.125ないしは0.25 μg／mL以上で染色体の構造異常を有する細胞を増加させた。その増加の程度には、キロサイドN注及びその強制劣化品との間で明らかな差はなかった。また、倍数性異常の増加はなかった。

表ニー12　哺乳動物培養細胞を用いる染色体異常試験（1）

使用細胞	新生チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞（CHL／IU）						
溶媒	生理食塩水						
陽性対照物質	連続処理法及び短時間処理法（代謝活性化なし）：マイトマイシンC（MMC） 短時間処理法（代謝活性化あり）：ベンゾ(a)ピレン（B(a)P）						
試験方法	各用量ごとに2枚のプレートを用い、連続処理法では24及び48時間、短時間処理法では6時間処理した。 各用量あたり200個の細胞を観察し、構造異常を有する細胞（gapを含める場合と除く場合）及び倍数性異常を有する細胞の出現数を求めた。						
方法	試験物質	用量（μg／mL）	処理時間（hr）	回復時間（hr）	観察細胞数	構造異常（%）	倍数性異常（%）
						－gap	＋gap	
連続処理法	陰性対照（生理食塩水）	0	24	0	200	0.0	0.0	0.5
	キロサイドN注	0.0313			200	0.5	0.5	0.0
		0.0625			200	1.5	1.5	0.0
		0.125			200	2.0	2.0	0.0
		0.25			200	34.5**	34.5**	0.0
		0.5			131	63.4**	63.4**	0.0
		1			12	－	－	－
		2			2	－	－	－
		4			1	－	－	－
	キロサイドN注 強制劣化品	0.0313			200	0.5	0.5	0.0
		0.0625			200	0.0	0.0	0.0
		0.125			200	3.5*	3.5*	0.0
		0.25			200	14.0**	14.0**	0.0
		0.5			81	－	－	－
		1			5	－	－	－
		2			0	－	－	－
		4			0	－	－	－
	陽性対照（MMC）	0.05			200	46.0**	46.0**	0.0
	陰性対照（生理食塩水）	0	48	0	200	1.5	1.5	0.0
	キロサイドN注	0.0313			200	0.5	0.5	0.0
		0.0625			200	0.0	0.0	0.0
		0.125			200	3.0	3.0	0.0
		0.25			200	78.0**	78.5**	0.0
		0.5			200	95.5**	95.5**	0.0
		1			116	95.7**	95.7**	0.0
		2			3	－	－	－
		4			3	－	－	－
	キロサイドN注 強制劣化品	0.0313			200	0.0	0.0	0.0
		0.0625			200	0.5	0.5	0.0
		0.125			200	3.0	3.0	0.0
		0.25			200	67.5**	67.5**	0.0
		0.5			200	92.0**	92.5**	0.0
		1			147	100.0**	100.0**	0.0
		2			1	－	－	－
		4			2	－	－	－
	陽性対照（MMC）	0.05			200	72.0**	72.0**	0.0

－gap：ギャップを除く構造異常、＋gap：ギャップを含む構造異常
＊：$p<0.05$、＊＊：$p<0.01$、－：細胞毒性により観察細胞数が100個未満の場合、評価から除外した。

表ニ－12　哺乳動物培養細胞を用いる染色体異常試験（2）

方法		試験物質	用量（μg／mL）	処理時間（hr）	回復時間（hr）	観察細胞数	構造異常（%）		倍数性異常（%）
							－gap	＋gap	
短時間処理法	代謝活性化なし	陰性対照（生理食塩水）	0	6－18		200	0.0	0.0	0.0
		キロサイドN注	0.125			200	0.0	0.0	0.0
			0.25			200	0.0	0.0	0.0
			0.5			200	0.0	0.0	0.0
			1			200	7.5**	8.0**	0.0
			2			200	21.0**	21.0**	0.0
			4			200	28.0**	28.5**	0.0
			8			194	45.9**	45.9**	0.0
			16			42	－	－	－
		キロサイドN注強制劣化品	0.125			200	1.5	1.5	0.0
			0.25			200	0.0	0.0	0.0
			0.5			200	2.0	2.0	0.0
			1			200	2.5	2.5	0.0
			2			200	20.0**	20.5**	0.0
			4			200	39.5**	39.5**	0.0
			8			200	44.5**	44.5**	0.0
			16			47	－	－	－
		陽性対照（MMC）	0.1			200	51.5**	51.5**	0.0
	代謝活性化あり	陰性対照（生理食塩水）	0	6－18		200	1.0	1.0	0.0
		キロサイドN注	0.125			200	0.5	0.5	0.0
			0.25			200	2.0	2.0	0.0
			0.5			200	2.0	2.0	0.0
			1			200	1.5	2.0	0.0
			2			200	2.5	2.5	0.0
			4			200	11.0**	11.0**	0.0
			8			200	57.5**	57.5**	0.0
			16			200	87.5**	87.5**	0.0
		キロサイドN注強制劣化品	0.125			200	1.0	1.0	0.0
			0.25			200	0.5	0.5	0.0
			0.5			200	1.0	1.0	0.0
			1			200	1.5	1.5	0.0
			2			200	0.0	0.0	0.0
			4			200	13.0**	13.0**	0.0
			8			200	60.5**	60.5**	0.0
			16			200	86.5**	86.5**	0.0
		陽性対照（B(a)P）	20			200	63.5**	63.5**	0.0

－gap：ギャップを除く構造異常、＋gap：ギャップを含む構造異常
＊：$p<0.05$、＊＊：$p<0.01$、－：細胞毒性により観察細胞数が100個未満の場合、評価から除外した。

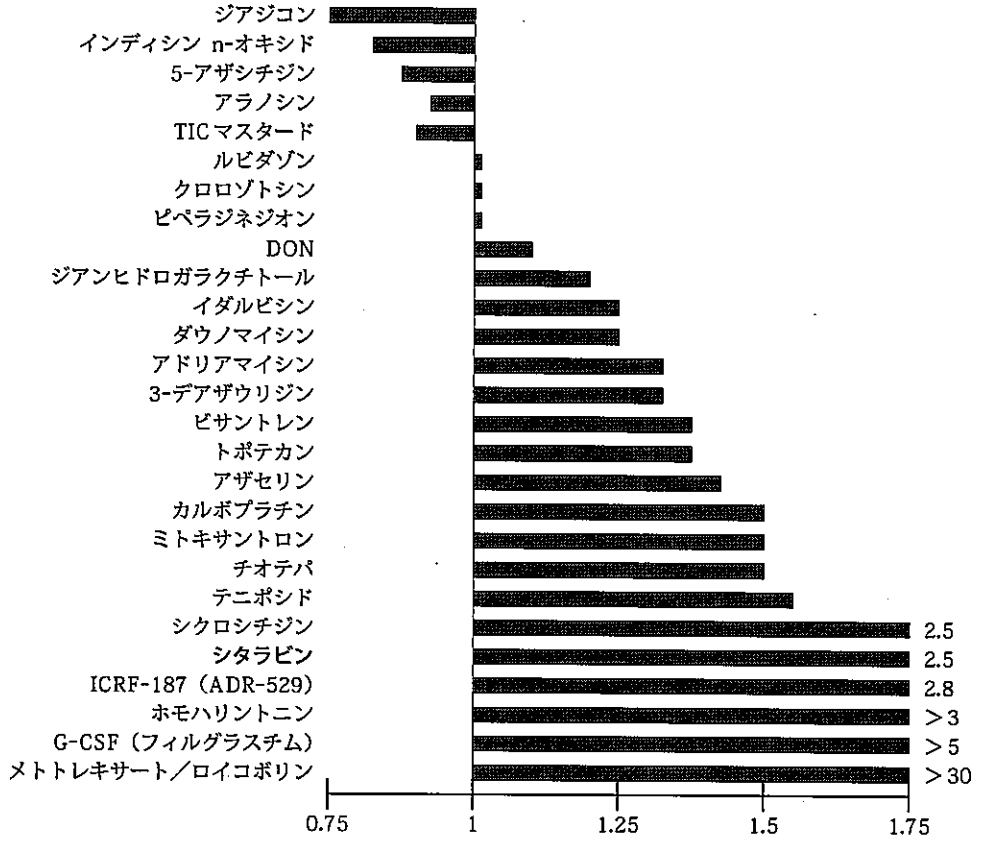
2.3 キロサイドN注強制劣化品の安全性試験の考察とまとめ

キロサイドN注を室温3年間保管品とほぼ同程度の類縁物質が含まれるよう強制的に劣化させ、ラット2週間反復投与毒性試験及び変異原性試験を実施して、その安全性を劣化前のキロサイドN注と比較検討した。

ラット2週間反復投与毒性試験では、白血球数の減少、胸腺、脾臓及びリンパ節の萎縮、骨髄の低形成等が、また変異原性試験では、復帰変異コロニー数の増加（細菌を用いる復帰突然変異試験）及び染色体の構造異常を有する細胞数の増加（哺乳動物培養細胞を用いる染色体異常試験）が認められたが、キロサイドN注とその強制劣化品との間で、認められた変化の種類及び程度の差はみられなかった。従って、キロサイドN注は通常保管条件下で劣化しても、その安全性に悪影響を及ぼすことはないと考えられた。

3. 幼若動物を用いた安全性試験

一般に抗がん剤の小児における最大耐量は成人より高い。NCIがスポンサーとなり成人及び小児で行われた27剤の第Ⅰ相試験において、19剤が成人の最大耐量より高く、シタラビンの場合も2.5倍と報告されている[4]（図ニー1）。



図ニー1　小児と成人の最大耐量（MTD）の比較

シタラビン大量療法は、1980年頃より小児に対しても海外で臨床治療や国内での試験研究等で適用され、副作用についても検討されている。Barriosら[1]はシタラビン大量療法における1歳半から16歳11ヵ月の白血病患児23例の副作用をまとめ、骨髄抑制、悪心・嘔吐が副作用の主体（100％）で、その他に薬剤性発熱（12／23例）、結膜炎（7／23例）、発疹（5／23例）、敗血症（5／23例）、粘膜炎（5／23例）、下痢（4／23例）、肝障害（1／23例）が認められるが、中枢神経系毒性は軽度の傾眠（短期間で消失）が2例であったと報告している。また、Tebbiら[2]は小児の固形腫瘍患児16例にシタラビン大量療法を試み、2例が死亡したが投与との関連はなく、認められた副作用は悪心・嘔吐（14／14例）、好中球減少（11／14例）、血小板減少（9／14例）、貧血（8／14例）、薬剤性発熱（2／14例）、腎及び肝障害（各1／14例）のみで、中枢神経系毒性は認められなかったと報告している。我国においても、斉藤ら[3]が小児白血病・悪性リンパ腫瘍患児36例延べ75コースのシタラビン大量療法の副作用を検討し、骨髄抑制（100％）、嘔吐（96％）、発熱（51％）、皮疹（35％）、結膜炎（21％）、口内炎（16％）、下痢（13％）、肝障害（13％）、肺障害（4％）、アナフィラキシー様反応（3％）及び静脈炎（1％）の他、

中枢神経系毒性として軽度な髄膜刺激症状（4％）、躯幹失調（3％）が認められたが、いずれも投薬終了後短時間で回復したと報告している。

これら小児のシタラビン大量療法で認められた副作用は、成人における副作用と質的に異なるものではなく、ほとんどは抗がん剤に共通して認められる主作用に基づく細胞増殖の活発な組織（骨髄、口腔-腸粘膜、表皮、肝臓等）に対する障害であった。これら細胞増殖の活発な組織に対する障害は可逆的で、細胞増殖能の高い小児では成人よりも回復が早いと考えられる[4]。一方、分裂しない神経細胞に対する障害であり、dose limiting factorとなる中枢神経系毒性は、小児において発現頻度が低く、軽度かつ短時間に消失するものであった。中枢神経系毒性に関しては、特に小脳症状が問題となっているが、Herzigら[5]は2歳から74歳の418例について解析し、その発現には年齢との相関が認められ、器質的な変化に繋がる重度の障害は20歳以下では0／47例、20歳以上50歳未満で9／234例、高齢者（50歳以上）で26／137例であったと報告している。神経細胞は加齢に伴って減少するが、細胞が死んでいく一方で、生き残った細胞にこれを代償するような反応が起こっている。この代償反応を可能とする可塑性、すなわち樹状突起の伸展、シナプスの新生、シナプス機能の変化等によりシナプス機能を再生する能力によって、中枢神経系の障害も、ある程度回復されると考えられる。しかし、神経細胞の可塑性は、加齢に伴って衰えると報告されている[6),7)]。また、高齢者では、肝機能や腎機能の低下により、薬物のクリアランスの低下が認められる。これらのことが相まって、高齢者では中枢神経系の障害が重度となったものと推察される。

以上のように、小児では成人よりも忍容性が高く、シタラビン大量療法におけるdose limiting factorとなる中枢神経系毒性も軽度であることを示唆する臨床成績が報告されていることから、幼若動物を用いた安全性試験実施の必要性はないと考える。

参考文献

1）Barrios, N. J., et al.：Cancer, **60**：165－169, 1987.
2）Tebbi, C. K., et al.：Cancer, **66**：2064－2067, 1990.
3）斎藤慎一、他：日本小児血液学会雑誌, **7**：570－574, 1993.
4）Bleyer, W. A.：Cancer Bull., **40**：461－469, 1992.
5）Herzig, R. H., et al.：J. Clin. Oncol., **5**：927－932, 1987.
6）Klassen, C. D.,：Casarett & Doull's Toxicology, Fifth Ed., 1995.
7）佐藤昭夫、朝長正徳編：脳・神経系のエイジング, 朝倉書店, 1989.

〔ホ〕薬理作用(参考)

〔総括〕

シタラビン大量療法時の薬理作用については以下のとおり検討されている。

1. シタラビンの細胞膜透過

急性白血病患者より分離した白血病細胞を用いて、シタラビンの細胞内蓄積における膜透過の役割が検討されている。

その結果、急性白血病患者より分離した白血病細胞ではヌクレオシド細胞膜透過能が低下しており、通常用量投与時の血漿中濃度に相当する細胞外シタラビン濃度では細胞内に十分なAra-CTPが生成されず、治療可能な細胞内Ara-CTP濃度を得るためには大量投与時の血漿中濃度に相当する細胞外シタラビン濃度が必要になることが明らかにされた。

2. 投与間隔の影響

ラットの急性白血病モデルを用いて、シタラビン大量投与時、抗腫瘍効果及び安全性に及ぼす投与間隔の影響が検討されている。

その結果、シタラビンを9～12時間の投与間隔で投与した時、白血病モデルマウスの脾白血病細胞のコロニー数が最低となり抗腫瘍効果も最も高くなること、また毒性も低いことが明らかにされた。

3. Ara-Uによる殺細胞作用増強効果

シタラビン大量投与時の殺細胞作用増強効果に対するAra-Uの役割が検討されている。

①L1210細胞においてAra-Uによる細胞周期のS期（DNA合成期）細胞数の濃度依存的増加が認められた。

②L5178Y白血病細胞において、Ara-U存在下、大量投与時の血漿中濃度に相当する濃度のシタラビン添加で細胞内へのシタラビンの蓄積が促進されること、またS期依存的酵素の活性が共存するAra-Uの濃度に依存して増加することが確認された。

③L5178Y白血病細胞移植マウスにおいて、Ara-U前処置によるシタラビンの抗腫瘍作用の増強効果が確認された

④高濃度Ara-UによりAra-CDPコリンの生成が増加し、急速な膜障害を引き起こすことが示唆された。

4. アポトーシス誘導作用

シタラビン処理したU-937ヒト白血病細胞のDNAを用い、アガロースゲル分析及びクロノゲニックアッセイにより、DNAの断片化と細胞の致死性についての検討が行われている。また、フローサイトメトリー法を用いてHL-60細胞にシタラビンを曝露した時のアポトーシスについて検討されている。

その結果、シタラビンがDNA断裂の活性化によって骨髄性白血病の致死性に寄与していること、またS期又はG_2期（分裂準備期）の細胞（又は少なくともS期の細胞）が選択的にアポトーシス誘導を受けやすいことが示唆された。

なお、参考とした薬理試験の概略を表ホ－1に示した。

表ホー1　薬理試験一覧表

試験項目	試験系及び例数	結果（要約）	報告者	報告年
シタラビン大量療法へ至る経緯		（総説）	Capizzi, R. L.	1996
シタラビンの細胞膜透過	ヒト白血病細胞（*in vitro*）	細胞外シタラビン1 μMでは、細胞内シタラビンは0.18±0.11 μM。50 μMでは、細胞内シタラビンは30±12.5 μMに上昇。	White, J. C.	1987
投与間隔の影響（抗腫瘍効果、安全性）	BNMLラット急性白血病モデル；n＝7	10～12時間間隔の投与が最も有効（ラット200mg／kg）。	Colly, L. P.	1984
	BNMLラット急性白血病モデル；n＝4～22	投与後（ラット200mg／kg）、8～10時間でS期に導入され、抗腫瘍効果も最も高く、また毒性も低い。	Colly, L. P.	1986
Ara-Uによるシタラビン大量投与時の殺細胞作用増強効果	L1210細胞（*in vitro*）	Ara-U（0～10^{-3}M）との24、48時間の接触により、S期細胞数の濃度依存的増加。非細胞毒性濃度のAra-U（2×10^{-4}～10^{-3}M）前処置で両薬物併用の細胞毒性が予測値の4～10倍に増強。	Chandrasekaran, B.	1992
	L5178Y細胞（*in vitro*）	Ara-U（10^{-3}M）存在下、10^{-4}及び10^{-6}Mシタラビン添加で細胞内シタラビンの蓄積促進。チミジンキナーゼ、デオキシシチジンキナーゼの特異的活性が、Ara-U濃度（10^{-5}～10^{-3}M）依存的に増加。	Yang, J. -L.	1985
	マウス移植L5178Y白血病；n＝8～20	Ara-U（180mg／kg i.p.＋183.75mg／24時間持続静脈内投与）＋シタラビン（40mg／kg）投与マウスの平均生存日数は対照群に比較して260％延長し、シタラビン単独及びAra-U単独に対しても有意に延長。90日後でも16匹中7匹生存。	Chandrasekaran, B.	1989
アポトーシス誘導作用	U-937（*in vitro*）	シタラビン（10^{-5}～10^{-4}M）がDNA断裂の活性化を起こし（アポトーシス誘発）、骨髄性白血病の致死性に寄与。	Gunji, H.	1991
	HL-60（*in vitro*）	シタラビン（2.5×10^{-5}M）でS期の細胞が選択的にアポトーシス誘導を受けやすいことを示唆された。	Gorczyca, W.	1993
DNA合成阻害作用	*in vitro*	(1) L5178Yに3.3 μM、6時間作用で45％阻害	Chu, M. Y.	1968
		(2) L5178Yに1.2 μM、1時間作用で80％阻害	Chu, M. Y.	1968
		(3) ヒトAMLに20 μM、3時間作用で83％阻害	Inagaki, A.	1969
		(4) ヒトCMLに10 μM、0.5時間作用で76％阻害	Creasey, W. A.	1966
シタラビンの抗腫瘍作用	マウス移植L1210白血病；n＝5～6	5日間連続投与では、i.p.、i.v.で200mg／kg／day，400mg／kg／day 1回投与では6400mg／kgまで用量依存的に白血病移植マウスの生存日数を延長させた。	長幡武光	1990
培養白血病細胞に対する効果	*in vitro*	(1) L5178Yに10 μM、2時間作用で80％殺細胞	Chu, M. Y.	1968
		(2) L5178Yに3 μM、6時間作用で93％殺細胞		
		(3) L1210に30 μM、0.5時間作用で82％殺細胞	Wilkoff, L. J.	1967
		(4) L1210に0.3 μM、12時間作用で95％殺細胞	Skipper, H. E.	1967

1. シタラビン大量療法時の薬理作用

シタラビンの投与法はその薬理作用、細胞内動態及び体内薬物動態より投与スケジュール依存性が高く、高用量を短期間投与した時よりも、低用量を長期間投与したほうが有効であることがSkipperら[1]によって白血病マウスを用いた実験により示された。この知見に従いSouthwest Oncology GroupやCancer and Leukemia Group Bらが種々のレジメンで臨床上の治療を試みたが、薬物抵抗性の再発性白血病に対しては限られた有用性しか認められなかった。

一方、急性白血病患者より採取した白血病細胞を用いてその細胞内動態を検討したところ、白血病臨床分離株はヒトもしくはマウスの白血病培養細胞系に比較してヌクレオシド透過能が低いことが示された。さらに、このような白血病患者に対してシタラビン大量療法が優れた抗白血病効果を示すことがRudnickら[2]によって示された。

その後、諸外国の多数の施設で再発・難治性急性白血病患者に対するシタラビン大量療法の臨床試験が多数実施され、その治療有効性が確認された。

通常用量のシタラビン（100mg／m^2）の持続静脈内投与では定常状態の血漿中濃度は約0.4 μM（0.10 μg／mL）程度で推移する。それに対して高用量のシタラビン（3g／m^2）を3時間持続静脈内投与された患者では定常状態の血漿中濃度は50 μM（12.2 μg／mL）以上で推移し、細胞外のシタラビン濃度が非常に高くなる[3]。細胞内へのシタラビンの膜透過は細胞外濃度に影響されるが、シタラビン等の核酸系の物質は膜に存在するトランスポーターを介して細胞内外の濃度勾配により細胞内へ輸送される[4][5]。すなわち、大量療法では細胞内外の濃度差を高めることにより膜透過を亢進させ、細胞内のシタラビン及びAra-CTP濃度を高めることができると考えられる。

1.1 シタラビンの細胞膜透過

ヒト白血病細胞においてシタラビンが活性ヌクレオシド体のAra-CTPに代謝されるまでには2つの重要な段階、すなわち膜透過と律速酵素デオキシシチジンキナーゼによるAra-CTPへのリン酸化を経て進行する〈p.114 図ホ－11〉。

シタラビン等の核酸系の物質は膜に存在するトランスポーターを介し細胞内外の濃度勾配により細胞内へ取り込まれるため、シタラビンの膜透過は細胞外濃度に影響される。

なお、Griffithsら[6]によってシタラビンの細胞内取り込みに関与すると考えられるヒトヌクレオシドトランスポーターがクローニングされ、11回膜貫通型で456残基の糖蛋白で構成されたes type（e：平衡型、s：ニトロベンジルメルカプトプリンリボシド阻害に対して感受性）トランスポーターであることが示されている。

1.1.1 ヒト白血病細胞におけるシタラビンの膜透過

Whiteらは、急性白血病患者から得られた白血病細胞を用いてシタラビンの細胞蓄積における膜透過速度を検討した。また、ヌクレオシドのトランスポーターに結合しその輸送能を阻害するニトロベンジルメルカプトプリンリボシド（NBMPR）を用い、培養ヒト白血病細胞とマウス腹水癌細胞のヌクレオシド透過部位について比較した。

[方法]

細胞とのNBMPR結合

0.05～3nM［^{3}H］NBMPR及び10 μM NBMPRもしくは0.05～3nM［^{3}H］NBMPRのみを添加した微小遠心チューブ中で細胞（3～5×10^{6}／mL）を20～22℃で45分間インキュベートした後、フタル酸油又はシリコン油を添加後、遠心によって細胞をペレット化して採取し、60℃で1時間以上、0.5mLの0.9M NaOH＋0.6％ラウリル硫酸ナトリウム中に溶解して［^{3}H］NBMPRを測定した。

シタラビン透過の測定

［^{3}H］シタラビン溶液100 μLに細胞懸濁液100 μL（2～3×10^{5}細胞）を加えることによって細胞内に［^{3}H］シタラビンを流入させ、5～6のデータポイントにおけるシタラビン流入データをミカエリス-メンテンの式に非線形に直接適合させることによって透過K_m（K_t）及び透過速度の最大値V_{max}（V_t）を測定した。

シタラビン蓄積速度

振盪浴中において、37℃で［^{3}H］シタラビンと細胞（0.5～2×10^{7}細胞／mL最小必須培地）をインキュベートし、放射活性を測定した。細胞の容積は（［^{3}H］$_2$O総水分スペース）－（［^{14}C］スクローススペース）として計算した。シタラビン蓄積速度は2分後に直線となり、その勾配はシタラビンの細胞内リン酸化速度を反映していると仮定され、リン酸化速度が最大速度の1／2となる細胞外シタラビン濃度（［細胞外シタラビン］$_{0.5}$）及び最大速度（V_p）はミカエリス-メンテンの式に非線形に適合させることによって推定した。

細胞内放射性同位元素標識の解析

［^{3}H］シタラビンと15分間インキュベートした後、10％トリクロロ酢酸 100 μLに重層したシリコン油300 μLの上に細胞懸濁液1mLを静かに重層し、遠心後、0.5Mトリオシチルアミン150 μLでTCA層を抽出した。抽出液中の総水分及び細胞外水分の容積はそれぞれ［^{3}H］$_2$O又は［^{14}C］スクロースとともにインキュベートした細胞懸濁液から測定した。［^{3}H］シタラビン代謝物は陰イオン交換HPLCで、細胞抽出液中の未変化［^{3}H］シタラビンはシタラビンのリン酸化誘導体と結合するDEAE-セファデックスA25で分離し定量した。

[結果]

急性白血病患者（45例）から得られた白血病細胞における50 μM（12.2 μg／mL）シタラビンの透過速度は、培養ヒト白血病細胞又はマウス腹水癌細胞における速度より遅かった。患者から得られた細胞の平均速度はヒト骨髄性白血病細胞系であるML-1細胞における速度の2％以下であった。新鮮分離ヒト急性白血病細胞では高親和性ヌクレオシド輸送阻害剤である［^{3}H］NBMPRとの結合部位数も少なかった。細胞1個あたりの平均［^{3}H］NBMPR結合部位数は患者61例で4223であったのに対して種々の実験細胞系では59000～183000であった（表ホ－2）。

また、急性白血病（AML）患者から得られた白血病細胞におけるシタラビン透過の速度論的パラメータを表ホ－3に示す。シタラビン蓄積の最大速度は低い濃度で達成され、AML細胞では、蓄積速度が最大速度の1／2となる平均細胞外シタラビン濃度（［細胞外シタラビン］$_{0.5}$）は4.9 μM（1.19 μg／mL）であった。

透過及びリン酸化の反応動力学定数を用いて、1 μM（0.24 μg／mL）又は20 μM（4.86 μg／mL）シタラビン濃度でのシタラビン取り込みに関するシミュレーションを行ったところ、細胞内リン酸化速度

は1 μMでは主に膜透過能に依存し、20 μMでは主にリン酸化酵素の触媒能に依存することが示唆された。

さらに急性白血病患者から分離した白血病細胞を用いてシタラビンの細胞内取り込みを検討した(表ホー4)。細胞外シタラビンが1 μMでは、細胞内未変化シタラビンは0.18±0.11 μMであったが、50 μMでは、細胞内未変化シタラビンは30±12.5 μM (50 μM×(0.60±0.25))に上昇し、シタラビンが細胞膜を透過して平衡に到達することが確認された。一方、マウスEhrlich腹水癌細胞では輸送能が高いため、高濃度及び低濃度のいずれにおいても細胞内及び細胞外のシタラビン濃度がほぼ同じであった。

表ホー2　シタラビン透過速度及びヌクレオシドキャリア部位

細胞系		透過率[a]	NBMPR部位[b]
ヒト(急性白血病患者)	急性白血病	14±15 (n=45)	4223±4334 (n=61)
培養ヒト白血病細胞	ML-1	805	139000
	HL-60	49	59000
	CCRF-CEM	N.D.	183000
マウス腹水癌細胞	Ehrlich	272	94000
	L5178Y	105	74000
	P388	N.D.	137000

N.D.、測定せず。
a) 50 μM [^{3}H] シタラビンにおけるpmol/分/10^6細胞±S.D.
b) 細胞1個あたりの最大特異的 [^{3}H] NBMPR結合部位±S.D.

表ホー3　AML細胞におけるシタラビンの膜透過及び細胞内蓄積の速度論

パラメータ		Mean±S.D.	例数	中央値
膜透過	V_t (pmol/分/10^6細胞)	126±142	13	88.3
	K_t (μM)	556±440	13	424
	V_t/K_t [a]	0.47±0.45	33	0.26
細胞内蓄積	Vp (pmol/分/10^6細胞)	1.98±1.20	20	1.56
	[細胞外シタラビン]$_{0.5}$ (μM) [b]	4.88±3.19	20	4.66

a) V_t及びK_tの測定値又は1 μMシタラビンにおいて測定した1つの輸送測定値から算出。
b) 最高蓄積速度の半分を達成する細胞外シタラビン濃度

表ホー4　細胞外シタラビン濃度に対する細胞内シタラビンヌクレオシド濃度の依存性

細胞		方法[a]	[細胞内シタラビン]/[細胞外シタラビン]	
			1 μM (0.24 μg/mL)	50 μM (12.2 μg/mL)
ヒト白血病細胞(急性白血病患者より分離)	Pt51	DEAE-セファデックスA25	0.27	1.02
	Pt52	HPLC	0.14	0.53
	Pt52	DEAE-セファデックスA25	0.12	0.41
	Pt53	DEAE-セファデックスA25	0.37	0.76
	Pt54	DEAE-セファデックスA25	0.10	0.38
	Pt55	HPLC	0.09	0.49
	Mean±S.D.		0.18±0.11	0.60±0.25
マウス腹水癌細胞	Ehrlich	DEAE-セファデックスA25	0.90	0.94

a) 細胞と [^{3}H] シタラビンを20分間インキュベートし、その後トリクロロ酢酸で抽出した。DEAE-セファデックスA25又は陰イオン交換HPLCのミニカラムを用いて未変化 [^{3}H] シタラビン(ヌクレオシド)を分離した

シタラビンの細胞膜透過のまとめ

急性白血病患者より分離した白血病細胞は培養ヒト白血病細胞やマウス腹水癌細胞に比較してヌクレオシド取り込み能が低く、再発・難治性急性白血病患者ではシタラビンに対する膜透過能が低下しているものと思われる。

薬効に寄与する細胞内Ara-CTPの蓄積を得るためにはリン酸化酵素（デオキシシチジンキナーゼ）の基質となる細胞内シタラビンの濃度を十分に確保することが必要となる。従って、膜透過の低下した患者において、十分な細胞内シタラビン濃度を得るにためには、高い細胞外シタラビン濃度、すなわち高い血漿中シタラビン濃度が必要となる。

急性白血病患者より分離した白血病細胞において細胞内シタラビンが最高蓄積速度の1／2を得るための細胞外シタラビン濃度は4.9 μM（1.19 μg／mL）であり、患者において治療効果を得るためには少なくともこの濃度（4.9 μM）以上の細胞外シタラビン濃度が必要であると考えられる。

シタラビンの2g／m^2、3時間点滴静脈内投与では30 μM（7.30 μg／mL）以上の血漿中シタラビン濃度が得られ〈p.123 図へー3〉、シタラビン大量療法での再発・難治性急性白血病患者に対する治療の有効性が示唆された。

1.2 投与間隔の影響

薬物抵抗性の再発白血病患者に対してシタラビン大量療法が優れた抗白血病効果を示すことがRudnickら[2]によって示された。臨床試験における最適投与スケジュールを決定するための動物を用いたシタラビン大量投与の投与間隔に関する検討がCollyらによって行われた。

1.2.1 抗腫瘍効果に及ぼす投与間隔の影響

Collyらはシタラビン大量投与時の細胞動態に及ぼす投与間隔の影響について検討した。

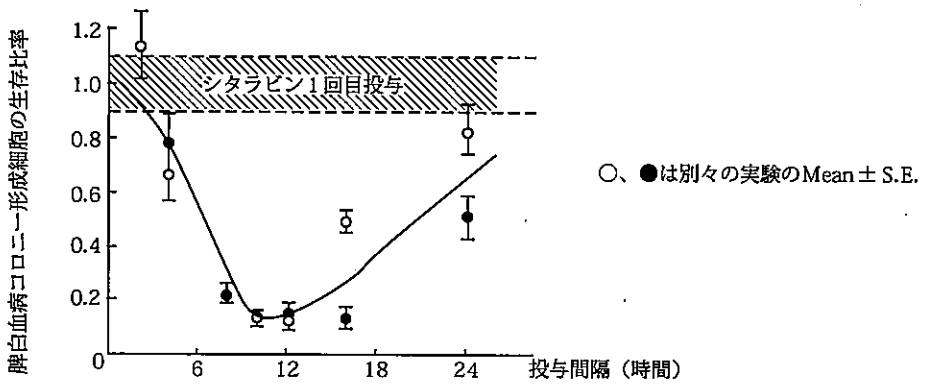
[方法]

ラットの急性白血病（Brown Norway Myeloid Leukemia）モデルを用いて、シタラビン大量投与（200mg／kg急速静注：ヒトに換算して1g／m^2に相当）を異なる時間間隔で2回投与し、投与終了2時間後の脾白血病コロニー形成細胞を計測し、その効果を評価した。また、200mg／kgの12時間毎2回間欠投与と400mg／kg24時間持続投与の投与スケジュールの差を比較した。

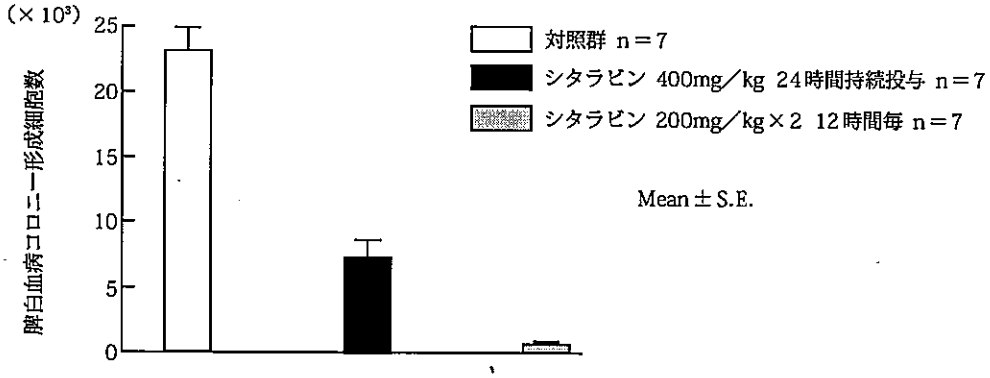
[結果]

図ホー1に2回目シタラビン注入後の脾白血病コロニー形成細胞の生存比率を示す。最大で約90％の減少が10～12時間の投与間隔で投与した時に得られた。また、12時間毎の間欠投与と24時間持続投与を比較した時、脾白血病コロニー形成細胞数はそれぞれ対照群の2％、31％残存し、間欠投与時に脾白血病コロニー形成細胞の効果的な減少がみられた。(図ホー2)。

すなわち、シタラビンを10～12時間の投与間隔で投与した時に白血病モデルラットの脾白血病コロニー形成細胞数が最低となり、この間隔での投与が最も有効であることが確認された。



図ホー1　シタラビン投与間隔による脾白血病コロニー形成細胞数の変化



図ホー2　脾白血病コロニー形成細胞に関するシタラビン間欠投与と持続投与の比較

1.2.2 安全性に及ぼす投与間隔の影響

細胞周期に依存するタイプの抗腫瘍剤は特定の細胞周期にある細胞に対して選択性を示す。シタラビンの場合、S期（DNA合成期）前期の細胞に強い効果を示すとされている。

Collyらはシタラビン大量投与による抗腫瘍効果及び毒性に及ぼす投与間隔の影響について検討した。

[方法]

ラットの急性白血病（Brown Norway Myeloid Leukemia）細胞を静注してから14日後にシタラビン投与（200mg／kg急速静注）を開始した。異なる投与間隔で7回投与し、動物の生存日数から効果を、死亡原因から毒性を評価した。

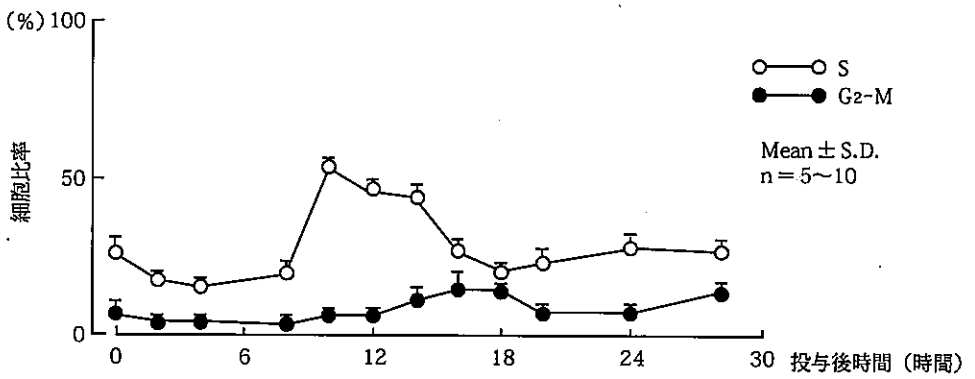
[結果]

シタラビンを1回投与した後の白血病細胞の細胞周期分布を検討した結果、S期細胞は投与直後に直接の殺細胞作用により減少（26％→13％）し、10～14時間で50％以上の細胞がS期に集積、即ち、8～10時間後に残存細胞の大部分がS期に入ることが推察された（図ホー3）。

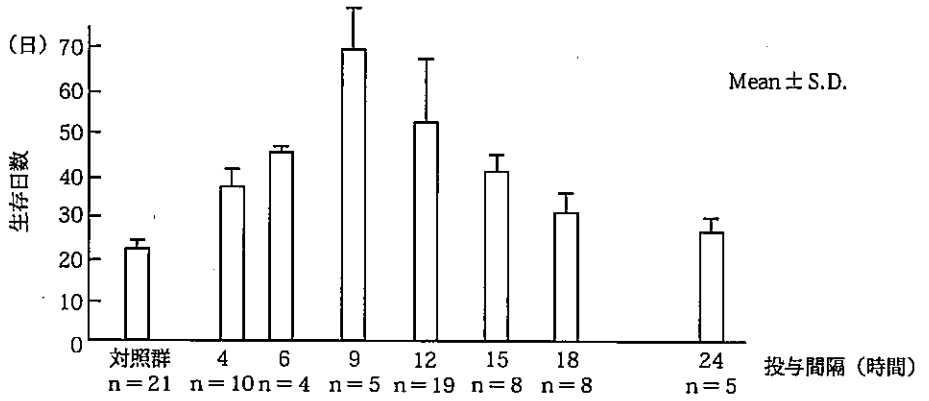
平均生存日数は、9時間毎に7回投与した群が最も長い。この投与間隔は初回のシタラビン投与による白血病細胞増殖阻害後、再び白血病細胞がDNA合成を開始する時期にほぼ一致した（図ホー4）。

毒性（胃腸障害を指標）は、6時間毎に7回投与した群が最も強かった（図ホー5）。

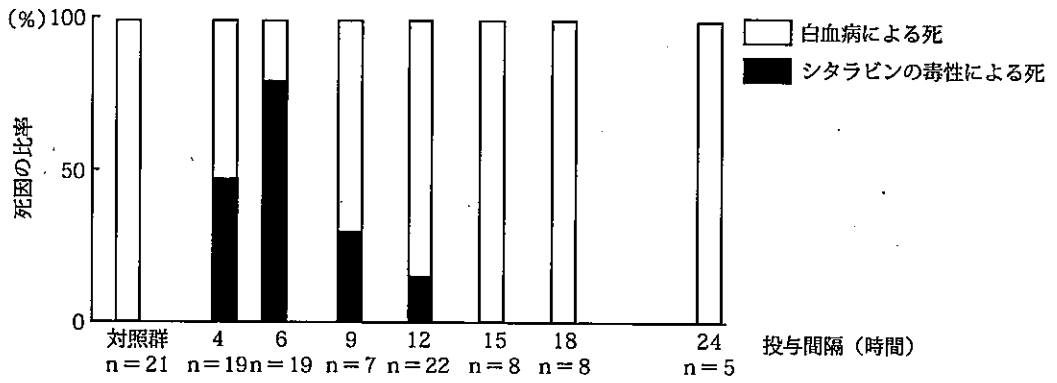
すなわち、白血病細胞のS期集積に先立ってDNA合成が開始されると考えられる投与後8～10時間において、残存細胞の多くがシタラビン感受性の最も高くなるS期に導入されるため、最も抗腫瘍効果が高まりかつ毒性が低くなることが推察された。



図ホー3　シタラビン投与後の白血病細胞の細胞周期分布



図ホー4　シタラビン投与間隔による平均生存日数



図ホー5　シタラビン投与間隔によるラットの死因の分布

投与間隔の影響のまとめ

シタラビン大量療法の投与間隔を抗腫瘍効果及び安全性の面から検討した結果、9～12時間が適当であった。これはシタラビンが、細胞増殖を阻止し、G_0期（休止期）の白血病細胞をS期の中に引き入れるためであると考えられる。

1.3 薬剤耐性

急性白血病の治療継続において、薬剤に対する耐性の発現が問題となる。

シタラビンに対する耐性発現の機序として、

①活性代謝物Ara-CTPへの生合成経路におけるデオキシシチジンキナーゼ活性の低下。

②不活性なAra-Uへの代謝酵素であるデオキシシチジンデアミナーゼ活性の上昇。

等が考えられており、その結果、十分な細胞内Ara-CTP濃度が得られず、抗腫瘍効果を発揮できないものと考えられる。

従って、シタラビン大量療法で細胞内シタラビン濃度及びAra-CTP濃度を高めることにより、薬剤耐性を克服できると考えられる。

2. シタラビン大量投与時の殺細胞作用増強効果

シタラビン大量投与時、細胞膜トランスポーターを介するシタラビンの細胞内への取り込みの結果、種々の薬理作用により殺細胞作用及び抗腫瘍効果が増強される。

この薬理作用のうち、細胞内Ara-CTP濃度の上昇に伴う殺細胞作用の増強が重要と考えられる。

2.1 Ara-Uによるシタラビン大量投与時の殺細胞作用増強効果

シタラビン抵抗性細胞においては不活性なAra-Uへの代謝酵素であるデオキシシチジンデアミナーゼ活性が上昇しており、またCapizziら[3]のシタラビン大量療法を施行した白血病患者における薬物動態及び代謝の研究よりシタラビン3g／m^2を3時間で持続静脈内投与時のシタラビン最高血漿中濃度値は50 μM（12.2 μg／mL）以上で通常用量（シタラビン100mg／m^2）を持続静脈内投与した時の定常状態の濃度（0.4 μM；0.10 μg／mL）以上の濃度を540分間以上持続している。脱アミノ化代謝物Ara-Uも同時に大量に生成され、血漿中Ara-U濃度は100～300 μMに達し、$t_{1/2}$＝3.75時間の血漿中半減期で推移する。

シタラビン大量投与時に血漿中に持続される高濃度のAra-Uが、シタラビンの殺細胞作用にどのような影響を与えるかについて、以下のとおり検討されている。

2.1.1 Ara-UのS期細胞の用量依存的蓄積効果及び殺細胞作用増強効果

ChandrasekaranらはL1210マウス白血病細胞を用いて、Ara-Uの細胞周期並びに殺細胞作用に与える影響について検討した。

[方法]

BrdUrd（臭化ウリジン）に対するモノクローナル抗体を用いた細胞周期分析

細胞は、まず、30 μM BrdUrdと37℃で30分間インキュベーションした後70％氷冷エタノールで洗浄し固定した。その後RNA分解酵素を加え、酸で変性させ、BrdUrdに対するマウスモノクローナル抗体、蛍光（FITC）標識ヒツジ抗マウスIgG抗体（Sigma Chemical Co.）を加えた。DNAは、プロピジウムヨウ素で染色し、二重標識細胞をフローサイトメーターで分析した。

クロノゲニックアッセイ

L1210細胞（4×10^4細胞／mL）を、Ara-U（200～1000 μM）の存在下、非存在下で48時間インキュベート後、10～100 μM（2.43～24.3 μg／mL）のシタラビンを添加し3時間インキュベートした。その後洗浄して薬物を除去し、0.3％軟寒天上でコロニーを形成させ生育したコロニーの数を計測した。

[結果]

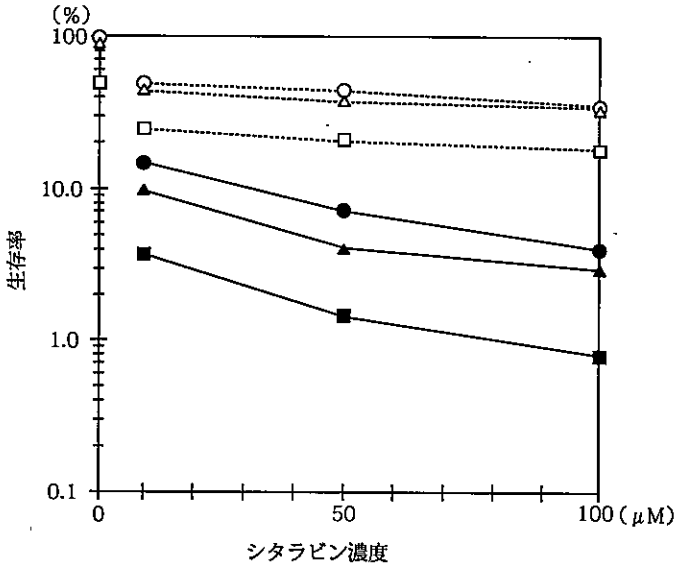
細胞周期に対するAra-Uの用量反応性を表ホ－5に示す。L1210細胞は、Ara-Uとの24及び48時間の接触により、対照に比べ、S期細胞数の有意な濃度依存的増加を示した。

殺細胞作用増強効果の検討において、10、50、100 μM（2.43、12.2、24.3 μg／mL）のシタラビンを単独で3時間添加することにより、白血病細胞の生存率はそれぞれ対照に比べ49％、41％、36％となった。高用量シタラビン投与の白血病患者の血漿中で得られたAra-U濃度200又は400 μMでは、細胞毒性はみられないことが明らかにされており[3]、これらの非細胞毒性濃度のAra-Uをシタラビンに先だって投与すると、両薬物併用による殺細胞作用が相加的として予測される値の4～10倍に増強された（図ホ－6）。

表ホー５　L1210細胞の細胞周期分布に対するAra-Uの濃度依存的作用

Ara-U (μM)	24時間			48時間		
	G_1	S	G_2＋M	G_1	S	G_2＋M
0	37±1	55±3	8±1	44±4	54±4	5±0.4
200	27±3	62±3	9±1	43±3	52±2	7±0.3
400	22±2	68±3	9±2	33±4	58±4	7±0.2
600	17±3	73±3	9±3	25±2	67±2	7±1
800	15±1	75±3	10±2	23±1	70±1	6±0.4
1000	13±4	76±7	10±2	22±1	71±2	6±1

Mean±S.D.
指数関数的に増殖するL1210細胞は、Ara-Uの漸増的濃度に24及び48時間、その後30μM BrdUrdに30分間接触。細胞は、固定した後処理し、分析。



図ホー６　シタラビンの細胞毒性に対するAra-U 48時間前投与の作用
予測生存率（Ara-U濃度：○；200μM、△；400μM、□；1mM）
生存率（Ara-U濃度：●；200μM、▲；400μM、■；1mM）
各ポイントは、２回以上の測定の平均を示す。
予測生存率の推定は、２薬物併用投与の予測相加効果を、別に測定したそれぞれの薬物の単独薬物投与により得られた生存率の積（%）で表わした（3回以上の測定の平均）。

2.1.2 Ara-Uによる細胞内シタラビン蓄積量及び酵素活性の増加

Yangらはシタラビン大量投与時、Ara-UのL5178Yマウス白血病細胞における細胞内シタラビン蓄積量、デオキシシチジンキナーゼ及びチミジンキナーゼの酵素活性に与える影響について検討した。

[方法]

細胞内シタラビン濃度の測定

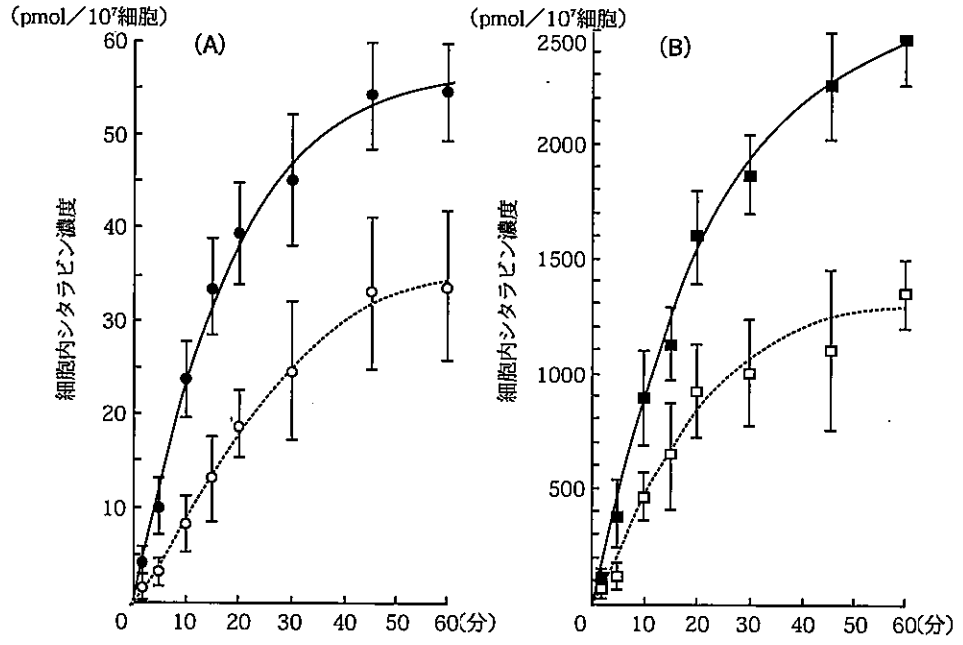
Ara-U（10^{-3}M）存在下又は非存在下、10^6／mLのL5178Y細胞を37℃の振とう水浴中で24時間インキュベートし、[^{3}H] シタラビン及びシタラビンを加えた。指定の時間間隔で細胞懸濁液1mLを採取後この細胞を遠心分離して洗浄し、リン酸等張緩衝液1mL中に再懸濁した。その50 μLをとり、シンチレーション水溶液を加えて液体シンチレーションカウンターでカウントした。

酵素活性の測定

デオキシシチジンキナーゼ及びチミジンキナーゼの特異的酵素活性はそれぞれの放射性基質と細胞抽出物とをインキュベートして反応させ、反応液をろ紙にスポットしアルコールで洗浄後、酵素反応生成物の放射活性を、シンチレーション水溶液を加えて液体シンチレーションカウンターでカウントすることにより測定した。

[結果]

Ara-U（10^{-3}M）存在下、10^{-4}M（24.3 μg／mL；シタラビン大量投与時の血漿中濃度に相当）及び10^{-6}M（0.24 μg／mL）のシタラビン濃度において、L5178Y細胞内へのシタラビン蓄積が促進されることが確認されている（図ホー7）。また、S期依存性酵素であるチミジンキナーゼ及びデオキシシチジンキナーゼの特異的活性がAra-U共存下、Ara-Uの濃度に依存して増加することが確認された（表ホー6）。



図ホー7　L5178Y細胞におけるシタラビンの細胞蓄積に対するAra-U（10^{-3}M）前投与の作用

指数関数的に増殖する細胞に、Ara-U 10^{-3}Mを24時間投与した後、[^{3}H] シタラビンを加えた。
その後60分間に一連のサンプルを採取した。シタラビンの全細胞中濃度は、方法の項に示したように測定した。
（A）○；シタラビン 10^{-6}M、●；Ara-U前投与（B）□；シタラビン 10^{-4}M、■；Ara-U前投与

表ホー6　L5178Y細胞における酵素活性に対するAra-U投与の作用

Ara-U濃度 (M)	チミジンキナーゼ		デオキシシチジンキナーゼ	
	酵素活性／10^7細胞	比率 (%)	酵素活性／10^7細胞	比率 (%)
(対照群)	0.75±0.13	—	0.05±0.02	—
10^{-5}	0.85±0.19	113	0.06±0.02	122
10^{-4}	1.16±0.29	155	0.1±0.02*	202
10^{-3}	1.34±0.32*	179	0.18±0.03**	360

L5178Y 10^5細胞は、Ara-Uの存在下又は非存在下で37℃24時間インキュベーションした。
3回の実験結果。検出可能なデオキシシチジンデアミナーゼ活性はみられなかった。
＊；$p<0.05$、＊＊；$p<0.001$（対 対照群）

2.1.3 抗腫瘍効果増強

Chandrasekaranらはシタラビン大量投与時、Ara-Uのシタラビンによる治療効果の増強についてマウス移植L5178Y白血病細胞を用いて検討した。

[方法]

マウス抗腫瘍効果の検討

DBA／$2F_1$で継代したL5178Y細胞はAKR×DBA／$2F_1$マウス（♂）の腹腔内に10^5もしくは10^6細胞移植し、24時間後（day1）にAra-U（180mg／kg）を腹腔内投与し、直後より25mg／mLのAra-Uを0.0051mL／分の流速で皮下に72時間（day1～4）持続注入した。対照群には生理的食塩液を処置した。シタラビンは40mg／kgをday3からday4にかけて24時間で持続注入した。その後毎日観察し、体重変化と平均生存日数より毒性と抗腫瘍効果を判定した。

[結果]

このシタラビン代謝の増加と実際の治療との関連を表ホー7に示す。なお、Ara-Uによるシタラビンの全身的な代謝の減少及び活性代謝物Ara-CTPへの白血病細胞内代謝の増大について検討するため、薬効を示さないシタラビン用量にて実施された。

Ara-Uの48時間持続投与では毒性も治療効果もみられなかった。シタラビンの24時間皮下持続注入でも毒性は見られなかった。10^5細胞を移植し、Ara-U前処置後シタラビンで治療したマウスの平均生存日数は対照群に比較して260％延長し、シタラビン単独及びAra-U単独に対しても有意に延長した。90日後においても16匹中7匹生存していた。

表ホー7　マウス移植L5178Y白血病に対するAra-U前処置のシタラビンの抗腫瘍効果に与える影響

群名	マウスの体重（g）				生存日数の中央値（日）		90日後の生存数	
	投与前		投与後					
	10^5細胞	10^6細胞	10^5細胞	10^6細胞	10^5細胞	10^6細胞	10^5細胞	10^6細胞
対照（投与なし）	26.9±1.3	25.7±1.1	27.4±1.4	26.4±1.2	20	12	1／17	0／20
Ara-U	26.2±1.1	27.1±1.4	26　±1	27.4±1.5	29	11	1／8	0／12
生理食塩液後にシタラビン	26.8±1.1	26.1±1.2	27.1±1.2	26.3±1.2	17	11.5	0／8	0／18
Ara-U後にシタラビン	26.9±1.2	25.9±1.1	26　±1.3	25.7±1.2	72	15.5	7／16	0／20

Mean±S.D.
L5178Y 10^5もしくは10^6細胞をマウス腹腔内に移植した。Ara-Uはday1～4（72 時間）、シタラビンはday3～4（24時間）皮下に持続注入した。

Ara-Uによるシタラビン大量投与時の殺細胞作用増強効果のまとめ

シタラビン大量投与時に生成するAra-Uが
①生成物の競合阻害を介しデオキシシチジンデアミナーゼによるシタラビン不活性化を抑制する
②細胞周期をS期に滞留させ、このS期細胞の蓄積が、デオキシシチジンキナーゼ等のS期に特異的な酵素の相対的増加を引き起こし、このためシタラビンからAra-CMP、さらにはAra-CTP及びシタラビン-DNAへの代謝を促進する
ことにより、シタラビンの殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強させるものと考えられる。

2.2 シタラビン大量投与時に生成されたAra-CDPコリンによる膜障害に起因する急速な細胞融解効果

Capizziら[7]はシタラビン大量療法の際、初回の薬物投与後DNA合成阻害効果が出現すると考えられる時期（36～72時間後）より早い時点で、シタラビンによる細胞融解効果が認められる現象を見いだした。高用量のシタラビン（3g／m^2）を3時間持続静脈内投与された患者では定常状態の血漿中濃度は50～100 μM（12.2～24.3 μg／mL）で推移し、これらの患者においては、シタラビンの生化学的な作用機序からは説明できない白血病細胞の活発な融解が36～48時間以内におこる。

Yangら[8]はAra-Uで前処置した時、シタラビンからAra-CDPコリンの生成を増加させることを示し、Kuceraら[9]は細胞内及び血漿中に持続する高濃度のAra-UによりAra-CDPコリンが少量投与に比較して多く生成されることを示している。

すなわち、シタラビン大量投与により増加したAra-CDPコリンが膜障害に起因する急速な細胞融解を起こすため、殺細胞作用を増強するものと考えられている。

2.3 アポトーシス誘導作用

2.2で述べた数時間以内に起こる細胞融解は細胞にDNAの断片化すなわちアポトーシスが誘導されること、またこのアポトーシス誘導は細胞に対する致死性と一致することも示されている。

馬島ら[10]は固形癌細胞ではアポトーシス誘導に数日間を要するのに対して白血病細胞では数時間でアポトーシスを誘導することより、白血病においてはアポトーシスが誘導されやすいこと、従って、白血病細胞におけるアポトーシス誘導は臨床効果に直接結びつく可能性のあることを示唆している。

また、ヒト白血病細胞株であるU-937及びHL-60に対してシタラビンは大量投与により到達する最高血漿中濃度、50～100 μM（12.2～24.3 μg／mL）以下の濃度で細胞致死に至るアポトーシスを誘導すること、またシタラビンによる細胞のアポトーシス誘導は細胞周期のS期に特異的であることが以下のとおり示されている。

2.3.1 アポトーシス誘導による細胞致死作用

Gunji らはシタラビンのヒト骨髄性白血病細胞に対する DNA 断片化の誘導について検討した。

[方法]

様々な濃度のシタラビンで処理した U-937 ヒト白血病細胞の DNA をアガロースゲルで分析した。また、軟寒天中でのコロニー形成能を指標としたクロノゲニックアッセイをおこないシタラビンで誘導された DNA の断片化と細胞の致死性についてその関連性を検討した。

[結果]

シタラビンで処理していない細胞には DNA 断片化に特徴的な泳動像は見られなかった。さらに、10^{-7}M（0.02 μg／mL）シタラビンの６時間処理は DNA のゲル中での移動性（DNA 断片化パターン）にはほとんど効果を示さなかった。これに対して10^{-6}M（0.24 μg／mL）シタラビンの同様の曝露はかすかではあるが、検出可能な200塩基対の倍数の DNA 断片化パターンを示した。このパターンは10^{-5}M（2.43 μg／mL）及び10^{-4}M（24.3 μg／mL）シタラビンの処理でより顕著となった（図ホ－8A）。

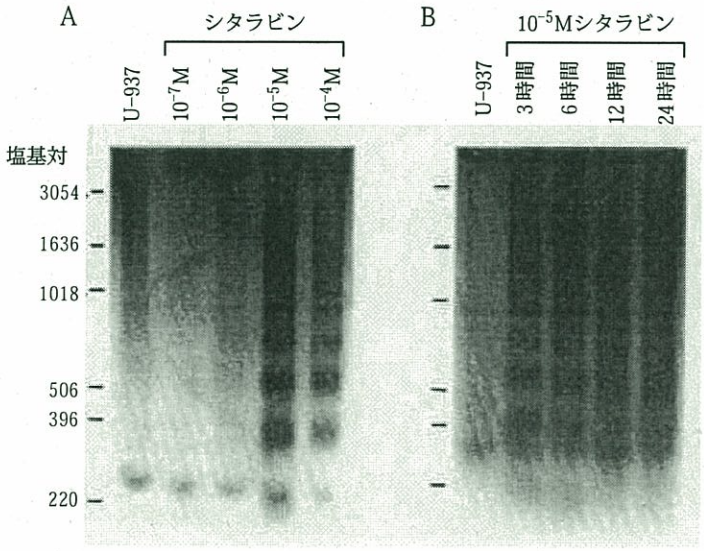
また、10^{-5}Mシタラビンを３～24時間の範囲で細胞に曝露した時、DNA のラダー化は３及び６時間で検出可能であったが、長めの曝露はさらに拡散したパターンの DNA 崩壊を示した（図ホ－8B）。

一方、軟寒天中でのコロニー形成能の検討で10^{-7}M6時間のシタラビン処理では約20％の生存率の低下であったが、10^{-6}M曝露では75％の生存率の低下となった。10^{-5}M及び10^{-4}Mシタラビンの同様の曝露はほとんど完全な殺細胞作用を示した（図ホ－9A）。

10^{-5}Mシタラビンの３時間処理でも10％以下の生存率であった（図ホ－9B）。

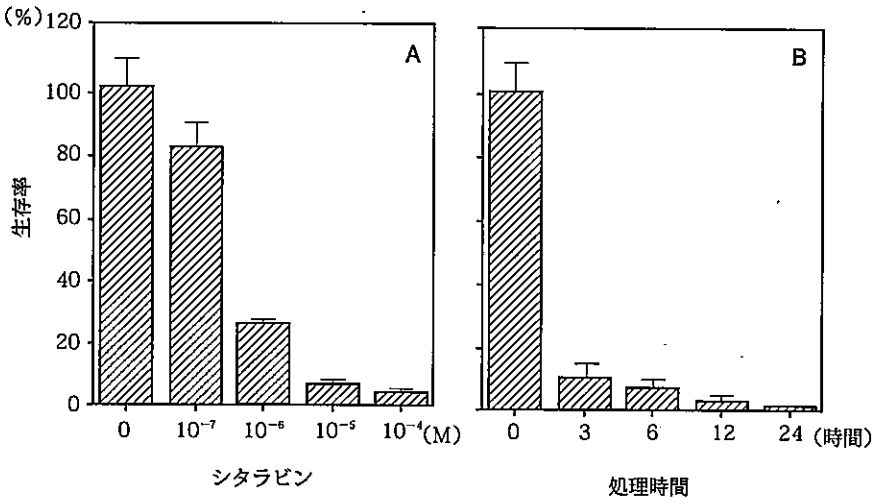
これらの結果はシタラビン処理による DNA 断片化は細胞死を伴っており、白血病細胞のこの薬物に対する感受性がヌクレオゾーム間の部位での分断の結果である可能性を示している。

従って、シタラビンはプログラムされた細胞死で観察された DNA 断裂の活性化によって、骨髄性白血病細胞の致死性に寄与していることを示唆している。



図ホ－8　DNA フラグメンテーションに対するシタラビンの影響

U-937 細胞を（A）表示濃度のシタラビンで６時間、（B）10^{-5}Mのシタラビンで３～24時間処理した。細胞を洗浄後、２％アガロースゲルを用いて DNA フラグメンテーションについてモニターした。



図ホー9　U-937細胞のコロニー形成性生存率に対するシタラビンの影響

U-937細胞を（A）表示濃度のシタラビンで6時間、（B）10^{-5}Mのシタラビンで3～24時間処理した。
細胞を洗浄後、0.4％寒天培地で平板培養した（3×10^3／プレート）。
無処置細胞ではプレート1枚当たり308±22個のコロニーが形成された。

結果は3回の測定値のMean±S.D.

2.3.2 アポトーシス誘導と細胞周期特異性

Gorczycaらは種々の薬剤により誘発されるアポトーシスに対するHL-60細胞の感受性における細胞周期関連の差異について検討した。

[方法]

指数関数的に増殖中のHL-60細胞に種々の薬剤を曝露し、低分子DNAの抽出に続くDNA含量測定に基づく方法、及び*in situ*でDNA鎖開裂を標識するための外因性末端デオキシヌクレオシド転移酵素を用いた2種類の異なるフローサイトメトリー法を用いてこれらの薬剤により誘発されるアポトーシスに伴うエンドヌクレオシスを解析した。

[結果]

指数関数的に増殖中のHL-60細胞を種々の薬剤に曝露するとアポトーシスが認められた。影響は処理後3～6時間以内に速やかに認められ、フローサイトメトリーによるDNA含量測定により、シタラビンで処理した細胞でアポトーシスに典型的なDNA断片を含む細胞の出現に一致して、S期細胞が8％と著明に減少しており、これらの結果は、S期又はG_2期（分裂準備期）の細胞（又は少なくともS期の細胞）が選択的にアポトーシス誘導を受けやすいことを示唆している（表ホー8、図ホー10）。

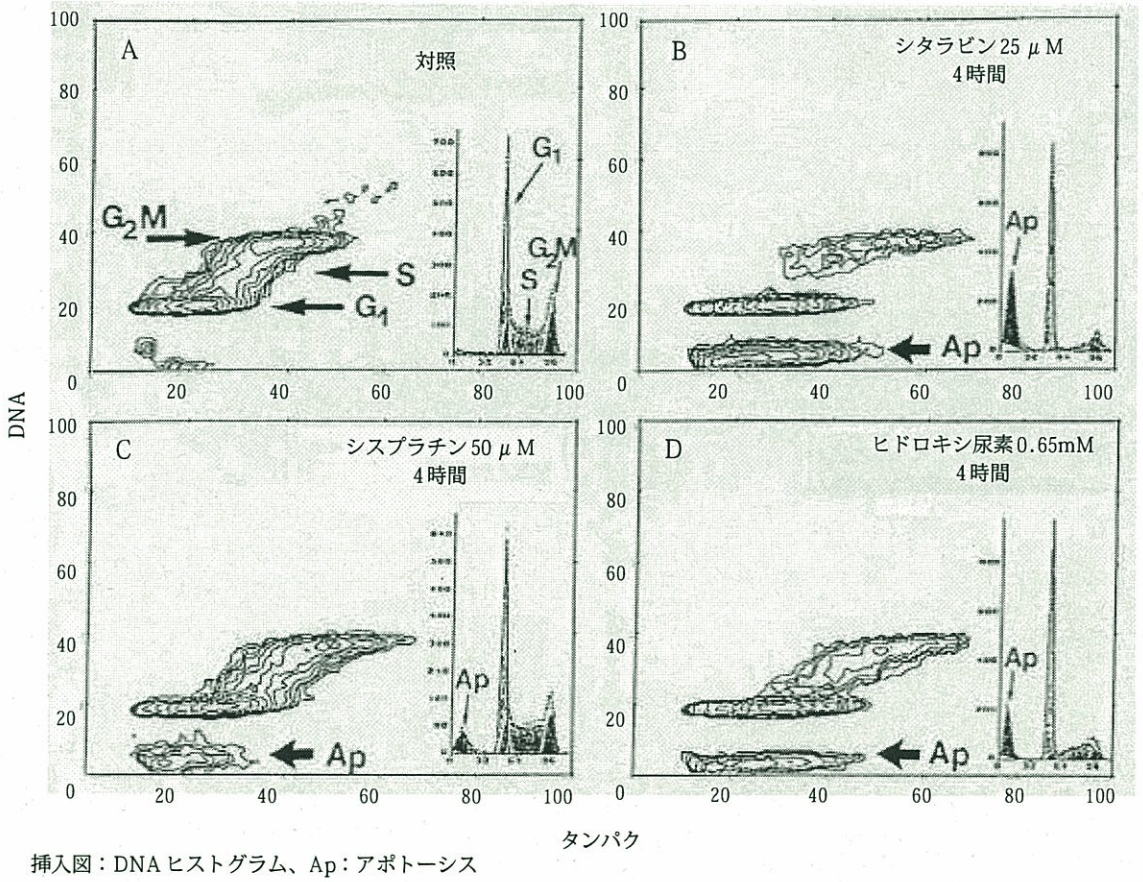
表ホー8　HL-60細胞に速やかにアポトーシスを誘発する濃度及び線量の種々の薬剤、高温及びγ線照射の非アポトーシス細胞集団の細胞周期分布に対する影響

処理	実験回数	細胞周期			アポトーシス
		G_1	S	G_2＋M	
対照	11[a]	39±3	47±5	14±3	2± 1
	8[b]	40±6	45±5	15±5	4± 2
カンプトテシン（0.15 μM：3時間）	5[a]	77±4	10±3	13±2	31± 9
	5[b]	74±2	10±3	16±3	35± 5
テニポシド（1 μM：3時間）	5[a]	66±8	22±7	11±5	31± 8
	2[b]	76±4	8±5	16±1	36± 4
アムサクリン（1 μM：6時間）	3[a]	58±3	12±1	30±3	48±11
	2[b]	62±9	10±8	28±5	52± 6
ミトキサントロン（2 μM：4時間）	5[a]	63±2	22±6	14±6	31± 8
フォストリエシン（50 μM：4時間）	3[a]	33±5	44±3	22±3	24± 4
	3[b]	44±3	38±1	18±6	28± 8
H7（50 μM：6時間）	2[a]	71±9	20±5	9±4	56±18
ゲニスタイン（0.2mM：6時間）	2[a]	32±5	48±5	20±2	22± 3
シタラビン（25 μM＝6.08 μg／mL：4時間）	2[a]	80±5	8±3	11±1	40± 3
ヒドロキシ尿素（0.65mM：4時間）	2[a]	76±8	15±5	8±2	24± 5
アザシチジン（0.4 μM：4時間）	1[a]	24	59	17	37
	2[b] [c]	31	40	29	24
ナイトロジェンマスタード（2 μM：6時間）	2[a]	31±14	52±16	17±1	36±12
シスプラチン（50 μM：4時間）	3[a]	41± 1	41± 9	17±9	30±26
シクロヘキシミド（20 μM：3時間）	2[a]	43± 2	46± 2	11±2	16± 3
	1[b]	43	42	15	20
高温（43℃、30分間、6時間）[d]	3[a]	31± 4	54± 3	14±6	32±13
放射線照射（25Gy、3時間）	2[a]	42± 5	52± 6	6±1	33± 4
	3[b]	56±11	35±10	9±1	39± 3

Mean±S.D.

a）種々の細胞周期にある細胞割合及びアポトーシス細胞の割合はジアミノ-2-フェニルインドール又はジアミノ-2-フェニルインドールとスルホロダミンにより染色したDNAに基づいて概算した。

b）TdT分析、c）アザシチジン2 μM、d）43℃の高温で30分間処理後、37℃で6時間インキュベーション



挿入図：DNAヒストグラム、Ap：アポトーシス

図ホー10　HL-60対照細胞及びシタラビン、シスプラチン及びヒドロキシ尿素処理細胞のDNA／タンパク二変量分布

3. シタラビンの薬理作用

参考までにシタラビンの基本的な薬理作用について以下に記載する。

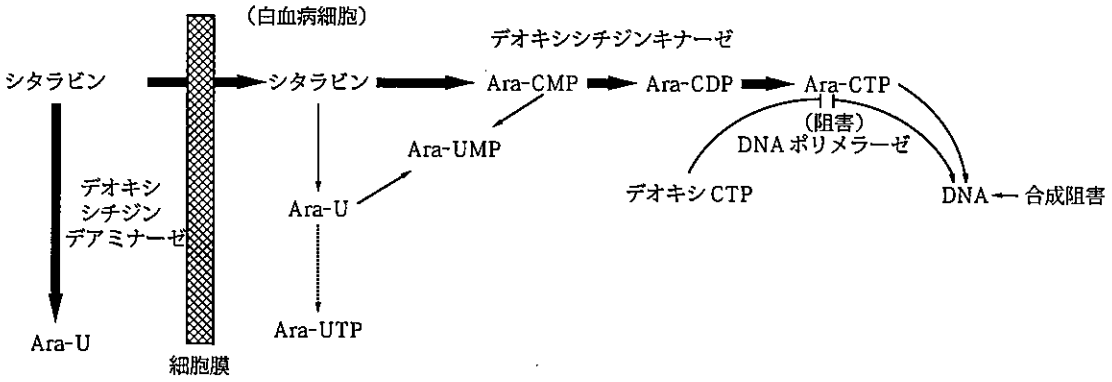
3.1 シタラビンの作用機構

シタラビンは生体内のデオキシシチジンキナーゼによってリン酸化された活性代謝物Ara-CTPがDNAポリメラーゼを阻害し、DNA合成を抑制するとともに増殖細胞のDNAに組み込まれて細胞分裂を阻害すると考えられている。

3.1.1 DNA合成阻害作用の機構

DNA合成阻害作用は、活性代謝物Ara-CTPが細胞周期のS期においてデオキシCTPと競合し、DNAポリメラーゼを阻害するためと考えられている。

シタラビンの代謝過程と細胞内作用機構の模式図を図ホー11に示す。



図ホー11　シタラビンの代謝過程と細胞内作用機序

3.1.2 DNA合成阻害作用

Momparlerらは培養細胞にシタラビンを曝露し、放射性同位元素を標識した核酸類のDNAへの取り込みを指標としてDNA合成に及ぼすシタラビンの影響について検討した結果を集約している。そのうち、白血病細胞の結果について示す。

[方法]

各細胞にシタラビンと放射性同位元素を標識した核酸類を加え（④はシタラビン曝露後放射性同位元素を添加)、一定時間培養後DNAを過塩素酸で抽出し放射活性を測定した。それぞれの放射性同位元素及び培養時間は以下のとおりである。

① [^{3}H] チミジン、6時間
② [^{3}H] ウリジン、1時間
③ [^{3}H] チミジン、3時間
④シタラビンを30分曝露後、[^{3}H] シチジンを添加して40分間

[結果]

シタラビンは腫瘍細胞内への放射性同位元素標識した核酸類のDNAへの取り込みを阻害し、DNA合成を阻害していることが確認された（表ホー9)。

表ホー9　シタラビンによるDNA合成阻害（*in vitro*）

細胞	シタラビン濃度	曝露時間（時間）	標準物質	阻害率（%）	文献No.
L5178Y	3.3 μM (0.80 μg/mL)	6.0	[^{3}H] チミジン[a)]	45	①
L5178Y	1.2 μM (0.29 μg/mL)	1.0	[^{3}H] ウリジン	80	②
ヒト慢性骨髄性白血病細胞	20 μM (4.90 μg/mL)	3.0	[^{3}H] チミジン	83	③
ヒト急性骨髄性白血病細胞	10 μM (2.43 μg/mL)	0.5	[^{3}H] シチジン[a)]	76	④

a) シタラビン曝露後添加

①Chu, M. Y., et al.：Biochem. Pharmacol., **17**：741－751, 1968.
②Chu, M. Y., et al.：Biochem. Pharmacol., **11**：423－430, 1962.
③Inagaki, A., et al.：Cancer Res., **29**：2169－2176, 1969.
④Creasey, W. A., et al.：Biochem. Pharmacol., **15**：1417－1428, 1966.

3.2 シタラビンの抗腫瘍効果

3.2.1 マウス移植マウス白血病に対するシタラビンの効果

長幡らはシタラビン誘導体の抗腫瘍効果を検討する際、シタラビンの各種マウス移植マウス癌細胞に対する抗腫瘍効果について検討した。そのうちの白血病細胞（L1210）に対するシタラビンの抗腫瘍効果に関する成績を示す。

[方法]

L1210はCDF$_1$（♀）マウスの静脈内にそれぞれマウスあたり10^5個となるように移植し、シタラビンを種々の用量、スケジュールに従って腹腔内もしくは静脈内に投与し、30日後の生存数を含む平均生存日数でその抗腫瘍効果を評価検討した。

[結果]

シタラビンのL1210マウス移植マウス白血病細胞に対する抗腫瘍効果を検討した結果を表ホー10に示した。シタラビンはL1210に対して、5日間連続投与の場合、腹腔内投与、静脈内投与の場合でそれぞれ1日用量200mg／kg及び400mg／kg、1回投与の場合には6400mg／kgの用量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。

3.2.2 培養白血病細胞に対する効果

Momparlerらはシタラビンを曝露し、その生存細胞数を測定することによって殺細胞作用を検討した結果を集約している。そのうちの白血病細胞の結果について示す。

[方法]

マウス白血病細胞L5178Yを10^4細胞となるように調製し、シタラビンを2時間曝露し、その後の生存細胞数をコロニー法で測定した（①）。L1210株に*in vitro*でシタラビンを一定時間曝露した細胞をマウスに移植し、その生存日数より効果を判定した（②③）。

[結果]

シタラビンは白血病細胞に殺細胞作用を示し、その強度は薬物濃度と曝露時間に依存していた。さらにシタラビンは殺細胞作用を有するとともに条件によってはS期の細胞を増加させる効果を有することが確認された（表ホー11）。

10 μM（2.43 μg／mL）以上の濃度では短時間の曝露でも殺細胞作用が認められた。

表ホー10　シタラビンのL1210白血病に対する抗腫瘍活性に及ぼす投与経路と投与スケジュールの影響

群名	投与経路	投与スケジュール	投与量 (mg／kg)	T／C (%) a)
対照群	—	—	—	100
シタラビン群	静脈内	5日間	400	310
			200	281
			100	238
			50	222
			25	179
			12.5	159
	腹腔内	5日間	400	273
			200	338
			100	206
			50	211
			25	187
			12.5	175
	腹腔内	1回	6400	302
			3200	230
			1600	192
			800	151
			400	136
			200	132

a)（薬物投与群の平均生存日数／コントロール群の平均生存日数）×100
n＝5～6

表ホー11　シタラビンによる細胞傷害作用（*in vitro*）

細胞	シタラビン濃度	曝露時間（時間）	S期細胞（%）a)	殺細胞作用（%）	文献No.
L5178Y	10 μM(2.43 μg／mL)	2	80	80	①
L5178Y	3 μM(0.73 μg／mL)	6	100	93	
L1210	30 μM(7.30 μg／mL)	0.5	70	82	②
L1210	0.3 μM(0.07 μg／mL)	12	100	95	③

a) S期及びシタラビン曝露中S期に入った細胞の割合
①Chu, M. Y., et al.：Biochem. Pharmacol., **17**：753－767, 1968.
②Wilkoff, L. J., et al.：J. Nat. CancerInst., **39**：965－975, 1967.
③Skipper, H. E., et al.：Cancer Chemother. Rep., **51**：125－165, 1967.

4. シタラビン大量療法の薬理作用に関するまとめ

シタラビン大量療法における薬理学的特徴は以下のとおりである。

(1) シタラビン大量投与によりヌクレオシド細胞膜透過能の低下を克服する細胞外シタラビン濃度を得る〈p.99～102〉。

再発・難治性白血病患者では白血病細胞におけるヌクレオシド細胞膜透過能が低下していると考えられている。シタラビン大量療法で細胞外のシタラビン濃度を高めることにより、細胞内外の濃度差が大きくなり、トランスポーターを介する膜透過が亢進し、細胞内シタラビン濃度が上昇する。そのため、リン酸化の基質であるシタラビンの量が増加し、結果的に細胞内Ara-CTP濃度の上昇をもたらし、抗腫瘍効果に結びつくものと考えられる。

(2) 間欠的投与法（12時間毎）により、休止期（G_0期）の白血病細胞をDNA合成期（S期）に導入するため、S期細胞の割合が高まり抗腫瘍効果を高める〈p.103～105〉。

(3) シタラビン大量投与により細胞内Ara-CTP濃度を高め、薬剤耐性を克服する〈p.105〉。

(4) シタラビン大量投与時に生成するAra-Uがシタラビンの殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強させる〈p.106～110〉。

①生成物の競合阻害を介しデオキシシチジンデアミナーゼによるシタラビン不活性化を抑制する。

②細胞周期をS期に滞留させ、このS期細胞の蓄積が、デオキシシチジンキナーゼ等のS期に特異的な酵素の相対的増加を引き起こし、シタラビン→Ara-CMP→Ara-CTP→シタラビン-DNAの代謝を促進する。

③高濃度Ara-UによりAra-CDPコリンの生成が増加し、膜障害に起因する急速な細胞融解を起こす。

(5) シタラビン大量投与により到達する最高血漿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〈p.110～113〉。

参考文献

1) Skipper, H. E., et al.：Cancer Chemother. Rep., **51**：125－165, 1967.
2) Rudnick, S. A., et al.：Cancer, **44**：1189－1193, 1979.
3) Capizzi, R. L., et al.：J. Clin. Oncol., **1**：763－771, 1983.
4) Kessel, D., et al.：Biochem. Biophys. Acta., **163**：179－187, 1968.
5) Plagemann, P. G., et al.：J. Cell Physiol., **89**：1－18, 1976.
6) Griffiths, M., et al.：Nature Medicine, **3**：89－93, 1997.
7) Capizzi, R. L., et al.：Blood, **63**：694－700, 1984.
8) Yang, J. -L., et al.：J. Clin. Invest., **75**：141－146, 1985.
9) Kucera, G., et al.：Cancer Res., **52**：3886－3891, 1992.
10) 馬島哲夫、他：日本臨床, **54**：209－216, 1996.

〔へ〕吸収、分布、代謝、排泄（参考）

〔総括〕

シタラビンをヒトに持続静脈内投与した後の血中薬物動態を検討した結果、0.5、1、2及び3g／m^2の用量で、最高血漿中濃度及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）に線形性が確認され、大量療法時（2～3g／m^2）の最高血漿中濃度は23.7～30.5 μg／mL、$AUC_{0-\infty}$は25.1～31.1 μg・hr／mLであった。

外国（アメリカ、ドイツ）で実施されたシタラビンの大量療法時の薬物動態試験成績と比較したところ、日本人は欧米人と薬動学的パラメータが類似しており、薬物動態に関する差は少ないと判断された。

また、大量療法時の小児での体内動態（血漿中シタラビン濃度）を成人と比較した結果、小児では成人に比べて全身クリアランスが小さく、血漿中シタラビン濃度は高いと考えられた。

シタラビンは生体内で代謝を受け、活性代謝物のAra-CTPとなって抗腫瘍作用を示す。大量療法のヒト白血病細胞中のAra-CTPについて検討したところ、その濃度やAUCはその治療効果とよく相関し、細胞内Ara-CTPの十分な蓄積が得られるためには、約10 μMの血漿中シタラビン濃度が必要なことが示唆された。抗腫瘍効果の持続を考慮すると、長時間の持続投与が望まれるが、シタラビンによる腫瘍細胞の増殖同調化の効果を引き出すためには、薬物濃度が一時的に低下するような間欠投与が有効と考えられている。

大量療法時に有効な投与条件を血漿中濃度推移等から検討した結果、持続投与時間1～3時間、投与間隔9～12時間が適当であると考えられた。

シタラビンは血液－脳関門を通過する抗腫瘍剤であり、大量療法時の体内動態試験において脳脊髄液中への移行が確認されている。大量療法により脳脊髄液中シタラビン濃度が殺細胞濃度以上になる場合には、中枢神経性白血病の治療にも有効である可能性が示唆される。

試験項目及び試験結果の概略を表へ－1に示した。

表へ－1　試験一覧表（1）

試験項目		用量 [g／m²]	例数	結果（濃度単位＝μg／mL）	報告者	実施施設
シタラビン大量療法時の薬物動態	日本人での血中薬物動態	0.5 1 2 3 （1時間投与）	6 7 5 13	シタラビンの体内動態は3g／m²用量まで線形であった。 (g／m²) Cmax Css AUC 0.5 5.43 4.94 5.49 1.0 16.5 16.1 11.9 2.0 23.7 27.0 25.1 3.0 30.5 32.9 31.1	日本新薬（株）	日本大学 福井大学 その他
	欧米人での血中薬物動態	0.3～3（2時間投与）	11	Css及びAUCは用量に比例する。 (g／m²／h) Css　(g／m²) AUC 0.15 1.46　0.3 3.89 0.2 1.30　0.4 3.92 0.25 1.51　0.5 4.13 0.5 5.12　1.0 11.1 1.5 19.5　3.0 58.0	Plunkett, W., et al.	University of Texas M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute
		0.75、2、3（2時間投与）	19	Cmaxは用量に比例する。 (g／m²／h) Cmax 1回投与 Cmax 7回投与 0.75 5.23 2.42 2.0 6.51 14.6 3.0 12.7 13.9	Damon, L. E., et al.	University of California Cancer Research Institute
		1.8～3.0（2時間投与）	5	Cssは7.78～23.6 μg／mLに達し、CLtotは1.7～2.9L／kg／hrであった。	Breithaupt, H., et al.	Medizinische Klinik der Justus Liebig-Universitat
	日本人と欧米人の比較			Cmax又はCssとAUCに関して、欧米人と日本人で大きな差は認められない。		
	小児における欧米人での血中薬物動態	3（1時間投与）	8	小児では成人に比べ消失半減期が長く、AUCが高い。 Cmax T1／2, α T1／2, β AUC0-12h 25.8 17.4 3.82 93.6	Avramis, V. I., et al.	University of Southern California Hospital
		3（3時間投与）	12	小児の中でも乳幼児での血漿中濃度は顕著に高い。 また、小児と成人で白血病細胞内Ara-CTP濃度に血漿中シタラビン濃度ほど大きな差はない。	Avramis, V. I., et al.	
		3（1、3時間投与又は急速静脈内投与）	－a)	小児患者においてはシタラビンの全身クリアランスは年齢の低いほど小さく、血漿中濃度が高くなる。	Antonia, P. P. and Avramis, V. I.	
	小児における日本人での血中薬物動態	1.5、3（2時間投与）	9	投与開始1時間後の血漿中濃度 1.5g／m²：11.4～22.1 μg／mL 3g／m²：16.3～29.6 μg／mL	勇村啓子、他	大阪大学 小児科
		3（2時間投与）	9	血漿中濃度 投与直後：18.8 μg／mL 1時間後：1.01 μg／mL 3時間後：0.22 μg／mL	松井純一、他	東邦大学 第一小児科学教室
	成人と小児の比較			小児では成人に比べて全身クリアランスが小さく、血漿中濃度が高い。		

a）過去12年間に得たデータの解析

表へ－1　試験一覧表（2）

試験項目	用量［g／m²］	例数	結果 （濃度単位＝μg／mL）	報告者	実施施設
Ara-CTP濃度と臨床有効性の相関	3.0 （2時間投与）	64	完全寛解群（有効群）での血中白血病細胞内のAra-CTP濃度は抵抗性群（無効群）に比べて有意に高かった。	Kantarjian, H. M., et al.	University of Texas M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute
シタラビンの投与量と細胞内Ara-CTP濃度	0.3～3.0 （2～4時間投与）	32	細胞内Ara-CTPの十分な蓄積が得られるためには約10μMの血漿中シタラビン濃度が必要であること、0.3～3g／m²用量での血漿中シタラビン濃度は線形であることが示された。	Plunkett, W., et al.	University of Texas M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute
大量療法の投与時間、投与間隔について	3.0 （3時間投与）	5	シタラビンによる腫瘍細胞の増殖同調化の効果を引き出すためには、薬物濃度が一時有効濃度以下に低下するような間欠投与が有効である。シタラビン3g／m²を1～6時間かけて12時間毎に繰り返し投与した時、血漿中シタラビン濃度のトラフ値は有効濃度以下となることが推定された。	Capizzi, R. L., et al.	University of North Carolina, Department of Medicine and Pharmacology
中枢神経系への移行性	3.0 （3時間投与）	10	中枢神経系にリンパ腫を有する患者にシタラビン3g／m²を3時間持続静脈内投与終了時の脳脊髄液中シタラビン濃度は血漿中濃度の12～14％であり、シタラビン大量療法が中枢神経系浸潤の予防及び治療にも役立つことが推測された。	DeAngelis, L. M., et al.	Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

1. シタラビン大量療法時の薬物動態

1.1 ヒトにおけるシタラビン持続静脈内投与後の血中薬物動態

我国で急性白血病患者に対して検討されたシタラビン持続静脈内投与後の薬物動態試験の成績をまとめ、用量別の血中薬物動態を比較した（表へ－2）。

表へ－2　薬物動態試験の概略

実施施設	実施（報告）者	実施（報告）年	用量（g／m²）	持続投与（注入）時間	例数	年齢中央値（範囲）
日本大学・医学部 他5施設	大島年照　他	1986 他	0.5	1	6	35歳（15～44歳）
福井医科大学	上田孝典[1)]	1989	1	1	7	48歳（35～54歳）[a)]
日本大学・医学部	大島年照[2)]	1986	2	1	5	－
			3	1	13	－

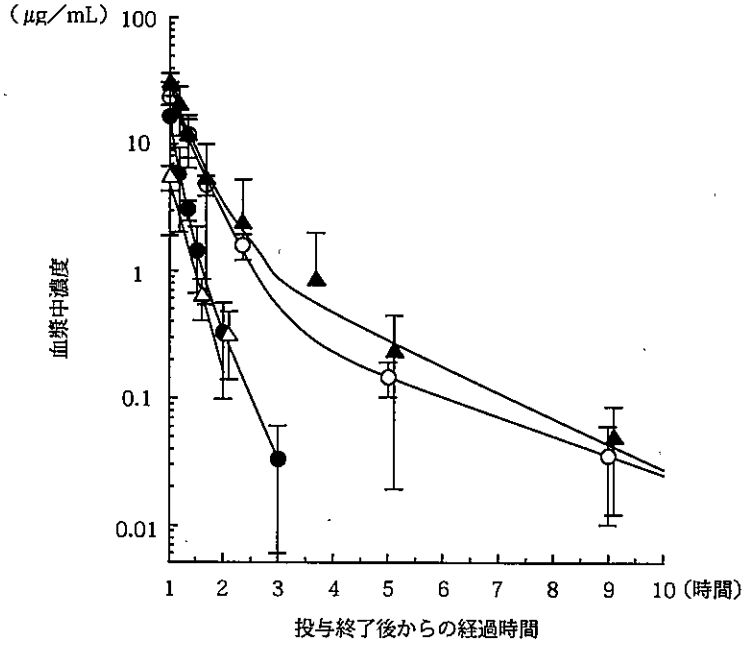
－：年齢不明、a）うち2例は年齢不明のため5例の中央値

試験の一部が掲載された文献

1）上田孝典、神谷健一、中村徹：Purine and Pyrimidine Metabolism, 15：103－108, 1991.
2）河村雅明、大島年照：臨床血液, 27：1468－1474, 1986.

シタラビン0.5～3g／m²を1時間持続静脈内投与した後の血漿中濃度推移を図へ－1に、薬動学的パラメータを表へ－3に示した。

シタラビンの血漿中濃度は持続投与中（1時間）に上昇し、投与終了後、最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。C_{max}は0.5g／m²の投与の場合でも5.43 μg／mL（≒20 μM）となった。



△：0.5g／m²、●：1g／m²、○：2g／m²、▲：3g／m²
図中の実線は理論値を表す。

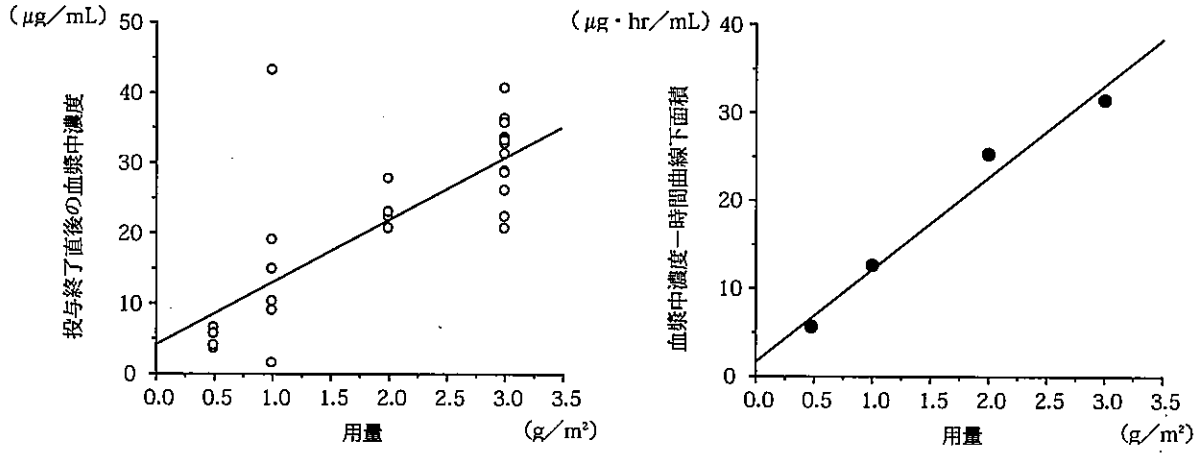
図へ－1　急性白血病患者にシタラビン0.5、1、2及び3g／m²を1時間持続静脈内投与した後の血漿中シタラビン濃度推移

表へ－3　急性白血病患者にシタラビン0.5、1、2及び3g／m²を1時間持続静脈内投与した時の血漿中シタラビン濃度の薬動学的パラメータ値

用量 (g／m²)	C_{max}[a)] (μg／mL)	C_{ss} (μg／mL)	$T_{1/2,\alpha}$ (分)	$T_{1/2,\beta}$ (分)	V_1 (L／m²)	V_{ss} (L／m²)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr／mL)	CL_{tot} (L／hr／m²)
0.5	5.43±1.18	4.94	12.2	—	29.8	—	5.49	91.1
1	16.5±14.6	16.1	6.20	18.3	10.7	13.1	11.9	84.0
2	23.7± 3.0	27.0	18.2	117	34.6	45.4	25.1	79.7
3	30.5± 6.3	32.9	16.6	87.7	41.6	60.7	31.1	96.5

血漿中シタラビン濃度にtwo（1、2及び3g／m²）又はone（0.5g／m²）compartment open model式を非線形最小二乗法により当てはめ計算して求めた。
C_{ss}：定常状態での血漿中濃度、V_{ss}：定常状態での分布容積、CL_{tot}：用量／$AUC_{0-\infty}$
C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は実測値に基づいて算出した。
a）Mean±S.D.

C_{max}及びAUCは用量との間に良好な相関を示し、シタラビンの体内動態は0.5～3g／m²の用量範囲では線形性を示すものと考えられる（図へ－2）。



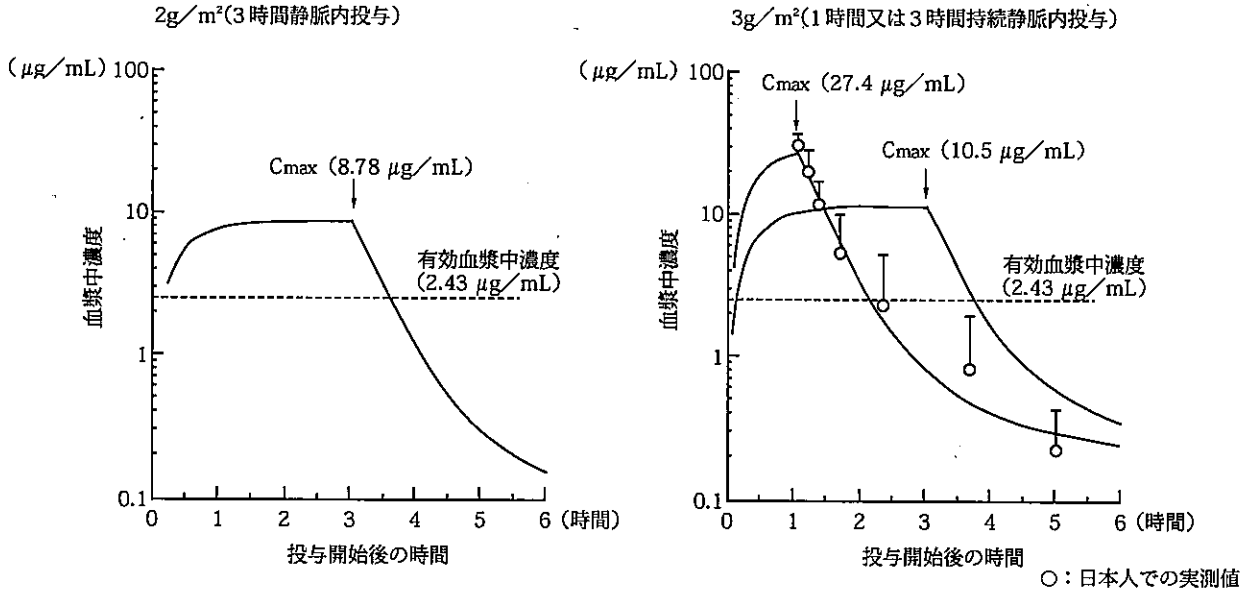
直線回帰：C_{max}＝A＋B×投与量
A＝4.08、B＝9.00（r＝0.778、p＝0.0001）
切片の95％信頼区間は原点を含む。
○：各個体値を使用した。

直線回帰：$AUC_{0-\infty}$＝A＋B×投与量
A＝1.40、B＝10.46（r＝0.986、p＝0.0144）
切片の95％信頼区間は原点を含む。
●：平均血漿中濃度－時間推移より求めた値を使用した。

図へ－2　シタラビン0.5、1、2及び3g／m²を1時間持続静脈内投与した時の血漿中シタラビン濃度（C_{max}）［左］及び血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）［右］と用量の関係

シタラビン大量療法の用量である2及び3g／m²では、投与終了後、それぞれ最高血漿中濃度23.7及び30.5 μg／mLに達した後、血漿中濃度は二相性に減少し、半減期20分以内の速やかな減少に続き、半減期88～120分の緩やかな消失を認めた。$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ25.1及び31.1 μg・hr／mLであった。

なお、今回得られた日本人での薬動学的パラメータ値に基づき、2g／m²を3時間持続静脈内投与した時と3g／m²を1時間又は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、図へ－3に示した。2g／m²を3時間持続静脈内投与した時のC_{max}は8.78 μg／mLに達し、投与終了後40分程度で有効濃度（10 μM＝2.43 μg／mL；p.115～116）以下に低下するものと推定された。また、3g／m²を1時間又は3時間かけて持続静脈内投与した時のC_{max}はそれぞれ27.4及び10.5 μg／mLと推定された。



図へ－3　日本人にシタラビン2g／m²［左］及び3g／m²［右］を持続静脈内投与した時の血漿中濃度推移の予測

1.2 薬物動態に関する日本人と欧米人の差

外国（アメリカ、ドイツ）で実施されたシタラビン大量療法における血中薬物動態のパラメータを表へ－4に、各文献における背景（患者の内訳、投与スケジュール及び血漿中濃度測定方法）を表へ－5にまとめた。

本剤の薬理効果を考える上で重要な白血病細胞中のAra-CTP濃度と血漿中シタラビン濃度の関係において、それぞれのC_{max}とAUCで有意な相関が認められている[1]ことより、点滴終了時又は定常状態での血漿中シタラビン濃度（C_{max}又はC_{ss}）とAUCは本剤の薬効に寄与するパラメータであると考えられる。また、点滴時間とdose limiting factorである中枢神経系毒性の間には関連性があり、点滴時間を延長することにより毒性が軽減される〈p.227〉ことより、毒性にはC_{max}が重要であると思われる。これらの事実より、C_{max}又はC_{ss}とAUCを薬効及び毒性に関与するパラメータとして選択し、日本と外国の値を比較した。

表へ－4　外国の白血病患者にシタラビンを持続静脈内投与した時の血漿中シタラビン濃度の薬動学的パラメータ値

報告国 報告者 報告年	用量		例数	C_{max}	C_{ss}	$T_{1/2,\alpha}$	$T_{1/2,\beta}$	$AUC_{0-\infty}$	CL_{tot}
	(g／m²)	(g／m²／hr)		(μg／mL)	(μg／mL)	(分)	(分)	(μg・hr／mL)	(L／m²／hr)
アメリカ Ho, D. H. W. 1971	0.047	bolus	1			8	85	0.38	
	0.047	bolus	1			12	87	0.32	
	0.067	bolus	1			10	50	0.43	
	0.067	bolus	1			17	187	0.30	
	0.2	bolus	1			12	115	6.1	
	0.2	bolus	1			15	210	3.3	
	1.5	bolus	1			7	22	26.5	
	3	bolus	1			14	133	73.0	
アメリカ Plunkett, W. 1987	0.3	0.15	2		1.46			3.89	
	0.4	0.2	5		1.30±0.52			3.92±1.25	
	0.5	0.25	2		1.51			4.13	
	1	0.5	11		5.12±1.63			11.1±4.8	
	3	1.5	2		19.5			58.0	
アメリカ Damon, L. E. 1991	0.75	0.375	6		2.42± 1.89				
	0.75	0.375	6		5.23± 4.64				
	2	1	3		14.6 ±14.6				
	2	1	3		6.51± 6.56				
	3	1.5	10		13.9 ± 8.8				
	3	1.5	10		12.7 ± 7.8				
ドイツ Breithaupt, H. 1982	1.8	0.9	1		7.78	8.4			97[a]
	2	1	1		12.4	9.6			90[a]
	2.2	1.1	1		14.8	10.8			93[a]
	2.6	1.3	1		13.1	12.6			73[a]
	3	1.5	1		11.9	7.8			93[a]
	3	1.5	1		12.2	9.0			97[a]
	3	1.5	1		23.6	12.6			57[a]
	3	1.5	1		22.1	12.0			60[a]
日本 日本新薬（株）	0.5	0.5	6	5.43±1.18[b]	4.94	12.2	－	5.49[c]	91.1
	1	1	7	16.5±14.6[b]	16.1	6.20	18.3	11.9[c]	84.0
	2	2	5	23.7± 3.0[b]	27.0	18.2	117	25.1[c]	79.7
	3	3	13	30.5± 6.3[b]	32.9	16.6	87.7	31.1[c]	96.5

a）体重50kg、体表面積1.5m²としてL／m²／hrに換算（文献中ではL／kg／hr）
b）Mean±S.D.
b），c）実測値に基づいて算出

表へ－5　各文献における背景（患者の内訳、投与スケジュール及び血漿中濃度測定方法）

<table>
<tr><th>報告者</th><th>患者の内訳及び投与スケジュール</th><th>血漿中シタラビン濃度の測定方法</th><th>文献No.</th></tr>
<tr><td>Ho, D. H. W.</td><td>白血病（4例）、固形癌（9例）、中枢性悪性黒色腫（1例）から6例
^{3}H標識したシタラビンを静脈内投与。
ただし、0.047及び0.067g／m^{2}投与の2例は8時間毎に16回投与し、1及び16回目投与後に測定。</td><td>ペーパークロマトグラフィー
Whatman No.1 papersを使用し、イソプロパノール－水－酢酸エチル（V／V, 22.5：12.5：65）で展開。</td><td>①</td></tr>
<tr><td>Plunkett, W.</td><td>慢性リンパ性白血病（CLL）（9例）、慢性骨髄性白血病の急性転化（CML-BC）（1例）（うち1例は3ヵ月後に2コース目を実施）
全例末梢血白血病細胞数＞20,000／mm^3。
シタラビンを異なる投与量で2回（不応性慢性リンパ性白血病患者は24時間毎、その他は12時間毎）単独で2時間持続静脈内投与。
<table>
<tr><th></th><th>1回目</th><th>2回目</th></tr>
<tr><td>CML-BC</td><td>3g／m^2</td><td>1g／m^2</td></tr>
<tr><td>CLL（1コース目）</td><td>3g／m^2</td><td>1g／m^2</td></tr>
<tr><td>CLL</td><td>1g／m^2</td><td>0.5g／m^2</td></tr>
<tr><td>CLL</td><td>1g／m^2</td><td>0.5g／m^2</td></tr>
<tr><td>CLL</td><td>1g／m^2</td><td>0.4g／m^2</td></tr>
<tr><td>CLL（2コース目）</td><td>1g／m^2</td><td>0.4g／m^2</td></tr>
<tr><td>CLL</td><td>1g／m^2</td><td>0.4g／m^2</td></tr>
<tr><td>CLL</td><td>1g／m^2</td><td>0.4g／m^2</td></tr>
<tr><td>CLL</td><td>1g／m^2</td><td>0.4g／m^2</td></tr>
<tr><td>CLL</td><td>1g／m^2</td><td>0.3g／m^2</td></tr>
<tr><td>CLL</td><td>1g／m^2</td><td>0.3g／m^2</td></tr>
</table></td><td>ラジオイムノアッセイ
ウサギで作成したシタラビン抗体を使用。</td><td>②</td></tr>
<tr><td>Damon, L. E.</td><td>初発急性非リンパ性白血病（初発ANLL）（13例）、二次性急性非リンパ性白血病（二次性ANLL）（4例）、再発急性リンパ性白血病（再発ALL）（2例）
シタラビンを12時間毎に8～12回、2時間持続静脈内投与し、1及び7回目投与後に測定。シタラビン投与終了翌日よりダウノルビシン（30～60mg／m^2）2～3回、1時間持続静脈内投与。
<table>
<tr><th>シタラビン投与量</th><th>3g／m^2</th><th>2g／m^2</th><th>0.75g／m^2</th></tr>
<tr><td>年齢中央値（範囲）</td><td>35（22～41）</td><td>40（25～47）</td><td>64（27～74）</td></tr>
<tr><td>男／女</td><td>5／5</td><td>2／1</td><td>5／1</td></tr>
<tr><td>初発ANLL</td><td>10</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>二次性ANLL</td><td>0</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td>再発ALL</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td></tr>
</table></td><td>ラジオイムノアッセイ
シタラビン抗体（lot G／S／747-X1B）はSurrey大学のF. M. Piallより入手。</td><td>③</td></tr>
<tr><td>Breithaupt, H.</td><td>急性骨髄性白血病（AML）（2例）、急性未分化白血病（AUL）（1例）、急性骨髄単球性白血病（AMMoL）（1例）及び悪性腫瘍（1例）
シタラビンを12時間毎に1～12回、2時間持続静脈内投与。
<table>
<tr><td>AML　58歳 女</td><td>1.8g／m^2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AML　21歳 女</td><td>2g／m^2</td><td>3g／m^2</td><td>3g／m^2</td></tr>
<tr><td>AUL　30歳 男</td><td>3g／m^2</td><td>3g／m^2</td><td></td></tr>
<tr><td>AMMoL　19歳 男</td><td>2.2g／m^2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>悪性腫瘍　27歳 男</td><td>2.6g／m^2</td><td></td><td></td></tr>
</table></td><td>HPLC
逆相Spherisorb 5 ODSカラム（Latek, Heidelberg F. R. G.）
移動相：0.05Mリン酸緩衝液（pH7.0）
定量限界：0.2μM（50ng／mL血漿）
検出器：UV270nm</td><td>④</td></tr>
<tr><td>日本新薬（株）</td><td>急性白血病
シタラビン0.5、1、2及び3g／m^{2}を1時間持続静脈内投与し、経時的に血漿中シタラビン濃度を測定。</td><td>HPLC
陽イオン交換partisil 10SCXカラム（GL Sciences Inc., Tokyo）
移動相：0.01Mギ酸アンモニウム（pH4.5）
定量限界：0.2μM（50ng／mL血漿）
検出器：UV280nm</td><td></td></tr>
</table>

①Ho, D. H. W., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., **12**：944－954, 1971.
②Plunkett, W., et al.：Cancer Res., **47**：3005－3011, 1987.
③Damon, L. E., et al.：Cancer Res., **51**：4141－4145, 1991.
④Breithaupt, H., et al.：Cancer, **50**：1248－1257, 1982.

表へ－5に示したとおり、各文献は主として急性白血病患者を用いて、シタラビンを各用量で持続静脈内投与した後の血漿中シタラビン濃度を測定したものである。シタラビンの定量に関してはラジオイムノアッセイやHPLC法が用いられており、血漿中濃度の測定法として信頼できるものと考えられる。このような試験背景のもとに、表へ－4中からPlunkett、Damon及びBreithauptらの文献を選択し、日本人での測定値（表へ－3）と比較した。しかし、それぞれの試験における患者の病態や併用薬がシタラビンの体内動態に及ぼす影響は明らかでなく、厳密な比較はできない。

1.2.1 Plunkettらの報告との比較

Plunkettらは、慢性リンパ性白血病（9例）及び慢性骨髄性白血病の急性転化（1例）の患者にシタラビン0.3～3g／m^2を単独で2時間持続静脈内投与し、血漿中シタラビン濃度を測定した。その結果、C_{ss}及び$AUC_{0-\infty}$値はほぼ用量に比例することを示しており、各用量でのC_{ss}及び$AUC_{0-\infty}$値を日本人の結果と比較すると、3g／m^2投与時に日本人での$AUC_{0-\infty}$値の方が低かったことを除いて、両者の値はほぼ一致していた（表へ－6）。

表へ－6　白血病患者にシタラビンを各用量で持続静脈内投与した時の血漿中シタラビン濃度（C_{ss}及び$AUC_{0-\infty}$値）比較

①同じ投与速度におけるC_{ss}値の比較

投与速度（g／m^2／hr）	例数	C_{ss}（μg／mL）		
		Plunkettらの文献値	例数	日本人の結果
0.15	2	1.46[a] (1.4－1.6) [b]	－	－
0.2	5	1.30±0.52[c] (0.61－2.0) [b]	－	－
0.25	2	1.51[a] (1.5－1.6) [b]	－	－
0.5	11	5.12±1.63[c] (3.3－8.8) [b]	6	4.94 C_{max} (5.43±1.18) [c]
1	－	－	7	16.1 C_{max} (16.5±14.6) [c]
1.5	2	19.5[a] (19.2－19.7) [b]	－	－
2	－	－	5	27.0 C_{max} (23.7±3.0) [c]
3	－	－	13	32.9 C_{max} (30.5±6.3) [c]

②同じ用量における$AUC_{0-\infty}$値の比較

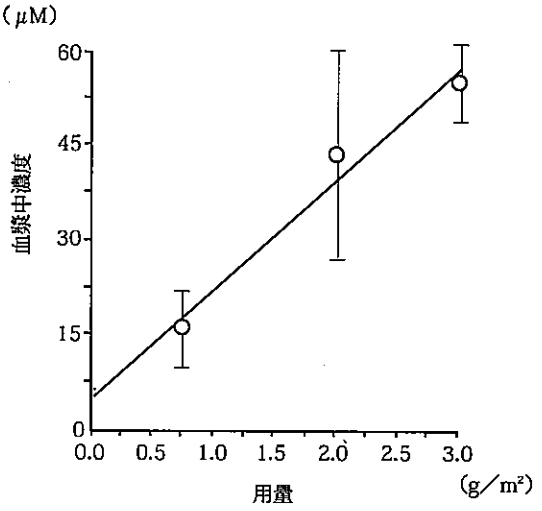
用量（g／m^2）	例数	$AUC_{0-\infty}$（μg・hr／mL）		
		Plunkettらの文献値	例数	日本人の結果
0.3	2	3.89[a] (3.89) [b]	－	－
0.4	5	3.92±1.25[c] (1.85－5.10) [b]	－	－
0.5	2	4.13[a] (4.13) [b]	6	5.49
1	11	11.1±4.8[c] (4.1－20.9) [b]	7	11.9
2	－	－	5	25.1
3	2	58.0[a] (55－61) [b]	13	31.1

a）2例の平均値、b）最低及び最高値を示す、c）Mean±S.D.

1.2.2 Damonらの報告との比較

Damonらは、19例の急性白血病患者にシタラビン0.75g／m²（6例）、2g／m²（3例）及び3g／m²（10例）を12時間毎に8～12回、2時間持続静脈内投与し（シタラビン投与終了翌日よりダウノルビシン30～60mg／m²を1日1回2～3日間投与）、血漿中シタラビン濃度を測定した。その結果、①投与終了時の血漿中シタラビン濃度は用量に比例すること（図へ－4）、②繰り返し投与による血漿中シタラビン濃度の上昇（蓄積性）は認められないこと（表へ－7）を示している。

日本人で得られた各用量でのC_{max}値とDamonらの文献値を表へ－8に示した。個体差が大きく、両者の値を厳密には比較できないものの、日本人での測定値はほぼ文献値の変動範囲内にあるものと考えられる。



(r＝0.985、p＝0.016)
血漿中濃度は1回投与と7回投与の平均値を使用。

図へ－4　急性白血病患者にシタラビン0.75、2及び3g／m²を2時間持続静脈内投与した時の血漿中シタラビン濃度（C_{max}：μM）と用量の関係

表へ－7　急性白血病患者にシタラビン0.75、2及び3g／m²を1日2回2時間持続静脈内投与した時の投与終了直後の血漿中シタラビン濃度（μg／mL）

用量（g／m²）	3	2	0.75
例数	10	3	6
1回投与	12.7±7.8	6.51±6.56	5.23±4.64
7回投与	13.9±8.8	14.6 ±14.6	2.42±1.89

表へ－8　急性白血病患者にシタラビンを各用量で持続静脈内投与した時の投与終了直後の血漿中シタラビン濃度（μg／mL）

	投与速度（g／m²／hr）					
	3	2	1.5	1	0.5	0.375
Damonらの文献値	－	－	12.7±7.8 (n＝10)	6.51±6.56 (n＝3)	－	5.23±4.64 (n＝6)
	－	－	13.9±8.8 (n＝10)	14.6±14.6 (n＝3)	－	2.42±1.89 (n＝6)
日本人の結果	30.5±6.3 (n＝13)	23.7±3.0 (n＝5)	－	16.5±14.6 (n＝7)	5.43±1.18 (n＝6)	－

1.2.3 Breithauptらの報告との比較

Breithauptらは、白血病（男性2例、女性2例）及び悪性腫瘍（男性1例）の5例にシタラビン1.8～3g／m^2（2時間持続静脈内投与）を12時間毎に1～12回繰り返し投与し、血漿中シタラビン濃度を測定している（表へ－9）。定常状態で血漿中シタラビン濃度は7.78～23.6 μg／mL（C_{ss}）に達し、消失相の半減期は7.8～12.6分、CL_{tot}は1.7～2.9L／kg／hrであった。このC_{ss}値をドーズ-ノーマライズ（用量で規準化）した値（11.4 μg／mL）と日本人に1g／m^2／hrを投与した時のC_{max}（16.5 μg／mL）に大きな差はなく、$AUC_{0-\infty}$に匹敵するパラメータであるCL_{tot}も日本人の結果とほぼ等しかった。なお、論文中のデータは投与終了後1時間迄のものであり、その半減期は$T_{1/2,\alpha}$値に相当すると思われる。

表へ－9　白血病及び悪性腫瘍の患者にシタラビンを各用量で2時間持続静脈内投与した時の血漿中シタラビン濃度の薬動学的パラメータ値

Breithauptらの文献値

用量 (g／m^2)	用量 (g／m^2／hr)	例数	C_{ss} (μg／mL)	CL_{tot} (L／kg／hr)
1.8	0.9	1	7.78	2.9
2	1	1	12.4	2.7
2.2	1.1	1	14.8	2.8
2.6	1.3	1	13.1	2.2
3	1.5	1	11.9	2.8
3	1.5	1	12.2	2.9
3	1.5	1	23.6	1.7
3	1.5	1	22.1	1.8
Mean±S.D.		8	－	2.5±0.5

日本人の結果

用量 (g／m^2)	用量 (g／m^2／hr)	例数	C_{max}[a] (μg／mL)	CL_{tot} (L／m^2／hr)	換算値[b] (L／kg／hr)
0.5	0.5	6	5.43±1.18	91.1	2.7
1	1	7	16.5±14.6	84.0	2.5
2	2	5	23.7± 3.0	79.7	2.4

a）Mean±S.D.(実測値に基づいた値)
b）体重50kg、体表面積1.5m^2として換算

2. 活性代謝物 Ara-CTP の薬物動態

2.1 Ara-CTP 濃度と臨床有効性の相関

Kantarjian らは大量療法の臨床試験で細胞内 Ara-CTP 濃度と有効性や有害事象の発現との関連性について検討している。

[方法]

シタラビン大量療法による治療（3g／m² の２時間持続静脈内投与を 12 時間毎に 6～12 回）を受けた 64 例の再発成人急性白血病患者の白血病細胞内 Ara-CTP 濃度を測定し、完全寛解群と抵抗性群を比較した。

[結果]

完全寛解群（有効群）における血中の白血病細胞内 Ara-CTP のトラフ濃度（次回投与直前の最低濃度）及び AUC は、抵抗性群（無効群）に比べて有意に高く、Ara-CTP 濃度の高いほど有効性が高いことが示唆された（表へ－10）。

表へ－10　白血病細胞内 Ara-CTP の薬物動態と臨床効果

パラメータ	臨床効果		p値
	完全寛解群（n＝16）	抵抗性群（n＝27）	
最高 Ara-CTP 濃度　（μM）	367	309	0.10
Ara-CTP 半減期　（hr）	5.6	3.5	0.02
最低 Ara-CTP 濃度（トラフ値）（μM）	207	63	0.01
AUC　（μM×hr）	6120	2550	0.02

Plunkett らが別途解析

2.2 シタラビンの投与量と細胞内 Ara-CTP 濃度

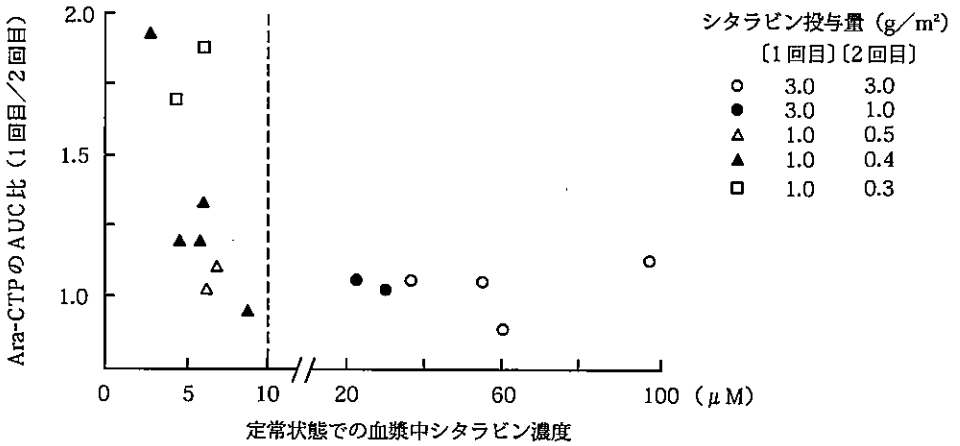
Plunkett らは白血病患者における白血病細胞内 Ara-CTP の薬物動態とその作用について検討している。

[方法]

再発白血病患者 32 例についてシタラビンの 0.3～3g／m² を 2～4 時間かけて持続静脈内投与し、血漿中シタラビン濃度と白血病細胞内 Ara-CTP 濃度について解析した。

[結果]

同一患者に投与量を変えて２回投与し、血漿中シタラビン濃度と２回目投与の細胞内 Ara-CTP 濃度の



図へ－5　白血病細胞内 Ara-CTP の AUC 比と定常状態の血漿中シタラビン濃度

初回に対するAUC比の関係を検討した結果、細胞内Ara-CTPの十分な蓄積が得られる（AUC比が1となる）ためには約10 μMの血漿中シタラビン濃度が必要なことが示唆された（図へ－5）。

また、0.3～3g／m²を2時間投与時の血漿中濃度は線形であり、定常状態での血漿中シタラビン濃度は2g／m²投与で約40 μM、3g／m²投与で約65 μMであることを示している。

3. 大量療法の投与時間、投与間隔について

シタラビンの薬理作用は投与量だけでなく、投与時間（投与速度）及び投与間隔に依存している。抗腫瘍効果の持続を考慮すると、長時間の持続投与が望まれるが、シタラビンによる腫瘍細胞の増殖同調化の効果を引き出すためには、薬物濃度が一時的に低下するような間欠投与が有効と考えられている。

3.1 持続静脈内投与時間と血漿中濃度推移

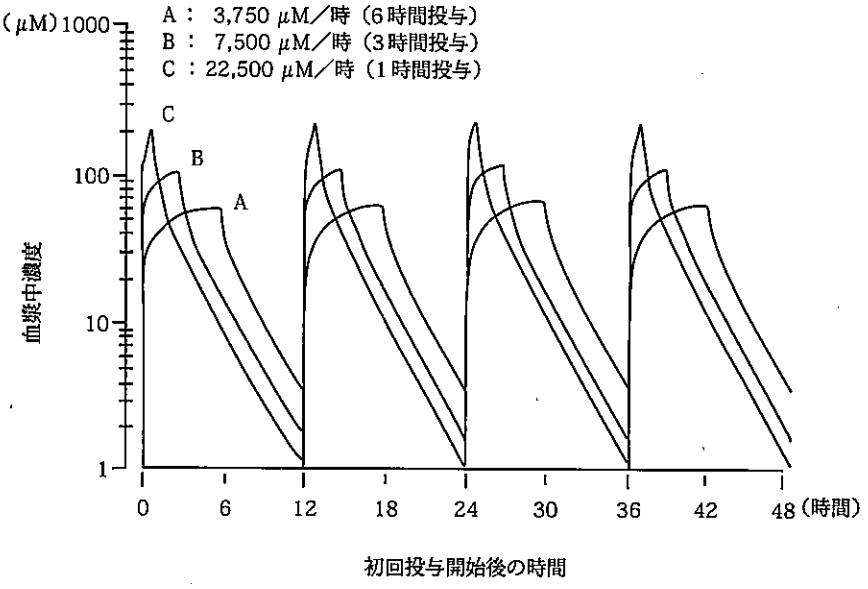
Capizziらはシタラビンの大量療法の条件を薬物動態の面から検討した。

[方法]

急性白血病患者に12時間毎にシタラビン3g／m²／回を3時間持続静脈内投与し、その際得られた血漿中シタラビン及びAra-U濃度推移を薬動学的に解析した。得られたパラメータを用いて持続投与時間を1、3及び6時間にした場合の血漿中シタラビン濃度推移をシミュレートし、その最高濃度やトラフ濃度（投与開始12時間後）を比較した。

[結果]

1、3及び6時間持続静脈内投与した時のシミュレーション結果を図へ－6に示す。投与時間が長くなるに従い、最高濃度の低下及びトラフ濃度の上昇が認められた。



総投与量3g／m²(22,500 μM)を1、3及び6時間の持続投与時間で静脈内投与した場合について計算を行った。投与は12時間毎に繰り返し計4回の投与について予測した。
用いた薬動学的パラメータは3時間持続静脈内投与の実測結果から計算した。
A／D＝0.02 μM、B／D＝0.004 μM、$\alpha = 3hr^{-1}$、$\beta = 0.4hr^{-1}$

図へ－6　異なる持続静脈内投与時間（1、3及び6時間）でシミュレーションした血漿中濃度経時推移

3.2 投与時間及び投与間隔について

ラットの急性白血病（Brown Norway Myeloid Leukemia）モデルを用いて抗腫瘍効果に及ぼす投与間隔の影響を検討した結果、投与間隔が9～12時間で抗腫瘍効果は最大となり、相対的に毒性が軽減されることを確認した〈p.103～105〉。この範囲の投与間隔が白血病細胞へのAra-CTP蓄積を高め、かつ毒性につながる正常細胞への取込みを低減するためとされており、このような効果を引き出すためには有効濃度以上の血漿中濃度とその持続を適度にコントロールすることが必要と考えられている。即ち、直接的殺細胞効果や細胞増殖周期のG_1-S期前段階で増殖を止めるのに必要な最低有効濃度以上で薬物濃度が必要時間持続することと、薬物濃度が減少し細胞増殖が一斉に再開される時期が交互に出現することが必要である。次の薬物投与前に薬物濃度を最低有効濃度以下にしておくことにより、G_1-S期の段階で増殖サイクルが停止していた腫瘍細胞がS期へ移行し、薬物に対して感受性の高い状態になる。このタイミングで次の薬物投与が行われれば効率よく抗腫瘍効果が発揮される。このようなリズムを一定時間毎に反復することにより細胞の増殖周期の同調化が生じ、薬物をより効果的に作用させることができる。

作用の持続だけを考えるなら長時間の持続投与が望まれるが、腫瘍細胞の増殖同調化を生じさせ、薬物の有効性を高めることを考慮するなら、薬物濃度が一旦有効濃度以下に低下することが望ましいと考えられる。シタラビンの有効濃度は10 μMとされており、持続静脈内投与時間1～6時間において、トラフ濃度が有効濃度以下であると考えられる（図ヘ－6）。

4. 中枢神経系への移行性

多くの抗腫瘍剤は血液－脳関門を通過しないが、シタラビンは血液－脳関門に対して通過性を示すことが確認されている。また、脳脊髄液中ではシタラビンを代謝するデアミナーゼ活性が肝臓、血液等、他の組織より低いことが知られている。

4.1 脳脊髄液への移行性

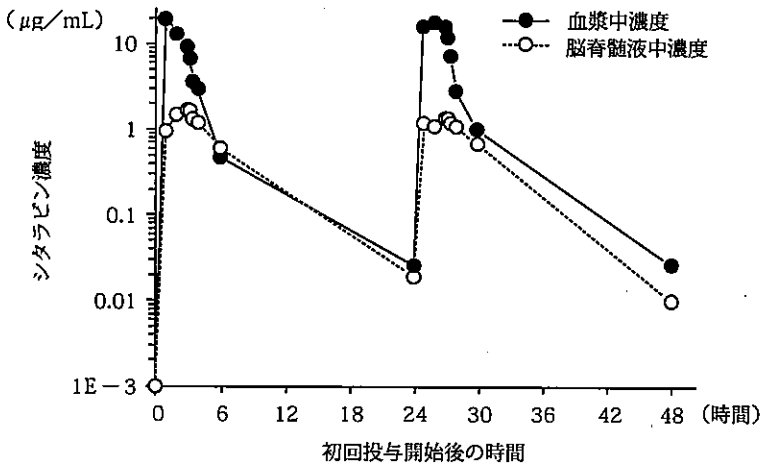
DeAngelisらは大量療法時におけるシタラビンの血漿中濃度と脳脊髄液中濃度を検討した。

[方法]

中枢神経系にリンパ腫を有する患者にシタラビン3g／m²を3時間持続静脈内投与し、24時間毎に投与を繰り返した。持続投与時間中及び終了後のシタラビンの血漿中濃度と脳脊髄液中濃度を測定した。

[結果]

持続投与終了時、脳脊髄液中のシタラビン濃度は血漿中の12～14％であったが、血漿中濃度に比べ、脳脊髄液中濃度の低下は緩やかであった（図へ－7）。他のシタラビン大量療法試験においても、同様にシタラビンの脳脊髄液中への移行が確認されている（表へ－11）。



図へ－7　シタラビン大量投与時における血漿中、脳脊髄液中シタラビン濃度推移

表へ－11　脳脊髄液及び血漿中シタラビン薬物動態

例数	脳脊髄液採取先	シタラビン投与量（点滴時間）	血漿中 最高シタラビン濃度（μg／mL）	血漿中 AUC（μg・hr／mL）	血漿中 半減期（hr）	脳脊髄液中 最高シタラビン濃度（μg／mL）	脳脊髄液中 半減期（hr）	血漿中 最高Ara-U濃度（μg／mL）	脳脊髄液中 最高Ara-U濃度（μg／mL）	文献No.
5	腰椎穿刺	3g／m^2（3時間）	9.6	35.9	2.6 a)	1.07	＞2	－	－	①
8	腰椎穿刺	3g／m^2（4時間）	17.38	－	－	2.13	－	－	－	②
2	腰椎穿刺	3g／m^2（3時間）	27.83（115 μM）	－	1.81 a)	＞0.75（＞3 μM）	－	75.7（310 μM）	33.6～41.8（138～171 μM）	③
1	Ommaya	2g／m^2（1時間）	17.96	－	－	1.55	－	－	－	④
2	腰椎穿刺	3g／m^2（2-3時間）	12.2～24.3（49～97 μM）	－ －	－ －	1.2～3.7（4.9～14.7 μM）	－ －	94.5～110（378～441 μM）	25（100 μM）	⑤
10	Ommaya	3g／m^2（3時間）	11.7	36.16	3.33	1.28	3.57	104.2	11.2	今回の試験

a) terminal half-life
Ommaya：脳脊髄液採取装置（管をクモ膜下腔に留置し連続的に脳脊髄液を採取）
①Slevin, M. L., et al.：J. Clin. Oncol., 1：546－551, 1983.
②Takashima, Y., et al.：J. Clin. Pharmacol., 27：330－333, 1987.
③Capizzi, R. L., et al.：J. Clin. Oncol., 1：763－771, 1983.
④Early, A. P., ：Cancer Res., 42：1587－1594, 1982.
⑤Breithaupt, H., et al.：Cancer, 50：1248－1257, 1982.

また、Lopezら[2]は、中枢神経系に転移癌のある患者8例にシタラビン3g／m^2を1時間持続静脈内投与した時の脳脊髄液中薬物動態について検討している。

シタラビンの平均最高脳脊髄液中濃度（2.1 μg／mL）は血漿中濃度（30 μg／mL）の約7％であり、脳脊髄液中での平均消失半減期は140分と、血漿中半減期（17.5分）に比べて8倍長かった。また、これらのパラメータ値は、12時間毎に繰り返し投与した場合、前の投与の影響を受けないことも確認されている。

以上のことからシタラビンの大量療法は末梢血及び骨髄内の白血病細胞を減少させると同時に、中枢神経系白血病の予防及び治療にも有効である可能性が示唆される。

参考文献

1）吉田　喬、他：癌と化学療法，15：625－630，1988.
2）Lopez, J. A., et al.：J. Neurooncol., 3：119－124, 1985.

5. 小児での体内動態

シタラビン大量療法時の小児での体内動態（血漿中シタラビン濃度）に関して、外国ではAvramisら、我国では勇村ら及び松井らが検討している。各文献における背景（患者の内訳、投与スケジュール及び血漿中濃度測定方法）を表へ－12にまとめた。

表へ－12　小児での体内動態；各文献における背景（患者の内訳、投与スケジュール及び血漿中濃度測定方法）

報告者	患者の内訳及び投与スケジュール	血漿中シタラビン濃度の測定方法	文献No.
Avramis, V. I.	再発急性リンパ性白血病（3例）及び再発リンパ腫（5例）の小児患者（0.75～16歳）（うち1例は2コース実施し、測定） シタラビン投与に先立ち、エトポシド（1g／m^2）を単回投与。シタラビン3g／m^2、1時間持続静脈内投与。	HPLC 逆相μ Bondapak C_{18}カラム （Waters Associates, Milford, MA）	①
Avramis, V. I.	男児16例、女児4例（1.5～19歳）の小児患者のうち、急性リンパ性白血病（ALL）9例、急性非リンパ性白血病（ANLL）3例の12例より血漿中濃度を測定。 14例にシタラビン3g／m^2を12時間毎に3時間持続静脈内投与し、8回投与終了時にASNase 6000IU／m^2投与。2名に12時間毎にシタラビンとASNaseを同時に投与。4名に12時間毎にシタラビン3g／m^2を投与、続いてANSaseを投与。	HPLC 逆相μ Bondapak C_{18}カラム （Waters Associates, Milford, MA） 移動相：0.5M酢酸アンモニウム含有5％メタノール（pH6.5） 流速：0.6mL／min 検出器：UV280nm	②
Antonia, P. P. and Avramis, V. I.	過去12年間に得たデータを解析。 白血病（ALL、AML）及びリンパ腫の小児患者（0.17～19歳）。 シタラビン3g／m^2を12時間毎に3時間又は1時間持続静脈内投与するか、急速静脈内投与に続いて持続投与する。 種々の試験において、シタラビンは各種抗癌剤の投与及び放射線治療の前に投与。	HPLC 逆相μ Bondapak C_{18}カラム （Waters Associates, Milford, MA） 移動相：0.5M酢酸アンモニウム含有5％メタノール（pH6.5） 流速：0.8mL／min 検出器：UV280nm	③
Avramis, V. I.	文献③と同様の内容をまとめた総説		④
勇村啓子	急性非リンパ性白血病（ANLL）2例、急性リンパ性白血病（ALL）4例、非ホジキンリンパ腫（NHL）3例。 男児7例、女児2例（6～14歳）。 シタラビン1.5g／m^2又は3g／m^2を12時間毎に2時間持続静脈内投与。	血液及び髄液はテトラヒドロウリジンと混和。血漿及び髄液1mLに三塩化酢酸100 μLを加えて遠心し、上清をHPLC法で測定。	⑤
松井純一	急性非リンパ性白血病（ANLL）2例、急性リンパ性白血病（ALL）4例、RAEBからANLLになった2例及び慢性骨髄性白血病（CML）の急性転化1例。 男児5例、女児4例（3～12歳）。 シタラビン3g／m^2を12時間毎に2時間持続静脈内投与。 シタラビン単独療法1例、アドリアマイシン1又は2回静脈内投与併用2例、アクラシノマイシン4回持続静脈内投与併用8例、L-アスパラギナーゼ1回持続静脈内投与併用1例。	一部の症例で血中シタラビン濃度をHPLCにより測定（詳細不明）。	⑥

①Avramis, V. I., et al.：Cancer Res., **49**：241－247, 1989.
②Avramis, V. I., et al.：Cancer Res., **47**：6786－6792, 1987.
③Antonia, P. P. and Avramis, V. I.：Cancer Chemother. Pharmacol., **39**：42－50, 1996.
④Avramis, V. I., et al.：A Clinicians Giude to Chemotherapy Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Grochow LB, Ames MM ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998.
⑤勇村啓子、他：臨床血液, **26**：1979－1985, 1985.
⑥松井純一、他：小児科診療, **52**：2025－2030, 1989.

5.1 血漿中シタラビン濃度

Avramisらが再発急性リンパ性白血病（3例）及び再発リンパ腫（5例）の小児患者（0.75～16歳）にシタラビン3g／m²を1時間持続静脈内投与して測定した血漿中シタラビン濃度及びその薬動学的パラメータ値を表へ－13に示す。これらの値を表へ－3及び表へ－4中の値と比較すると、小児患者では成人に比べて消失半減期が長く、AUC値が高いことが確認された。また、急性リンパ性白血病（9例）と急性非リンパ性白血病（3例）の小児患者（1.5～19歳）にシタラビン3g／m²を3時間持続静脈内投与した試験において、消失速度及びAUC値は患者間で大きく異なり、特に乳幼児では血漿中シタラビン濃度が顕著に高かった（表へ－14）。

表へ－13　小児白血病患者にシタラビン3g／m²を1時間持続静脈内投与した時の血漿中シタラビン濃度とその薬動学的パラメータ値

患者	Cmax（μg／mL）	半減期		AUC0－12h（μg・hr／mL）
		T1／2, α（分）	T1／2, β（hr）	
B.P.	19.1	22	11.10[a)]	88.2
P.B.	33.2	24	2.57	87.7
P.B.[b)]	20.5	11	1.80	44.4
S.G.	14.8	28	2.82	110
R.P.	17.9	9	2.50	45.8
S.H.	48.4	17	1.76	92.1
C.L.	13.9	15	5.23	38.9
A.V.	32.2	－	2.18	294
S.G.	32.6	13	4.46	41.0
平均値±標準偏差	25.8±11.5	17.4±7.0	3.82±2.97	93.6±79.8

a）平均値の計算から除外
b）2回目の治療における結果

表へ－14　小児白血病患者にシタラビン3g／m²を3時間持続静脈内投与した後の血漿中シタラビン濃度の消失半減期とAUC値

患者No.	1	2	3	7	8	9	10	12	13	14	15	19
T1／2（hr）	2.2	4.0	1.0	2.7	8.1	3.0	1.3	2.1	14.4	4.1	4.5	2.9
AUC0－12h（μg・hr／mL）	1702	6390	3276	934	476	49	66	4808	1104	1252	906	73

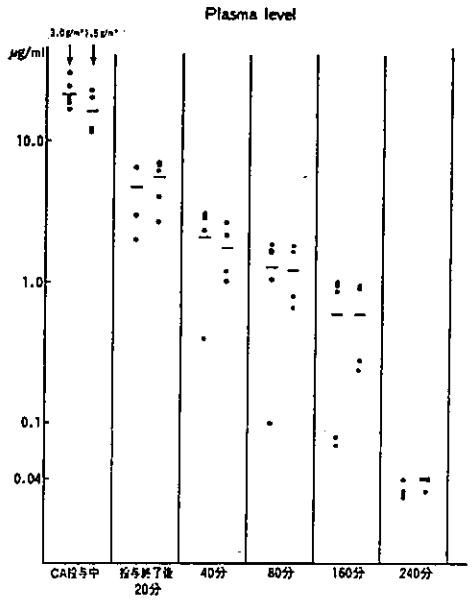
患者No.2、3、12：≦2歳

我国においても、小児患者での血漿中シタラビン濃度に関する報告がみられるが、薬動学的パラメータ値の解析までは行われていない。勇村ら及び松井らが測定した血漿中シタラビン濃度を図へ－8及び図へ－9に示した。

勇村らはシタラビン3g／m²又は1.5g／m²を2時間持続静脈内投与し、血漿中シタラビン濃度を検討している。その結果、投与開始後1時間での血漿中シタラビン濃度は3g／m²で16.3～29.6 μg／mL（平均20.9 μg／mL）、1.5g／m²で11.4～22.1 μg／mL（平均16.2 μg／mL）であり、投与終了後240分には測定感度以下（＜0.04 μg／mL）に低下した（図へ－8）。

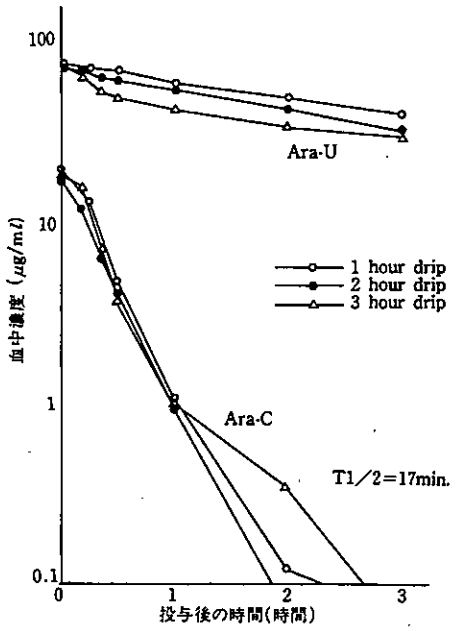
また、松井らがシタラビン3g／m²を2時間持続静脈内投与し、血漿中シタラビン濃度を測定した結果、投与直後で18.8±0.72 μg／mL、60分後で1.01±0.05 μg／mL、3時間後で0.22±0.39 μg／mLであった（図へ－9；1症例において投与時間を1、2及び3時間としたときの血漿中濃度）。

以上の結果は、投与条件が異なるため厳密には比較できないものの、Avramisらの報告値（表へ－13）と大きく異ならないと判断された。



（各時間でのカラム中、左が3g／m²、右が1.5g／m²投与の結果を示す）

図へ－8　シタラビン3g／m²又は1.5g／m²を2時間持続静脈内投与した時の血漿及び脳脊髄液中シタラビン濃度



図へ－9　シタラビン3g／m²を1、2及び3時間持続静脈内投与した後のシタラビン及びAra-Uの血漿中濃度（1症例のデータ）

Periclou及びAvramisらのグループは、過去12年に行ったシタラビン大量療法での臨床試験（0.17～19歳の小児患者にシタラビン3g／m²を12時間毎に3時間又は1時間持続静脈内投与するか、又は急速静脈内投与に続いて持続投与した）における血漿中シタラビン濃度をNONMEMプログラムにより母集団解析した[3]。その結果、全身クリアランス（CL）、コンパートメント間のクリアランス（Q）及びセントラルコンパートメントと末梢コンパートメントの分布容積（V_{d1}、V_{d2}）について、年齢（AGE）×体表面積（SA）という積算係数を用いた線形関係を仮定することにより、個体差の大きい小児での血漿中シタラビン濃度を良好にシミュレートすることができた。

パラメータの関係式：$CL = 2.59 \times AGE \times SA$（L／h），$Q = 2.01 \times AGE \times SA$（L／h），

$V_{d1} = 0.48 \times AGE \times SA$（L），$V_{d2} = 38.1 \times AGE \times SA$（L）

この解析結果より、小児患者においてシタラビンの全身クリアランスは年齢の低いほど小さく、血漿中濃度が高くなることが示唆された。

さらに、シタラビンと代謝物Ara-Uの血漿中濃度推移を同時に解析し、シタラビンの血漿中からの消失が主としてAra-Uへの代謝的変換に依存することを示唆している。すなわち、シタラビンの腎からの消失速度定数はゼロに近く、Ara-Uへの変換速度定数は3.65h^{-1}と算出された。従って、先に述べた年

齢に伴うCL値の上昇は、シタラビンからAra-Uへの代謝に関わる酵素（デオキシシチジンデアミナーゼ）活性が年齢とともに上昇することによると思われる。

以上、シタラビン大量療法時の小児での体内動態（血漿中シタラビン濃度）を成人と比較した結果、小児では成人に比べて全身クリアランス値が小さく、血漿中シタラビン濃度が高いと考えられた。

5.2 活性代謝物Ara-CTPの白血病細胞内濃度

Avramisらは、急性リンパ性白血病（8例）と急性非リンパ性白血病（3例）の小児患者（1.5～19歳）にシタラビン3g／m^2を3時間投与した時の白血病細胞内Ara-CTP濃度を検討している。各患者での最高濃度（C_{max}）及び消失半減期（$T_{1/2}$）を表へ－15に示した。

表へ－15　小児白血病患者にシタラビン3g／m^2を3時間持続静脈内投与した後の白血病細胞中Ara-CTP濃度

患者No.	1	2	3	7	8	9	10	12	13	14	15
$T_{1/2}$（hr）	2.7	3.0	4.2	3.9	2.9	6.8	8.0	9.4	10.8	4.9	8.2
C_{max}（μM）	425.1	420.8	477.8	258.5	483.7	405.3	1164	216.4	438.1	459.7	928.6

患者No.2、3、12：≦2歳

ほとんどの患者のC_{max}値は、成人での完全寛解時に認められたC_{max}値（367 μM；表へ－10参照）を上回っており、小児での有効性が高いことが示唆された。また、Avramisらは血漿中シタラビン濃度のAUCと細胞内Ara-CTP濃度のAUCの間に相関がないことを示しており、これはシタラビンからAra-CTPへのリン酸化過程に飽和が起こるためであると考えられた。小児での白血病細胞内Ara-CTP濃度を成人と比較すると、血漿中シタラビン濃度ほど大きな差は無く、これもリン酸化過程の飽和によるものと考えられる。

〔ト〕臨床試験成績

〔総括〕

シタラビン大量療法の臨床試験は、日本人及び欧米人に対するシタラビン大量療法時の薬物動態並びに治療成績を基に、臨床第Ⅱ相試験から開始した。

臨床第Ⅱ相試験は、1996年4月から1997年10月までに全国43施設において、再発・難治性急性白血病46例を対象として、寛解導入療法における抗腫瘍効果と安全性を検討する目的で実施した。用法・用量は、外国における用法・用量（2～3g／m^2を12時間毎に1～3時間かけて2～6日間静注する）を参考に、安全性（中枢神経系毒性）を考慮し、「1回2g／m^2を3時間かけて点滴静注し、12時間毎に12回投与する（6日間）」とした。その結果、急性骨髄性白血病（AML）に対する完全寛解（CR）率は53.3％（16／30例）であり、そのうち再発例では62.5％（15／24例）、難治例では16.7％（1／6例）であった。急性リンパ性白血病（ALL）に対するCR率は22.2％（2／9例）で、2例のCR例は共に初回再発例であった。本療法に伴う骨髄機能抑制が全例で発現し、血液毒性以外の主な副作用は、発熱、全身倦怠感、結膜炎及び消化管障害であった。また、治療関連死として「本剤との因果関係あり」とされた症例が3例、「本剤との因果関係を否定できない」とされた症例が2例認められた。

なお、これらの成績を国内外における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法（単独療法）の治療成績〈p.195 表ト－39、p.197 表ト－44、p.201 表ト－50、51〉と比較すると、有効性は同程度で副作用の種類及び発現頻度は類似しており、本療法の再現性が示唆された。

さらに、本療法は外国においてサルベージ療法だけでなく、初回寛解導入療法及び地固め療法として広く実施されており〈p.204～226〉、今回の臨床第Ⅱ相試験でサルベージ療法における本療法の再現性が示唆されたことから、初回寛解導入療法及び地固め療法において我国でも同様に有用な療法であると考えられる。

今回の臨床第Ⅱ相試験において、ALLに対するCR率は22.2％（2／9例）であったが、これは国内外における本療法（単独療法）の治療成績〈p.195 表ト－39、p.201 表ト－50〉からみても、特に低いCR率ではない。外国においては、本療法による再発・難治性ALLに対するサルベージ療法のCR率は単独療法では平均29％（27～38％）だが、併用療法では平均52％（32～77％）であり〈p.199～203〉、他の抗腫瘍剤との併用によりCR率の向上が見込まれる。また、本療法はALLについてもAMLと同様に、サルベージ療法だけでなく、初回寛解導入療法及び地固め療法としても実施されており、特に予後の悪いハイリスクALLの予後の改善に寄与していると考えられる〈p.218～226〉。

以上のように、外国において本療法は、サルベージ療法だけでなく、初回寛解導入療法及び地固め療法としても広く実施されており、AML、ALL共に適応が取得されていることから、我国においてもAML及びALLの治療にとって意義ある治療法の選択肢の一つとなり得ると考えられる。

今回の臨床第Ⅱ相試験と国内外で実施されたシタラビン大量療法の臨床試験の内訳を表ト－1に示した。

表ト－1　臨床試験一覧表

試験区分	試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与期間	代表施設名及び施設数	試験期間	GCP対応
第Ⅱ相試験	多施設オープン試験（登録制）	再発及び難治性急性白血病（AML又はALL）	AML：36例 ALL：10例	2g／m^2 （3時間点滴） ／12時間 単独療法 寛解導入療法	6日間 （12回）	浜松医科大学 43施設	1996年 4月～ 1997年 10月	旧GCP
	多施設オープン試験	治療抵抗性急性白血病	AML：23例 ALL：5例 慢性骨髄性白血病の急性転化：2例	3g／m^2 （2時間点滴） ／12時間 単独療法 寛解導入療法	6日間 （12回）	東京大学 第三内科 13施設	1983年 5月～ 1984年 7月	施行前に実施
	多施設無作為比較試験	未治療AML	標準用量群：152例 大量療法群：149例	3g／m^2 （3時間点滴） ／12時間 併用療法 寛解導入療法	隔日 4日間 （8回）	Australian Leukemia Study Group（豪）	1987年 3月～ 1994年 6月	
	多施設無作為比較試験	未治療AML	標準用量－標準用量群：126例 標準用量－大量療法群：119例 大量療法－大量療法群：93例	2～3g／m^2 （1時間点滴） ／12時間 併用療法 寛解導入療法 地固め療法	寛解導入 6日間 （12回） 地固め 5日間 （10回）	South West Oncolory Group（米）	1986年 11月～ 1991年 12月	
	多施設無作為比較試験	未治療AML	骨髄移植群：58例 大量療法群：99例 維持療法群：94例	3g／m^2 （1時間点滴） ／12時間 併用療法 地固め療法	6日間 （12回）	Eastern Cooperative Oncology Group（米）	1984年 4月～ 1988年 1月	
	多施設無作為比較試験	未治療AML	100mg／m^2群：203例 400gm／m^2群：206例 3g／m^2群：187例	3g／m^2 （3時間点滴） ／12時間 単独療法 地固め療法	隔日 3日間 （6回）	Cancer And Leukemia Group B（米）	1985年 10月～ 1990年 10月	
	多施設オープン試験	白血病、リンパ腫 中枢神経系毒性の検討	AML：347例 ALL：36例 慢性骨髄性白血病の急性転化：13例 難治性リンパ腫：22例	3g／m^2 （1時間点滴） ／12時間 単独又は併用療法 寛解導入療法又は寛解後療法	6～8日間 （12～16回）	Cleveland Clinic Foundation	1978年 ～1984年	
	多施設無作為比較試験	小児 未治療AML	大量療法群：68例 骨髄移植群：24例 末梢血幹細胞移植群：7例	3g／m^2 （3時間点滴） ／12時間 併用療法 地固め療法	3～5日間 （6～10回）	厚生省がん研究助成金「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究班」（日）	1991年 8月～ 1994年 10月	

1. 臨床第Ⅱ相試験

1.1 臨床第Ⅱ相試験から実施した経緯

日本新薬（株）が本剤の大量療法の開発に着手する時点で、シタラビン大量療法について以下の知見が得られていた。

①シタラビン大量療法時の薬物動態〈p.121～128〉

日本人におけるシタラビン大量療法時の薬物動態が検討され、血漿中シタラビン濃度の薬動学的パラメータが明らかにされていた。それらは欧米人の薬動学的パラメータと類似しており、薬物動態に関して日本人と欧米人との差は少ないことが確認されていた。

②外国におけるシタラビン大量療法の成績〈p.199～228〉

外国では本療法は一般的治療法として確立しており、外国人に対する有効性及び安全性の情報が得られていた。

③国内におけるシタラビン大量療法の成績〈p.189～198〉

我国においても本療法の研究が行われ、これらの成績から日本人に対する本療法の有効性や安全性について推測が可能であった。

以上のことから、臨床第Ⅱ相試験から開始することは可能と判断した。

1.2 試験方法

試験方法を表ト－2に示す。なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」（平成元年10月2日薬発第874号薬務局長通知）を遵守して実施した。

急性白血病の治療（初回寛解導入療法）には標準的治療法が確立されているため、寛解後再発の症例（再発例：骨髄中芽球10％以上）又は標準的な寛解導入療法2コースによる完全寛解不能症例（難治例）を対象に、寛解導入療法時の抗腫瘍効果及び安全性について検討した。

1.2.1 用法・用量設定

投与量については、薬物動態に関して日本人と欧米人で差が少ないこと〈p.121～128〉から、外国におけるシタラビン大量療法の用法・用量が参考にできると考えた。外国でのシタラビン大量療法の用法・用量は「2～3g／m^2を12時間毎に1～3時間かけて2～6日間静注する」とされている。

また、シタラビン0.3～3g／m^2を2時間投与時の血漿中濃度は線形であり、定常状態での血漿中シタラビン濃度は2g／m^2投与で約40 μM、3g／m^2投与で約65 μMであった〈p.129～130〉。この値はシタラビンの有効濃度10 μM〈p.115～116〉を十分に上回っており、外国での用法・用量における有効性が血漿中濃度より支持されているものと考えられる。

一方、本療法の特異的な副作用として中枢神経系毒性（構音障害、拮抗運動反復不全（dysdiadochokinesia）、運動失調、傾眠）があり、患者の約10％に初回投与後6～8日目に出現する。そのほとんどは軽度で2～3週間以内に回復するものであるが、高齢者ほど重篤なものが多く、非可逆性を示す症例もある。この重篤で非可逆的な中枢神経系毒性がシタラビン大量療法のdose limiting factorとなっている。1回投与量2g／m^2と3g／m^2の中枢神経系毒性発現頻度を比較すると、3g／m^2では中枢神経系毒性の発現率が高く、治療効果の明らかな改善が認められないという報告もある。また、点滴時間とdose limiting factorである中枢神経系毒性との間には関連性があり、1時間以上に点滴時間を延長す

ることで消失することが報告されている〈p.227～228〉。

こうした副作用面を考慮して、今回の臨床試験では外国での用法・用量から最も血漿中濃度の低くなる条件「2g／m²を3時間かけて投与」を選択した。日本人に2g／m²を3時間かけて投与すると、血漿中シタラビン濃度は最高値36 μMに達し、投与終了後40分程度で有効濃度（10 μM）以下に低下すると予測され〈p.123〉、血漿中濃度より本用法・用量における有効性が保証されるものと考えられる。なお、高齢者では中枢神経系毒性の発現頻度がより高く、Barnettらは1.5g／m²への減量を勧めている〈p.227～228〉ことから、治験総括医師を中心とする幹事会・判定委員会で検討した結果、60歳以上の患者に対しては、減量投与（1.5g／m²まで）も可能とした。

1.2.2 試験デザイン

治験担当医師は対象患者より同意取得後、登録事務局（東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻 生物統計学教室）に電話（ファクシミリも可）にて症例登録後、薬剤を投与した。

1.2.3 最終及び中間目標症例数設定

本試験の期待完全寛解率は、薬物動態に関する日本人と欧米人との差が少ないこと及びシタラビン大量療法の国内外における完全寛解率に大きな差が見られなかったことから、外国の臨床成績を参考に設定した。AMLについては外国における単独療法の成績45％〈p.200～201〉を期待完全寛解率として、ALLについては一般的にAMLより有効率が低いと考えられるため、期待完全寛解率を40％として、目標症例数をAML：19例以上、ALL：16例以上と設定し、安全性の評価を考慮して最終目標症例数を全体で50例とした。

また、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成3年2月4日薬新発第9号）」に基づき、有効性と安全性の見地から、治験継続の妥当性を判定するため、各疾患（AML、ALL）毎にあらかじめ定めた中間目標症例数が集積された時点で中間評価を実施することとした。中間目標症例数はAML：10～12例、ALL：8～10例とし、CR例がAMLで2例以上、ALLで1例以上確認されることを、治験継続の目安とした（CR例がAMLで1例、ALLで0例の場合は治験中止）。

1.2.4 中間評価及び試験終了

AMLについては、中間目標症例数（10～12例）として12例の観察が終了し効果判定が得られた時点で、判定委員会及び効果・安全性評価委員会を開催し、有効性及び安全性について検討した結果、9例のCR例を確認し、安全性についても許容できるとして、治験の継続が決定した。その後、AMLの登録症例は最終目標症例数（19例以上）に達したが、その時点でもALL症例は4例集積されたのみであった。安全性の評価のためには全体で50例の目標症例数が設定されており、ALL症例の集積状況が悪いことを考慮すると、安全性の評価のためにはAML症例の更なる集積が必要と判断されたため、その後もAML症例の登録を継続した。

しかし、ALL症例の集積状況は依然として悪く、AMLが36例集積された時点で7例集積されたのみであった。この時点でAML症例の登録を終了し、ALL症例の登録に注力するよう参加施設に依頼したが、治験実施期間終了の1997年9月末までに10例のALL症例が集積されたのみであった。中間目標症例数（8～10例）である10例集積時点で、中間評価における治験継続の条件（CR 1例以上、0例の場合は治験中止）を十分充たしており（CR2例、PR1例）、試験を中止する必要はなかったが、以下のような理由で試験を終了することとした。

①目標症例数（16例）を集積するためには1年程度の試験期間延長が必要であったと考えられるが、本

剤は希少疾病用医薬品であり、早期の製造承認取得が切望されていることを考慮すると、試験期間延長は望ましくないと考えられた。

②ALLに対し本療法は単独療法ではほとんど用いられていないのが現状であり、これ以上単独療法で試験を続行することは倫理的にも問題があると判断した（併用療法における評価については、承認取得後、医師主導の研究グループでの評価を待つことが望ましいと考えられらた)。

③10例（評価可能症例9例）中、2例のCRと1例のPRが認められており、本療法の単独療法における反応性が示唆された。

1.2.5 評価基準

有効性及び安全性の評価方法は、Japan Adult Leukemia Study Group（JALSG）の評価基準を参考にして設定した。

抗腫瘍効果については、JALSGの効果判定基準における完全寛解基準を本試験においてもCR基準とし、新たにPR（部分寛解）基準を加え、各基準に該当しないものをF（治療不応）とした。通常、血液癌の領域では、PRに到達しても早晩悪化するため、固形癌の場合と異なりPRの臨床的有用性は乏しい。しかし、臨床現場ではシタラビン大量療法は併用療法で用いられるのが一般的であることを考慮すると、単独療法においてCRには至らないものの、ある程度の反応性を示すということは、併用療法による有効性の向上（CR、治癒）の指標と成り得ると考えられる。従って、本試験においてはシタラビン大量療法の単独療法における反応性を評価するために、JALSGの効果判定基準に加えてPRを新たに設定した。

副作用判定基準については、Japan Clinical Oncology group（JCOG）の副作用判定基準（表ト－4）がJALSGにおいても用いられていることから、これに準じて判定することとした。また、シタラビン大量療法に特有の副作用として眼症状が知られているため、これに対する副作用判定基準を追加した（表ト－5)。

1.2.6 治験実施中の変更点

治験実施中に、下記の変更が判定委員会及び効果・安全性評価委員会において決定・承認された。

①除外基準

「心電図所見に異常が認められる症例」は除外することとし、除外基準に⑯として追加した。

[変更の理由]

重篤な有害事象（Ⅲ度房室ブロック）の発現に伴い、心毒性に対する注意を喚起するため、効果・安全性評価委員会にて、特に登録時に心電図異常を有する症例は除外することとした〈p.176、表ト－28（2）参照〉。

②選択基準

投与前骨髄芽球（%）についての規定（下線部）を追加し、以下のとおり症例登録票を改訂した。

改訂前：血液学的にAML又はALLであることが確認されている。

改定後：血液学的にAML又はALLであることが確認されて<u>おり、骨髄中芽球が10％以上である。</u>

[変更の理由]

再発時の骨髄芽球数を規定しておらず、投与前骨髄芽球が2％の症例が登録されたため、以後、骨髄芽球が10％以上の症例を対象とするよう、判定委員会（AMLの中間評価時）にて新たに規定した〈p.157、表ト－8参照〉。

なお、症例　　は、前治療終了後も染色体異常（t（9；22））が残存していることから、難治例

として採用された。

③除外基準及び支持療法

下記【警告内容】の警告を発し、支持療法の強化を喚起すると共に、症例登録票に「クリーンルーム又はこれに準ずる感染防御措置を施した環境下で、骨髄移植と同程度の支持療法を行いながら治療できる。」という項目を追加した。

【警告内容】

(1) クリーンルーム（無菌室）又はこれに準ずる感染防御措置を施した環境下で、骨髄移植と同程度の支持療法を行いながら治療する。

(2) 治験薬投与開始時より感染予防措置（消化管殺菌、真菌症発症予防等）を行う。

(3) 治験薬投与中に白血球数が急激に減少し、高度の骨髄抑制が予想される場合には、治験担当医師の判断で、その後の本剤投与を打ち切ってもよい（この場合、「治験実施計画書」違反としない）。

(4) 治験薬投与後、高度の骨髄抑制に伴う白血球減少が発現し、敗血症等の重篤な感染症の合併が予測されるため、本剤投与直後より十分な感染症対策を行う。

・発熱（38℃以上）をみた場合は、感染症を疑い、十分量の広域抗生物質（2～3種類）を直ちに開始する。

・G-CSFは、承認されている適応範囲内で、発熱がなくても早期投与する。

・抗細菌性抗生物質が無効の場合には、好中球減少時にも有効な抗真菌剤（アムホテリシンB）の全身投与を早期より併用する。

(5) 次の患者はできる限り除外する。

・骨髄が低形成の患者。

・過去に何回も化学療法が行われ、骨髄幹細胞の予備能が充分でないと考えられる患者。

[変更の理由]

骨髄抑制に伴う感染症による死亡例（治療関連死）が短期間に3例発現〈p.177～179、表ト－28(3)～(5)参照〉したため、症例登録を一時中断した。その後、判定委員会及び効果・安全性評価委員会にて対策を検討し、上記の注意を喚起した上で治験を再開することとした。以下に詳細な経緯を示す。

治療関連死（3例）の発現からの経緯

年	月	日	ID No. 死亡
	月	日	上記症例の死亡の情報を入手
	月	日	ID No. について厚生省へ緊急報告（第1報）
	月	日	治験総括医師の指示により症例登録一時中断
	月	日	効果・安全性評価委員会開催 （各担当医師に注意を喚起した上で症例登録再開の指示）
	月	日	各担当医師に治験総括医師及び効果・安全性評価委員会より、骨髄抑制時の安全性に注意するよう警告を記載した手紙送付。
	月	日	症例登録再開
	月	日	再度、各担当医師に治験総括医師及び効果・安全性評価委員会より、骨髄抑制時の発熱に対し、対症療法だけでなく、抗生物質、G-CSFの投与等、迅速に対応するよう警告を記載した手紙送付。
			ID No. について厚生省へ緊急報告（第2報）
	月	日	ID No. 死亡。同日、当該症例の死亡の情報を入手。
	月	日	症例登録一時中断。ID No. について厚生省へ緊急報告（第1報）
	月	日	ID No. 死亡。同日、当該症例の死亡の情報を入手。
	月	日	ID No. について厚生省へ緊急報告（第1報）
	月	日	効果・安全性評価委員会開催 （各担当医師に警告し、支持療法強化を徹底した上で症例登録再開の指示）
	月	日	ID No. 、ID No. について厚生省へ緊急報告（第2報）
	月	日	判定委員会（AML中間評価）開催 （重篤な有害事象について併せて報告、効果・安全性評価委員会の判断を支持）
	月	日	各担当医師に治験総括医師及び効果・安全性評価委員会より、支持療法を強化、徹底するよう警告を記載した手紙送付。
	月	日	症例登録再開
	月	日	ID No. 、ID No. 、ID No. について厚生省へ緊急報告（第3報）

④CR基準

JALSGの評価基準の改訂に伴い、以下のとおり（下線部）CR基準を改訂した。

改訂前：ただし、次コースの影響により末梢血所見が以上の基準を満足しなくなる場合は、必ずしも4週間持続しなくてもよいが、末梢血回復時には上記基準を満足しなければならない。

改訂後：ただし、次コースの影響により末梢血所見が以上の基準を満足しなくなる場合は、必ずしも4週間持続しなくてもよいが、4週間以内に骨髄の芽球が5％以上になるか、ないしは末梢血に芽球が出現する場合はCRとしない。

[変更の理由]

改訂前の基準では、地固め療法中の死亡例はCRにならないという矛盾が発生したため、JALSGでは判定基準を上記の通り改訂した。本治験においても、次の化学療法の影響でCR判定が変わるという矛盾を解消するべく、JALSGにならって、判定委員会にて基準を改訂した。また、外国では一般に急性白血病のCR基準はone pointで判定していることが多く、日本における4週間の持続をみるという基準は、より厳しい基準といえる。

表ト－2　試験方法（1）

項目	内容
治験の目的	再発及び難治性急性白血病におけるシタラビン大量療法の抗腫瘍効果及び安全性について検討する。
治験の種類	多施設共同研究によるオープン試験（電話登録方式）
対象疾患	1. 対象：再発及び難治性急性白血病（AML又はALL） 2. 選択基準：①血液学的にAML又はALLであることが確認されており、骨髄中芽球が10％以上である症例（下線部追加　　年　月　日付）。 ②寛解後再発の症例（再発例）。 ③標準的な寛解導入療法2コースによる完全寛解不能症例（難治例）。 ④前治療の効果及び副作用の影響がないと認められる症例。 前化学療法及び放射線療法施行症例は4週間以上経過していることとするが、明らかな白血病芽球の増加が認められる場合は2週間の間隔も可とする。 また、代謝拮抗剤、BRM剤の未使用期間は2週間以上とする。 ⑤Performance Status（P.S.）が0～2の症例（表ト－3参照）。 ⑥治験薬の投与開始日より少なくとも2ヶ月以上の生存が期待できる症例。 ⑦主たる臓器機能が十分保持されている症例。 治験薬による副作用の評価及び症例の安全性に対する配慮から、以下の検査成績を満たしていること（なお、登録前72時間以内に実施した臨床検査値とする）。 ヘモグロビン：9.0g／dl以上（輸血による回復も含む） 血小板数：2×10^4／mm^3以上（血小板輸血による回復も含む） 白血球数：2000／mm^3以上 総ビリルビン：1.5mg／dl以下 GOT、GPT、Al-P：各施設の正常値上限の3倍以下（異常が原疾患によるものは除く） 血清クレアチニン：1.5mg／dl以下 ⑧年齢・性別：15歳以上70歳未満の男女。 ⑨入院・外来：入院患者。 ⑩本治験の被験者となることについて文書による同意が得られた症例。 3. 除外基準：①本剤に対する過敏症の既往歴のある症例。 ②明らかな感染症を有する症例。 ③重篤な出血傾向を有する症例（DIC等）。 ④重篤な合併症（心疾患、肝障害、腎疾患等）を有する症例。 ⑤38℃以上の発熱を有する症例。 ⑥間質性肺炎又は肺線維症を有する症例。 ⑦骨髄異形成症候群由来の急性白血病症例。 ⑧慢性骨髄性白血病の急性転化症例。 ⑨中枢神経白血病症例。 ⑩髄外白血病症例。 ⑪同種同系骨髄移植、自家骨髄移植もしくは末梢血幹細胞移植後の再発症例。 ⑫活動性の重複癌を有する症例。 ⑬本治験の登録前3ヵ月以内に未承認薬の抗癌剤を前化学療法として投与した症例。 ⑭妊婦又は妊娠している可能性のある患者あるいは授乳中の患者。 ⑮その他、治験担当医師が不適当と判断した症例。 ⑯心電図所見に異常が認められる症例〔追加　　年　月　日付〕。 次の患者はできる限り除外する。（　年　月　日決定、　日警告送付） ・骨髄が低形成の患者。 ・過去に何回も化学療法が行われ、骨髄幹細胞の予備能が充分でないと考えられる患者。
患者の同意	本治験の開始に先立ち、治験担当医師は治験の内容及び下記事項を患者に対し、「治験に対する説明文書」に基づき十分に説明し、自由意志による治験参加の同意を文書で得る。患者への説明は、本人同意のこともあり、原則として病名告知をして行う。患者に病名を告知することが治療上好ましくない影響を及ぼすと考えられる場合には、病名よりもむしろ症状を説明し、本人の同意を得るように努める。 同意の取得時期は治験開始前とし、同意取得年月日を症例記録に記入する。 また、患者が未成年の場合、同意取得に際しての説明内容を理解できる能力を有する場合でも、本人及び保護者の同意を得ることとする。 説明内容 ①治験の目的及び方法 ②予期される効果及び副作用 ③当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその内容 ④被験者が治験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと ⑤被験者が治験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること ⑥その他、被験者の人権の保護に関し必要な事項

表ト－2　試験方法（2）

項目	内容
目標症例数	50例　　中間目標症例数：AML；10～12例以上、ALL；8～10例 最終目標症例数：AML；19例以上、ALL；16例以上 中間評価は各疾患毎に中間目標症例数に達した時に実施する。試験の続行については、完全寛解例がAMLで2例以上、ALLで1例以上確認されることを目安とする（なお、完全寛解例がAMLで1例、ALLで0例の場合は中止する）。
目標症例数設定の根拠	①AMLにおける単独療法での期待完全寛解率を45％、閾値完全寛解率を20％、α（片側）＝0.05、β＝0.2とすると、必要症例数は19例となる。なお、19例のもとで8例以上（42.1％以上）の完全寛解例があった場合を有効と判定すると、正確にはα＝0.023、β＝0.317となる。 ②ALLに対する単独療法の成績報告はないが、一般的にAMLより有効率が低いと考えられるため、期待完全寛解率を40％、閾値完全寛解率を15％、α（片側）＝0.05、β＝0.2とすると、必要症例数は16例となる。なお、16例のもとで6例以上（37.5％以上）の完全寛解例があった場合を有効と判定すると、正確にはα＝0.024、β＝0.329となる。 以上を合計すると35例となるが、安全性の評価を考慮して、最終目標症例数を50例とした。
総投与症例数	46例（AML；36例、ALL；10例）
使用薬剤	1バイアル中（50mL）にシタラビンを1000mg含有する注射剤
用法・用量	シタラビン1回2g／m^2を3時間かけて点滴静注し、12時間毎に12回投与する（1コース）。 ただし、60歳以上の患者については1.5g／m^2の減量投与も可能とする。 1コースで完全寛解に到達しない症例については、3週間以上の間隔をあけて骨髄機能回復後、更に1コース施行する（最大2コースで治験中止）。 体表面積算出法（単位m^2）：$A = W^{0.444} \times H^{0.663} \times 88.83$より求む。 （A：体表面積$m^2$、W：体重kg、H：身長cm）
用法・用量設定の根拠	①欧米における承認用法・用量は「2～3g／m^2を12時間毎に1～3時間かけて2～6日間静注する。」であること。 ②dose limiting factorの中枢神経系毒性と臨床効果の検討から、最大耐量は3g／m^2／12時間×12回（累積投与量36g／m^2）であり、その毒性は高齢者ほど発現率が高いこと。 ③血中の白血病細胞内Ara-CTPの薬物動態から、500mg／m^2／時間のシタラビン用量により、細胞内Ara-CTPの蓄積率が最大となる。 以上のことから、効果が期待され毒性も軽減され、かつ倫理面を考慮して、推奨用量として2g／m^2／12時間×12回（累積投与量24g／m^2）を設定した。
投与期間	6日間（1コース）
治験薬の継続投与	本治療によりCRに到達した症例においては、倫理的な面を考慮して、本剤の単独治療を継続することに関して患者の同意が得られた場合に限り、同一投与量及び同一投与スケジュールによる治療を最大2コースまで継続してもよいこととする。ただし、本剤の継続投与にも関わらず再発を認めた場合は継続投与を中止する。他剤との併用療法は、副作用等の評価が困難となるため禁止する。継続投与中は患者の状態を十分観察することとする。
併用薬及び併用療法	1. 併用禁止薬剤：他の抗癌剤、免疫療法剤、ホルモン療法剤及び全ての未承認薬剤の併用は行わない。 2. 併用禁止療法：治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる放射線療法及び手術療法は投与期間中及び観察期間中は禁止する。 3. 支持療法：合併症、症状悪化及び副作用等のため、やむを得ない場合の支持療法は、以下の基準に従い適宜実施してもよいが、抗生物質、解熱鎮痛剤、ステロイド剤等を使用した場合は、その薬剤名、用法・用量、投与期間、使用理由等を症例記録に記入する。 （1）白血球数減少、好中球数減少の処置 白血球数減少（好中球数減少）については、承認されている適応範囲内において好中球減少症治療薬を使用してもよい。ただし、AMLの症例に対して顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）を使用する場合は、原則的に骨髄中の白血病細胞が15％以下で、末梢血中に白血病細胞が認められないときに投与し、白血病細胞の増加が認められた場合は投与を中止する。 （2）Grade 2（表ト－4 参照）以上の非血液学的副作用が生じた場合の処置 Grade 2以上の過敏症等の非血液学的副作用が認められた場合は、ステロイド剤、抗アレルギー剤等の投与を医師の判断にて実施することとする。 （3）その他の支持療法 発熱等の症状から感染が疑われた場合は抗生剤の全身投与を実施する。 本療法により、眼症状や消化器症状が高頻度に出現することが予測されるので、医師の判断により適切な処置を行うものとする。

表トー2　試験方法（3）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>併用薬及び併用療法</td><td>支持療法強化（　年　月　日決定、　日警告送付）
（1）クリーンルーム（無菌室）又はこれに準ずる感染防御措置を施した環境下で、骨髄移植と同程度の支持療法を行いながら治療する。
（2）治験薬投与開始時より感染予防措置（消化管殺菌、真菌症発症予防等）を行う。
（3）治験薬投与中に白血球数が急激に減少し、高度の骨髄抑制が予想される場合には、治験担当医師の判断で、その後の本剤投与を打ち切ってもよい（この場合、「治験実施計画書」違反としない）。
（4）治験薬投与後、高度の骨髄抑制に伴う白血球減少が発現し、敗血症等の重篤な感染症の合併が予測されるため、本剤投与直後より十分な感染症対策を行う。
・発熱（38℃以上）をみた場合は、感染症を疑い、十分量の広域抗生物質（2～3種類）を直ちに開始する。
・G-CSFは、承認されている適応範囲内で、発熱がなくても早期投与する。
・抗細菌性抗生物質が無効の場合には、好中球減少時にも有効な抗真菌剤（アムホテリシンB）の全身投与を早期より併用する。</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>1. 末梢血液及び骨髄所見：
①血液学的検査；赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、好中球（%）、好塩基球（%）、好酸球（%）、リンパ球（%）、単球（%）、芽球（%）
②骨髄検査；有核細胞数、巨核球数、M／E比、赤芽球系、顆粒球系、単球系、リンパ球系、芽球
2. 一般所見：体温、血圧、脈拍数、P.S.、体重、心電図（12誘導）
3. 自他覚症状
4. 臨床検査：
①血液生化学的検査；総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、γ-GTP、Al-P、LDH、BUN、クレアチニン、尿酸、CPK、電解質（Na、K、Cl、Ca）、CRP
②血液凝固能検査：プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、フィブリノゲン、フィブリン分解産物（FDP）
③尿検査：蛋白、糖、ウロビリノゲン、沈渣
④便潜血反応
5. 有害事象
投与中に有害事象が発現した場合、治験担当医師はその内容（症状）、発現日、程度、処置（継続、休薬、中止）、支持療法の有無、転帰、治験薬との因果関係等を症例記録に記入する。原則として、症状が消失するまで追跡調査し、消失日を記入する。
症状の程度は、Japan Clinical Oncology group（JCOG）の副作用判定基準（表トー4）及び表トー5に準じて判定する。
記載されていない症状については以下の4段階で判定する。
1：軽　度：無処置で投与継続可能な程度
2：中等度：支持療法により投与継続可能な程度
3：高　度：投与中止すべき程度
4：重　篤：①死に至るもの
②生命を脅かすもの
③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
④永続的又は顕著な機能不全に陥るもの
⑤先天異常を来すもの
⑥その他、患者にとって著しく有害なことが示唆されるもの</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="10">実施時期</th></tr>
<tr><th></th><th>前</th><th colspan="6">投与日（日）</th><th>1週後</th><th>2週後</th><th>3週後</th><th>4週後</th></tr>
<tr><td>薬剤投与</td><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血圧、脈拍数、体温、P.S.、体重</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>◎</td><td>……</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>……</td></tr>
<tr><td>自他覚症状</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>◎</td><td>……</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td></tr>
<tr><td>骨髄検査</td><td>◎</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>……</td><td>……</td><td>……</td><td>◎</td></tr>
<tr><td>血液生化学的検査、凝固能検査、尿検査等</td><td>◎</td><td>……</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td><td>◎</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>……</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>……</td><td>……</td><td>……</td><td>……</td></tr>
<tr><td>効果判定</td><td></td><td colspan="6"></td><td colspan="4">◎*</td></tr>
</table>
◎：必ず実施、……：随時実施　　＊：最終コース（最大2コース）終了時
患者背景及び同意の取得は開始前までに終了すること</td></tr>
</table>

表ト－2　試験方法（4）

項目	内容
評価方法（項目）及び評価基準	1. 有効性の評価 治験担当医師がJapan Adult Leukemia Study Group（JALSG）の判定基準（一部改変）に準じ、効果判定を行う。さらに、別途判定委員会による判定を行う。 （1）CR（complete remission）基準 以下の基準が最低4週間以上持続することとする。 ①骨髄中の芽球5％以下 ②末梢血に芽球が認められない ③好中球数1000／mm^3以上 ④血小板数10×10^4／mm^3以上 ⑤髄外白血病が認められない ただし、次コースの影響により末梢血所見が以上の基準を満足しなくなる場合は、必ずしも4週間持続しなくてもよいが、4週間以内に骨髄の芽球が5％以上になるか、ないしは末梢血に芽球が出現する場合は、CRとしない（下線部変更　　年　月　日付）。 （2）PR（partial remission）基準 以下の基準が最低4週間以上持続することとする。 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^3以上 ④血小板数5×10^4／mm^3以上 ただし、次コースの影響により末梢血所見が以上の基準を満足しなくなる場合は、必ずしも4週間持続しなくてもよいが、末梢血回復時には上記基準を満足しなければならない。 なお、CR基準の持続時間が2週間以上4週間未満の場合はPRとする。 （3）F（treatment failure）基準 CR、PR基準に該当しないもの。 （4）完全寛解率、完全寛解期間 JALSGの判定基準（一部改変）に準じる。 2. 安全性の検討 本治験開始後、治験中に確認された全ての有害事象（一般所見の異常、自他覚症状及び臨床検査値の異常値）を記録する。死亡例については1例毎に薬剤との因果関係を詳細に検討し、安全性についても評価する。 治験薬との因果関係は以下の4段階で判定する。 1：関連あり 2：関連の疑いあり 3：関連なし 4：関連不明 なお、治験薬との因果関係の分類のうち「1、2、4」を副作用として取り扱う。
治験総括医師	浜松医科大学
幹事会・判定委員会	浜松医科大学 東京女子医科大学 兵庫医科大学 長崎大学
効果･安全性評価委員会	癌研究会癌化学療法センター 福井医科大学 東京大学大学院医学系研究科 （財）埼玉県県民健康センター
代表施設名及び施設数	浜松医科大学　　他　43施設
治験期間	1996年4月～1997年10月

表ト－3　Performance Status（P.S.）

グレード	P.S.
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。例えば軽い家事、事務等。
2	歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50％以上は起居している。
3	身の廻りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50％以上は就床している。
4	身の廻りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

表ト－4　Japan Clinical Oncology group（JCOG）の副作用判定基準（1）

項目 grade	0	1	2	3	4
血液					
血色素 (g/dl)	≧11.0	10.9～10.0	9.9～8.0	＜8.0	－
白血球数 ($\times 10^3/\mu l$)	≧ 4.0	3.9～3.0	2.9～2.0	1.9～1.0	＜1.0
好中球数 ($\times 10^3/\mu l$)	≧ 2.0	1.99～1.5	1.49～1.0	0.99～0.5	＜0.5
血小板数 ($\times 10^3/\mu l$)	≧ 100	99～75	74～50	49～25	＜25
出血	なし	軽度、点状出血など	中等度の出血	大出血	出血に血圧下降を伴う
感染	なし	小感染	中等度の感染	重症の感染	重篤な感染
消化器					
悪心・嘔吐	なし	悪心のみ	24時間中1～5回の嘔吐	24時間中6回以上の嘔吐	－
下　痢	なし	治療前に比し1日2～3回の排便回数の増加	1日4～6回の排便回数の増加、または夜間便、軽度の腹痛	1日7～9回の排便回数の増加、中等度以上の腹痛	1日10回以上の排便回数の増加、または血性下痢
口　腔	なし	軽度の疼痛・紅斑 鎮痛剤の投与を必要としない	有痛性紅斑・軽度の潰瘍 浮腫、食餌摂取可能、鎮痛剤（非麻薬性）の投与を必要とする	中等度～重度の潰瘍・浮腫、食餌摂取不能、麻薬の投与を必要とする	重篤な潰瘍・浮腫 気管内挿管を必要とする
咽頭炎／食道炎	なし	軽度の疼痛・紅斑 軽度の嚥下困難 鎮痛剤の投与を必要としない	有痛性紅斑・軽度の潰瘍 浮腫、中等度の嚥下困難 食餌摂取可能、鎮痛剤（非麻薬性）の投与を必要とする	中等度～重度の潰瘍・浮腫、食餌摂取不能、麻薬の投与を必要とする	重篤な潰瘍・浮腫 完全閉塞・穿孔
消化器その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
肝臓					
血清ビリルビン	正常範囲	－	≦2.0×Nu	2.1～10×Nu	＞10×Nu
GOT／GPT	正常範囲	≦2.5×Nu	2.6～5.0×Nu	5.1～30×Nu	＞30×Nu
Al-P	正常範囲	≦2.5×Nu	2.6～5.0×Nu	5.1～10×Nu	＞10×Nu
肝臓その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
腎／泌尿器					
血清クレアチニン	正常範囲	＜1.5×Nu	1.5～3.0×Nu	3.1～6.0×Nu	＞6.0×Nu
蛋白尿	なし	1＋、＜3g／l	2～3＋、3～10g／l	4＋、＞10g／l	ネフローゼ症候群
血　尿	なし	顕微鏡的血尿	肉眼的血尿、凝血塊なし	肉眼的血尿、凝血塊あり	大量の肉眼的血尿 輸血を必要とする
出血性膀胱炎	なし	顕微鏡的血尿	肉眼的血尿、治療を要しない	膀胱灌流を要する	膀胱摘出を要する
腎不全	－	－	－	－	透析を要する
腎／泌尿器その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
心臓					
不整脈	なし	無症状、一過性 治療不要	周期性もしくは持続性 治療不要	要治療	緊急に治療を要する 低血圧 心室性頻脈、心室細動
心機能	正常	無症状、治療前より10～20％のEFの減少	無症状、治療前より20％以上のEFの減少	軽度の心不全 治療に反応	重篤、または 治療に不応性の心不全
心虚血	なし	非特異的T波平坦化	無症状、 虚血性ST／T変化	狭心症 （心筋梗塞の所見なし）	急性心筋梗塞
心外膜炎	なし	無症状、心嚢水貯留 治療不要	心外膜炎（摩擦音、胸痛、心電図変化）	有症状の心嚢水貯留、ドレナージを要する	心タンポナーデ 緊急ドレナージを要する
心臓その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤

Nuは正常値の上限、Nlは正常値の下限

表ト－4　Japan Clinical Oncology group（JCOG）の副作用判定基準（2）

項目 grade	0	1	2	3	4
循環					
高血圧	なし または不変	無症状 一過性の20mmHg以上の拡張期血圧の上昇、または治療前正常血圧で150／100mmHg以上への一過性の上昇 治療不要	間欠性、持続性の20mmHg以上の拡張期血圧の上昇、または治療前正常血圧で150／100mmHg以上への間欠性、持続性の上昇 治療不要	要治療	高血圧性クライシス
低血圧	なし または不変	治療を要しない変化（起立性低血圧など）	輸血などの治療を要するが、入院不要	昇圧剤の投与と入院治療が必要、起因薬剤中止後48時間以内に改善	昇圧剤の投与と入院治療が必要、起因薬剤中止後48時間以上持続
静脈炎／血栓症／塞栓症	なし	－	表在性静脈炎	深部静脈血栓症	重篤な血栓塞栓症、脳、肝、肺の血栓塞栓症
循環その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
脱毛	なし	軽度または中等度の脱毛	重度または全脱毛	－	－
呼吸器					
呼吸困難（除感染、心不全）	なし	無症状、肺機能検査での異常	運動時の呼吸困難	安静時での軽度の呼吸困難	安静時での重篤な呼吸困難、40％以上の酸素吸入または補助呼吸を要する
PaO_2 (mmHg)	無変化、≧85	84.9～70	69.9～60	59.9～50	＜50
呼吸器その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
神経系					
知覚	正常あるいは無変化	軽度知覚異常 深部腱反射低下	軽度または中等度の知覚消失 中等度知覚異常	機能を損なう重度の知覚消失もしくは知覚異常	－
運動	正常あるいは無変化	自覚的筋力低下	明らかな機能障害を伴わない軽度の客観的筋力低下	機能障害を伴う筋力低下	麻痺
大脳皮質	正常	軽度の傾眠、焦燥感	中等度の傾眠、焦燥感	重度の傾眠、焦燥感 錯乱、見当識障害、幻覚	昏睡、痙攣、 中毒性精神障害
小脳	正常	軽度の協調運動障害	企図性振戦、運動距離障害、構語障害、眼振	歩行性運動失調	－
気分	無変化	軽度の不安、抑鬱	中等度の不安、抑鬱	重度の不安、抑鬱	自殺願望
頭痛	なし	軽度	中等度または重度だが一過性	持続的かつ重度	－
便秘	正常	軽度	中等度	重度	96時間以上のイレウス
聴覚	正常あるいは無変化	無症状 聴覚検査での異常のみ	耳鳴	補聴器で補正可能な聴覚障害	補正不能の難聴
視覚	正常あるいは無変化	－	－	視力低下（有症状）	失明
神経その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
皮膚					
局所	なし	軽度の疼痛、発赤、浮腫	炎症もしくは静脈炎を伴う疼痛と浮腫	潰瘍	外科治療を要する
発疹	なし	軽度の発疹、紅斑、色素沈着、	・痒感などの症状を伴う散在性の発疹、紅斑	症状を伴う全身性の発疹もしくは水疱形成	剥離性皮膚炎、潰瘍性皮膚炎
皮膚その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
アレルギー	なし	一過性の発疹、38℃未満の薬剤性発熱	蕁麻疹、38℃以上の薬剤性発熱、軽度の気管支攣縮	経静脈的治療を要する気管支攣縮	アナフィラキシー
発熱（非感染）	なし	＜38.0℃	38～40℃	＞40℃	血圧低下を伴う発熱
体重増加または減少	＜5.0％	5.0～9.9％	10.0～19.9％	≧20％	－
代謝					
高血糖 (mg／dl)	＜116	116～160	161～250	251～500	＞500 またはケトアシドーシス
低血糖 (mg／dl)	＞64	64～55	54～40	39～30	＜30
アミラーゼ	正常範囲	≦1.5×Nu	1.51～2.0×Nu	2.01～5.0×Nu	＞5.0×Nu
高カルシウム血症* (mEq／l)	＜5.3	5.3～5.79	5.8～6.29	6.3～6.79	≧6.8
低カルシウム血症* (mEq／l)	＞4.2	4.2～3.9	3.89～3.5	3.49～3.0	≦2.99
低マグネシウム血症 (mg／dl)	＞1.4	1.4～1.2	1.19～0.9	0.89～0.6	≦0.59
低ナトリウム血症 (mEq／l)	＞135	135～130.1	130～125.1	125～120.1	≦120
低カリウム血症 (mEq／l)	＞3.5	3.5～3.01	3.0～2.51	2.5～2.01	≦2.0
代謝その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
血液凝固					
フィブリノーゲン	正常範囲	0.99～0.75×Nl	0.74～0.50×Nl	0.49～0.25×Nl	＜0.25×Nl
PT	正常範囲	1.01～1.25×Nu	1.26～1.50×Nu	1.51～2.00×Nu	＞2.00×Nu
PTT／APTT	正常範囲	1.01～1.66×Nu	1.67～2.33×Nu	2.34～3.00×Nu	＞3.00×Nu
血液凝固その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤

Nuは正常値の上限、Nlは正常値の下限
PT：プロトロンビン時間、PTT：部分トロンボプラスチン時間、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間
＊：Payne法による補正Ca値を以下の式で求めて判定する
補正Ca値（mEq／l）＝血清Ca（mEq／l）＋1／2｛4.0－血清アルブミン（g／dl）｝

表ト－5　眼症状の副作用判定基準

項　目 grade	0	1	2	3	4
眼症状	なし	チカチカする、そう痒感、軽度発赤	疼痛、発赤、浮腫	潰瘍出血	－

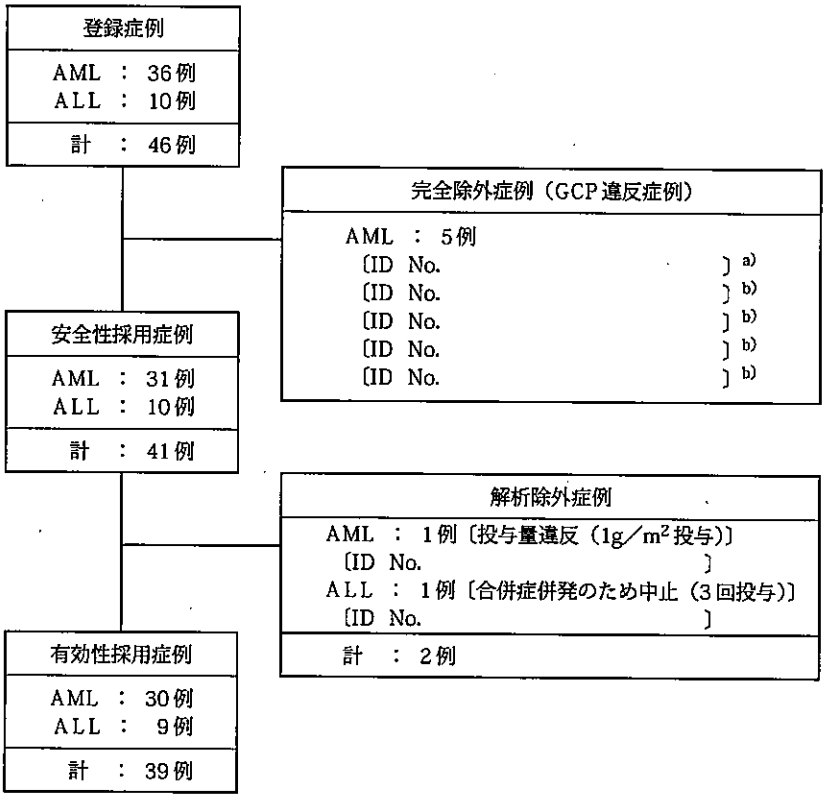
1.3 試験成績

1.3.1 症例の内訳及び患者背景

①症例の内訳

登録症例は46例であったが、5例をGCP違反症例として完全除外することとした（なお、5症例とも投与終了例であり、安全性に関して特に問題はなかった）。

症例の内訳を図ト－1に示す。



a）施設内IRB指示違反

b）有害事象の内容、程度、転帰、治験薬との因果関係等については症例記録中より読み取り可能であると考えた治験担当医師の依頼により、モニタリング担当者が有害事象について転記したが、一部（有害事象の程度）についてはモニタリング担当者自身が解釈して記入した。それについて担当医師の最終確認を得ていない。また、投与前心電図検査未実施（除外基準⑯抵触）。

図ト－1　症例の内訳

③治験実施計画書違反症例

GCP違反症例を除く41例の取扱いを表ト－7に示す。

欠測（部分欠測を含む）及び検査日のずれ、有効性の評価基準を除く治験実施計画書違反症例及び投与中止例について、取扱いの詳細を表ト－8に示す。

また、有効性の評価基準について主治医判定及び委員会判定を表ト－9に示す。

表ト－7　症例の取扱い

ID No.	登録番号	○：治験実施計画書逸脱項目													効果判定	有効性採否	安全性採否	備考
		a) 選択基準	a) 除外基準	a) 用法・用量	a) 併用禁止薬剤・療法	欠測（部分欠測を含む）及び検査日のずれ								b) 有効性の評価基準				
						一般所見	心電図	血液学的検査	骨髄検査	血液生化学的検査	凝固能検査	尿検査	便潜血					
								○	○	○			○	○	CR	採用	採用	
				○					○				○		CR	不採用	採用	
						○			○	○	○	○	○		CR	採用	採用	
						○		○	○	○	○	○	○		CR	採用	採用	
						○				○	○	○	○		CR	採用	採用	
				○						○	○	○	○		CR	採用	採用	2コース実施
										○	○	○			CR	採用	採用	
													○		F	採用	採用	
			○			○			○	○	○		○		F	採用	採用	
						○			○	○	○	○	○		CR	採用	採用	
								○	○	○	○	○	○		CR	採用	採用	
						○		○				○	○		F	採用	採用	
						○		○		○	○	○	○	○	CR	採用	採用	
						○				○	○	○	○	○	CR	採用	採用	
										○	○	○	○		PR	採用	採用	
						○		○	○	○	○	○	○		F	採用	採用	
						○				○	○	○	○		F	採用	採用	
						○			○	○	○	○	○		F	採用	採用	2コース実施
								○	○	○	○	○	○		CR	採用	採用	
												○	○		F	採用	採用	
		○				○			○	○	○	○	○		CR	採用	採用	
						○			○	○	○	○	○		F	採用	採用	
						○						○	○	○	CR	採用	採用	
						○		○	○	○	○	○	○		CR	採用	採用	
				○		○		○	○	○	○	○	○		CR	採用	採用	
								○		○			○		F	採用	採用	
								○		○	○	○	○		F	採用	採用	
						○				○	○	○	○		F	採用	採用	
									○	○	○				CR	採用	採用	
										○					F	採用	採用	
									○	○	○		○		F	採用	採用	
															CR	採用	採用	
				○						○		○			CR	採用	採用	
			○			○		○	○	○	○	○	○		F	採用	採用	
						○			○	○	○	○	○	○	PR	採用	採用	2コース実施
										○	○	○	○		F	採用	採用	
										○					F	採用	採用	10回投与中止[a]
															評価不能	不採用	採用	3回投与中止[a]
															F	採用	採用	
												○	○		F	採用	採用	
										○			○		F	採用	採用	

a) b)：逸脱内容及び取扱いの詳細についてはそれぞれa) 表ト－8、b) 表ト－9を参照

表ト－８　治験実施計画書違反症例及び投与中止例の取扱い

項目	逸脱内容	有効性採否	安全性採否	判定委員会による採用理由	ID No.（登録番号）	抗腫瘍効果	疾患
選択基準	投与前の骨髄芽球が２％	○	○	登録時には投与前の芽球数の規定がなかったこと、本治験開始時に染色体異常 t（9；22）が残存していたことから、難治例として採用。また、AML 中間評価会議にて、以後は骨髄芽球 10 ％以上を再発と規定し、症例登録票を改訂した。		CR	AML
除外基準	過去に骨髄移植施行	○	○	骨髄移植後再発し、その後の化学療法にて寛解・再発を２回繰り返しており、移植直後の再発ではない。		F	ALL
	前治療に治験薬 PSC833（耐性克服薬）投与	○	○	PSC833 は耐性克服薬であり直接の抗癌作用を有しない。安全性についても前治療の持ち越し効果はないと思われる。 PSC833 投与期間： NS-075 投与期間：　間隔 18 日間		F	AML
用法・用量	1.0g／m^2 投与（投与量間違い）	×	○	－		CR	AML
	1.8～1.9g／m^2 投与（肥満のため減量）	○	○	10 ％以内の減量であり、特に評価に問題はない。		CR	AML
						CR	
						CR	ALL
併用禁止療法薬剤	白血病細胞の視神経浸潤が原因と思われる視力低下に対する処置としてメトトレキサート及びプレドニゾロン髄注、視神経照射	○	○	メトトレキサート及びプレドニゾロンは AML の標準的治療薬ではないこと、週１回の髄注及び右視神経への放射線照射という局所的な処置であり、治験薬の評価に影響を及ぼすとは考えられない。		CR	AML
投与中止	言語障害（グレード２）発現、増悪傾向が認められたため、10 回で投与中止	○	○	10 回まで投与されており、評価に問題はない。		F	ALL
	合併症併発のため３回で投与中止	×	○	－		評価不能	ALL

○：採用、×：不採用　　有効性採否：AML（採用；５例、不採用；１例）、ALL（採用；３例、不採用；１例）

表ト－９　有効性の評価基準に対する取扱い

検討内容		ID No.（登録番号）	主治医判定	委員会判定	判定理由
判定基準の確認する骨髄検査が未実施	CR 到達後 24 日後に死亡したため、CR 基準の持続を確認する骨髄検査未実施。		評価不能	CR	CR 中の地固め療法による化学療法死であり、治験薬の効果は CR とするのが妥当である。
	PR 到達後、骨髄検査未実施。 末梢血所見は PR 基準を持続している。		PR	PR	臨床的に明らかに PR である。
判定基準を一部満たしていない	CR 基準の持続を確認する末梢血液検査で血小板数が 8.8 万／mm^3。 他の検査値は全て CR 基準を満たしている。		CR	CR	効果判定基準改訂〈p.145〉により、CR として問題なし。
	CR 基準の持続を確認する末梢血液検査で血小板数が 6.8 万／mm^3。 他の検査値は全て CR 基準を満たしている。		CR	CR	
	CR 基準の持続を確認する末梢血液検査で血小板数が 9.9 万／mm^3。 他の検査値は全て CR 基準を満たしている。		CR	CR	

欠測（部分欠測を含む）及び検査日のずれについては、抗腫瘍効果の検討に係わる血液学的検査及び骨髄検査以外の一般所見、血液生化学的検査、凝固能検査、尿検査、便潜血については、治験実施計画書に規定した検査実施日から若干のずれはあるものの検査値が存在するものや、部分的に欠測であっても前後の検査値において大きな異常値がないものが多くあり、安全性の評価においても評価可能と判断した。また、有効性の評価に直接影響を及ぼさないため、欠測値があっても特に治験実施計画書逸脱として検討はしなかった。

血液学的検査については白血球分画の欠測がみられたが、白血球数が低値の場合、臨床的意味がないと判断し、検討しなかった。

骨髄検査については、検査日のずれが大きいため症例検討会にて検討した結果、疾患の特性上、患者の状態によって骨髄検査の実施時期がずれることは十分に想定され、問題にはならないとして、全ての検査データが採用された。

④患者背景

患者背景を表ト－10に示す。

表ト－10中の「シタラビンの使用歴　有」の37例（AML：29例、ALL：8例）のうち、前治療で500mg／m^2以上のシタラビンが投与されていた5例について、前治療におけるシタラビン投与量、前治療から治験薬投与開始までの経過日数及び本試験における抗腫瘍効果を表ト－11に示す。なお、残り32例の前治療におけるシタラビン投与量は200mg／m^2以下（通常用量）であった。

表トー10　背景因子（安全性採用例）

		AML	ALL	計
評価可能例		31	10	41
性別	男	21	6	27
	女	10	4	14
年齢（歳）	15 ～ 19	4	1	5
	20 ～ 29	3	4	7
	30 ～ 39	10	0	10
	40 ～ 49	5	2	7
	50 ～ 59	4	2	6
	60 ～ 68	5	1	6
	中央値（範囲）	37（17～68）	37.5（15～61）	37（15～68）
白血病の状態	再発	25	9	34
	初回再発	23	8	31
	2回再発	1	0	1
	3回再発	1	1	2
	難治	6	1	7
FAB分類	M0	1		1
	M1	6		6
	M2	14		14
	M3	1		1
	M4	8		8
	M5	0		0
	M6	0		0
	M7	1		1
	L1		1	1
	L2		9	9
	L3		0	0
染色体	未施行	0	1	1
	t（8；21）	6	0	6
	inv（16）	2	0	2
	t（9；22）	2	3	5
	正常	7	3	10
	その他	14	3	17
P.S.	0	20	5	25
	1	11	5	16
	2	0	0	0
合併症	無	24	10	34
	有	7	0	7
既往歴	無	19	9	28
	有	12	1	13
シタラビンの使用歴	無	2	2	4
	有	29	8	37
白血球数（mm^3）（治験薬投与開始時）	＜10,000	26	6	32
	≧10,000	5	4	9
シタラビン（治験薬）1回投与量	2g／m^2	24	8	32
	2g／m^2未満	7	2	9

表トー11　500mg／m^2以上のシタラビン使用歴のある症例

疾患	前治療におけるシタラビン投与量	前治療からの経過日数	本試験における抗腫瘍効果
AML（初回再発）	2g／m^2／12時間×4日間（寛解後療法）	320日	CR
AML（初回再発）	1.6g／日×4日間（寛解後療法）	312日	F
AML（3回再発）	800mg×2／日×5日間（初回再発時の寛解導入及び寛解後療法）	1506日	F
ALL（初回再発）	1.6g／日×6日間（寛解後療法）	45日	F
ALL（初回再発）	1g／日×4日間（初回寛解導入療法）	191日	F

1.3.2 有効性

①抗腫瘍効果

判定委員会判定による抗腫瘍効果を表ト－12に示す。

CR率は46.2％（18／39例）であり、PRを含めた寛解率は51.3％（20／39例）であった。AML及びALLに対するCR率はそれぞれ53.3％（16／30例）及び22.2％（2／9例）であった。また、寛解導入に2コース要した症例は3例であり、CR、PRがそれぞれ1例であった。

表ト－12　抗腫瘍効果（判定委員会判定）

		評価可能例	CR	PR	F	寛解率（％）		95％信頼区間（CR）	90％信頼区間（CR）	95％信頼区間（CR＋PR）	90％信頼区間（CR＋PR）
						CR	CR＋PR				
AML	1コース	28	15	1	12	53.6	57.1	33.9～72.5％	36.6～69.9％	37.2～75.5％	40.0～73.1％
	2コース	2	1	0	1	50.0	50.0	1.3～98.7％	2.5～97.5％	1.3～98.7％	2.5～97.5％
	計	30	16	1	13	53.3	56.7	34.3～71.7％	37.0～69.2％	37.4～74.5％	40.2～72.1％
ALL	1コース	8	2	0	6	25.0	25.0	3.2～65.1％	4.6～60.0％	3.2～65.1％	4.6～60.0％
	2コース	1	0	1	0	0	100	－	－	2.5％～	5.0％～
	計	9	2	1	6	22.2	33.3	2.8～60.0％	4.1～55.0％	7.5～70.1％	9.8～65.5％
計	1コース	36	17	1	18	47.2	50.0	30.4～64.5％	32.8～62.0％	32.9～67.1％	35.3～64.7％
	2コース	3	1	1	1	33.3	66.7	0.8～90.6％	1.7～86.5％	9.4～99.2％	13.5～98.3％
	計	39	18	2	19	46.2	51.3	30.1～62.8％	32.3～60.4％	34.8～67.6％	37.1～65.3％

CR、PR基準到達までの日数を表ト－13に示す。

CR基準到達までの日数中央値は35.5日（範囲；24～76日）、PR基準到達までの日数中央値は60.5日（範囲；35～86日）であった。

表ト－13　CR、PR基準到達までの日数

疾患	コース	CR基準到達日[a)]		PR基準到達日[a)]	
		中央値（範囲）	例数	中央値（範囲）	例数
AML	1コース	35　(28～56)	15	35	1
	2コース	61	1	－	0
	計	35.5　(28～61)	16	35	1
ALL	1コース	50　(24～76)	2	－	0
	2コース	－	0	86	1
	計	50　(24～76)	2	86	1
計	1コース	35　(24～76)	17	35	1
	2コース	61	1	86	1
	計	35.5　(24～76)	18	60.5　(35～86)	2

a）1コース目の投与開始日を1日目として算出

白血病の診断及び治療効果の判定に骨髄検査は必須である。骨髄検査は苦痛を伴い、また白血病に伴う出血傾向により穿刺部位の止血が困難な場合もある。このため、症例の全身状態によっては治験実施計画書の規定通りの時期に骨髄検査の施行が不可能な症例があった。また本治験では、治療抵抗性又は再発症例を対象としており、症例全てが前治療歴を有している。前治療歴を有する症例は骨髄中の腫瘍細胞が治療によりCRやPRの基準まで減少しても、正常な骨髄造血の回復が遷延することが多い。本治

験では末梢血が寛解基準に回復するまで時間を要した症例があった。これらの症例は末梢血中の好中球又は血小板いずれかの回復が遅れていた。以上より、CR又はPR基準到達までの日数が治験実施計画書で規定された検査日から大きくずれる症例があった。

また、急性白血病治療においては一旦CR基準に到達した後、寛解後療法（地固め療法）を施行しなければ早晩再発することが予想されるため、本治験においてCR又はPR基準に到達した症例についても何らかの寛解後療法が施行されている。寛解後療法は末梢血所見が再び寛解基準まで回復することを待たずして繰り返されることが多く、そのため寛解後療法の後、末梢血所見が寛解基準を満足せず、4週間以上寛解基準が持続していることを確認できない症例があった。しかし、治験開始時の判定基準では「次コースの影響により末梢血所見が基準を満足しなくなる場合は、必ずしも4週間持続しなくてもよいが、末梢血回復時には基準を満足しなければならない」と規定されていたが、「次コースの影響により末梢血所見が基準を満足しなくなる場合は、必ずしも4週間持続しなくてもよいが、4週以内に骨髄芽球が5％以上になるか、ないしは末梢血に芽球が出現する場合はCRとしない」と改訂された〈p.145〉ことにより、寛解後療法の後、末梢血所見が寛解基準を満足しない症例については、骨髄芽球が5％以下及び末梢血中に芽球が認められないことのみでCR又はPR基準が4週間持続したものとして判定した。こ

表ト－14　CR、PR判定症例の骨髄検査及び末梢血所見が寛解基準に到達するまでの日数及び寛解基準の持続日数

疾患	効果	ID No.	登録番号	寛解基準到達（日目[a)]）		持続日数	備考
				骨髄検査	末梢血		
AML	CR			28	28	56	
				29	30	39	CR基準の持続を確認する末梢血液検査で血小板数が6.8万／mm^3。他の検査値は全てCR基準を持続している。
				31	31	39	
				31	29	126	
				34	34	—	CR到達後24日後に死亡したため、CR基準の持続を確認する骨髄検査未実施。
				35	35	42	
				33	35	51	
				35	35	89	CR基準の持続を確認する末梢血液検査で血小板数が9.9万／mm^3。他の検査値は全てCR基準を持続している。
				36	34	79	
				38	40	45	
				29	42	243	
				46	44	50	
				48	48	79	CR基準の持続を確認する末梢血液検査で血小板数が8.8万／mm^3。他の検査値は全てCR基準を持続している。
				52	50	44	
				49	56	340	
				61（30）	61（30）	43	2コース施行症例。
	PR			35	27	16	CR基準の持続期間。
ALL	CR			24	24	85	
				74	76	27	CR到達後26日後に死亡。死亡時の骨髄生検及び末梢血所見においてCR基準の持続を確認。
	PR			86（29）	87（28）	88	2コース施行症例。PR到達後、骨髄検査未実施。末梢血所見はPR基準を持続している。

a）1コース目の投与開始日を1日目として算出。
（）内は2コース施行症例の2コース目の投与開始日を1日目として算出。
治験実施計画書に規定された検査実施日は34日目。

（症例記録回収時点）

表ト－15　CR中の死亡例（2例）における死亡時の検査所見

ID No.（登録番号）	検査日（CR到達後の日数）	末梢血所見				骨髄中芽球（%）	判定理由
		血小板数（$\times 10^4$／mm^3）	白血球数（／mm^3）	好中球（%）	芽球（%）		
	24日後	0.8	100	20	0	未実施	CR到達10日後から寛解後療法開始。寛解後療法による化学療法死であり、治験薬の効果はCRとするのが妥当である。
	26日後	11.2	25800	99	0	1	持続日数はわずかに足りないがCR基準を満たしている。

れらの症例はいずれも血小板数のみが基準を満たしていなかった。

AMLのCR判定16例、PR判定1例及びALLのCR判定2例、PR判定1例の治験薬投与開始日から骨髄検査及び末梢血所見が寛解基準に到達するまでの日数及び寛解基準の持続日数を表ト－14に、CR中の死亡例（2例）における死亡時の検査所見を表ト－15に示す。

②骨髄機能に対する作用

CR例における骨髄及び末梢血に対する作用（1コース）を表ト－16に示す。

表ト－16　CR例における骨髄及び末梢血に対する作用（1コース）

	AML				ALL				計			
	中央値（範囲）			症例数	中央値（範囲）			症例数	中央値（範囲）			症例数
有核細胞数（NCC）												
投与前値（$\times 10^4/mm^3$）	8.45	(2～	38.4)	16	27.29	(6.88～	47.7)	2	8.45	(2～	47.7)	18
最低値（$\times 10^4/mm^3$）	0.715	(0.1～	33.6)	16	0.515	(0.1～	0.93)	2	0.665	(0.1～	33.6)	18
最低値到達日数（日目）[a]	30.5	(3～	52)	16	13.5	(6～	21)	2	29.5	(3～	52)	18
骨髄中白血病細胞												
投与前値（%）	47.7	(2～	94.2)	16	54.15	(12.1～	96.2)	2	47.7	(2～	96.2)	18
最低値（%）	1.6	(0～	8.8)	16	1.35	(0.4～	2.3)	2	1.6	(0～	8.8)	18
最低値到達日数（日目）[a]	33.5	(8～	52)	16	28	(24～	32)	2	32.5	(8～	52)	18
5%以下[b] 到達日数（日間）	34	(7～	52)	15	19	(6～	32)	2	33	(6～	52)	17
白血球数												
投与前値（$/mm^3$）	2750	(2000～	77000)	16	2900	(2500～	3300)	2	2750	(2000～	77000)	18
最低値（$/mm^3$）	100	(40～	300)	16	100	(100～	100)	2	100	(40～	300)	18
最低値到達日数（日目）[a]	10	(6～	19)	16	13.5	(13～	14)	2	10	(6～	19)	18
$1,000/mm^3$以下（グレード4）の期間（日間）	19	(8～	29)	16	23.5	(4～	43)	2	19	(4～	43)	18
好中球数												
投与前値（$/mm^3$）	829.5	(0～	2947.05)	15	1551	(1320～	1782)	2	1166	(0～	2947.05)	17
最低値（$/mm^3$）	0	(0～	1500)	16	5	(0～	10)	2	0	(0～	1500)	18
最低値到達日数（日目）[a]	14.5	(7～	27)	16	13.5	(13～	14)	2	14	(7～	27)	18
$500/mm^3$以下[c]（グレード4）の期間（日間）	18	(8～	27)	15	22.5	(4～	41)	2	18	(4～	41)	17
血小板数												
投与前値（$\times 10^4/mm^3$）	6.35	(1.6～	18.8)	16	12.7	(3.2～	22.2)	2	6.35	(1.6～	22.2)	18
最低値（$\times 10^4/mm^3$）	1.9	(0.8～	5.5)	16	1	(0.2～	1.8)	2	1.9	(0.2～	5.5)	18
最低値到達日数（日目）[a]	18.5	(3～	34)	16	30	(14～	46)	2	18.5	(3～	46)	18
$50\times 10^3/mm^3$以下[c]（グレード3）の期間（日間）	22	(12～	36)	15	31.5	(8～	55)	2	22	(8～	55)	17
$25\times 10^3/mm^3$以下（グレード4）の期間（日間）	4.5	(1～	29)	12	25.5	(1～	50)	2	4.5	(1～	50)	14

グレードはJCOGの副作用判定基準による（表ト－4参照）

a）投与開始日を1日目として算出、b）CR基準、c）PR基準の境界値

1.3.3 診断名別抗腫瘍効果の詳細

①AML

背景因子別抗腫瘍効果を表ト－17に示す。

CR率は53.3%（16／30例）、再発例では62.5%（15／24例）、難治例では16.7%（1／6例）であった。

FAB分類ではCR率はM2で57.1%（8／14例）、M4で75.0%（6／8例）であった。なお、本試験の安全性採用例におけるFAB分類の分布は、M2 45.2%（14／31例）と最も多く、次いでM4 25.8%（8／31例）、M1 19.4%（6／31例）の順であり、JALSGによる報告〈p.4 表イ－3〉にほぼ一致するものであった。

染色体異常で予後不良因子とされるフィラデルフィア（Ph）染色体t（9；22）を有する症例において

表ト－17　背景因子別抗腫瘍効果（AML）

		評価可能例	CR	PR	F	寛解率（%）	
						CR	CR＋PR
全　体		30	16	1	13	53.3	56.7
性別	男	20	12	0	8	60.0	60.0
	女	10	4	1	5	40.0	50.0
年齢（歳）	15 ～ 19	4	4	0	0	100	100
	20 ～ 29	3	2	0	1	66.7	66.7
	30 ～ 39	9	3	1	5	33.3	44.4
	40 ～ 49	5	3	0	2	60.0	60.0
	50 ～ 59	4	1	0	3	25.0	25.0
	60 ～ 68	5	3	0	2	60.0	60.0
白血病の状態	再発	24	15	0	9	62.5	62.5
	初回再発	22	14	0	8	63.6	63.6
	2回再発	1	1	0	0	100	100
	3回再発	1	0	0	1	0	0
	難治	6	1	1	4	16.7	33.3
FAB分類	M0	1	0	0	1	0	0
	M1	5	2	0	3	40.0	40.0
	M2	14	8	1	5	57.1	64.3
	M3	1	0	0	1	0	0
	M4	8	6	0	2	75.0	75.0
	M5	0	—	—	—	—	—
	M6	0	—	—	—	—	—
	M7	1	0	0	1	0	0
染色体	未施行	0	—	—	—	—	—
	t（8；21）	6	5	0	1	83.3	83.3
	inv（16）	2	2	0	0	100	100
	t（9；22）	2	2	0	0	100	100
	正常	6	3	1	2	50.0	66.7
	その他	14	4	0	10	28.6	28.6
P.S.	0	20	12	1	7	60.0	65.0
	1	10	4	0	6	40.0	40.0
	2	0	—	—	—	—	—
合併症	無	24	11	1	12	45.8	50.0
	有	6	5	0	1	83.3	83.3
既往歴	無	19	10	0	9	52.6	52.6
	有	11	6	1	4	54.5	63.6
シタラビンの使用歴	無	2	1	0	1	50.0	50.0
	有	28	15	1	12	53.6	57.1

表ト－18　60歳以上の患者への減量投与

年齢（歳）	1回投与量（g／m^2）	効果
60	1.8	CR
63	1.5	F
64	1.5	CR
68	1.5	CR

2例共にCRを得た。

前治療でシタラビン使用歴があり、シタラビンに対する耐性を獲得している可能性のある症例においても53.6％（15／28例）のCR率が得られた。

60歳以上の患者5例中4例に対し、1回投与量を減量（1.5～1.8g／m²）し、3例のCRを得た（表トー18）。

②ALL

背景因子別抗腫瘍効果を表トー19に示す。

CR率は22.2％（2／9例）、再発例では25.0％（2／8例）、難治例では1例にPRが得られた。

FAB分類ではCR率はL2で25.0％（2／8例）であった。

フィラデルフィア（Ph）染色体t（9；22）を有する症例においても、CR率は33.3％（1／3例）であり、1例にPRを得た。

表トー19　背景因子別抗腫瘍効果（ALL）

		評価可能例	CR	PR	F	寛解率（％）	
						CR	CR＋PR
全体		9	2	1	6	22.2	33.3
性別	男	5	2	0	3	40.0	40.0
	女	4	0	1	3	0	25.0
年齢（歳）	15 ～ 19	1	0	0	1	0	0
	20 ～ 29	4	1	1	2	25.0	50.0
	30 ～ 39	0	—	—	—	—	—
	40 ～ 49	2	0	0	2	0	0
	50 ～ 59	2	1	0	1	50.0	50.0
	60 ～ 68	0	—	—	—	—	—
白血病の状態	再発	8	2	0	6	25.0	25.0
	初回再発	7	2	0	5	28.6	28.6
	2回再発	0	—	—	—	—	—
	3回再発	1	0	0	1	0	0
	難治	1	0	1	0	0	100
FAB分類	L1	1	0	0	1	0	0
	L2	8	2	1	5	25.0	37.5
	L3	0	—	—	—	—	—
染色体	未施行	1	0	0	1	0	0
	t（8；21）	0	—	—	—	—	—
	inv（16）	0	—	—	—	—	—
	t（9；22）	3	1	1	1	33.3	66.7
	正常	3	0	0	3	0	0
	その他	2	1	0	1	50.0	50.0
P.S.	0	5	2	0	3	40.0	40.0
	1	4	0	1	3	0	25.0
	2	0	—	—	—	—	—
合併症	無	9	2	1	6	22.2	33.3
	有	0	—	—	—	—	—
既往歴	無	8	2	1	5	25.0	37.5
	有	1	0	0	1	0	0
シタラビンの使用歴	無	2	1	0	1	50.0	50.0
	有	7	1	1	5	14.3	28.6

1.3.4 安全性

①骨髄機能に対する作用

安全性採用例41例における骨髄及び末梢血に対する作用をコース毎に表ト－20に示す。

シタラビン大量療法後、主作用である骨髄抑制作用は一定期間持続し、この間は白血球数、好中球数、血小板数が減少するため易感染状態及び出血傾向となる。患者の骨髄の状態に留意し、感染予防等、十分な患者管理の必要がある。

表ト－20　安全性採用例における骨髄及び末梢血に対する作用

			AML 中央値（範囲）			症例数	ALL 中央値（範囲）			症例数	計 中央値（範囲）			症例数
1コース	有核細胞数	投与前値（×10^4/mm^3）	9.35	(0.5～	47)	30	10.5	(3.9～	182)	9	9.8	(0.5～	182)	39
		最低値（×10^4/mm^3）	1.265	(0.01～	87.5)	28	1.95	(0.1～	18)	8	1.35	(0.01～	87.5)	36
		最低値到達日数（日目）a)	28.5	(3～	52)	28	24.5	(2～	31)	8	28	(2～	52)	36
	骨髄病中細胞	投与前値（%）	51.6	(2～	95)	31	45.5	(12.1～	96.2)	9	51.2	(2～	96.2)	40
		最低値（%）	3.2	(0～	85.4)	28	27.9	(0.4～	95.6)	8	3.7	(0～	95.6)	36
		最低値到達日数（日目）a)	31.5	(8～	52)	28	30	(2～	32)	8	31	(2～	52)	36
		5%以下b) 到達日数（日間）	33	(7～	52)	19	30	(6～	32)	4	31	(6～	52)	23
	白血球数	投与前値（/mm^3）	3300	(2000～	77000)	31	3550	(1780～	38200)	10	3300	(1780～	77000)	41
		最低値（/mm^3）	100	(40～	600)	31	100	(0～	800)	10	100	(0～	800)	41
		最低値到達日数（日目）a)	10	(6～	22)	31	12	(2～	15)	10	12	(2～	22)	41
		1,000/mm^3以下（グレード4）の期間（日間）	19	(3～	29)	31	16.5	(1～	43)	10	19	(1～	43)	41
	好中球数	投与前値（/mm^3）	1223.25	(0～	3713.3)	30	1805.5	(936～	5670)	10	1310	(0～	5670)	40
		最低値（/mm^3）	0	(0～	1500)	31	0	(0～	336)	10	0	(0～	1500)	41
		最低値到達日数（日目）a)	14	(3～	34)	31	12.5	(2～	25)	10	14	(2～	34)	41
		500/mm^3以下c)（グレード4）の期間（日間）	19	(1～	27)	30	13	(1～	41)	10	18	(1～	41)	40
	血小板数	投与前値（×10^4/mm^3）	7.9	(1.6～	32.4)	31	9	(3.2～	22.2)	10	8.1	(1.6～	32.4)	41
		最低値（×10^4/mm^3）	1.9	(0.2～	5.5)	31	0.65	(0.2～	4.2)	10	1.8	(0.2～	5.5)	41
		最低値到達日数（日目）a)	20	(3～	34)	31	16.5	(2～	46)	10	19	(2～	46)	41
		50×10^3/mm^3以下c)（グレード3）の期間（日間）	22	(1～	36)	30	23.5	(1～	55)	10	22	(1～	55)	40
		25×10^3/mm^3以下（グレード4）の期間（日間）	8	(1～	29)	22	21.5	(1～	50)	8	13	(1～	50)	30
2コース	有核細胞数	投与前値（×10^4/mm^3）	17.15	(12～	22.3)	2	7.2			1	12	(7.2～	22.3)	3
		最低値（×10^4/mm^3）	8.9	(2.5～	15.3)	2	14.2			1	14.2	(2.5～	15.3)	3
		最低値到達日数（日目）a)	29	(28～	30)	2	29			1	29	(28～	30)	3
	骨髄病中細胞	投与前値（%）	28.5	(8.8～	48.2)	2	7			1	8.8	(7～	48.2)	3
		最低値（%）	1	(1～	1)	2	0.4			1	1	(0.4～	1)	3
		最低値到達日数（日目）a)	29	(28～	30)	2	29			1	29	(28～	30)	3
		5%以下b) 到達日数（日間）	29	(28～	30)	2	29			1	29	(28～	30)	3
	白血球数	投与前値（/mm^3）	3650	(2500～	4800)	2	5600			1	4800	(2500～	5600)	3
		最低値（/mm^3）	55	(0～	110)	2	200			1	110	(0～	200)	3
		最低値到達日数（日目）a)	14	(12～	16)	2	14			1	14	(12～	16)	3
		1,000/mm^3以下（グレード4）の期間（日間）	12.5	(8～	17)	2	16			1	16	(8～	17)	3
	好中球数	投与前値（/mm^3）	2345.5	(1475～	3216)	2	2072			1	2072	(1475～	3216)	3
		最低値（/mm^3）	0	(0～	0)	2	0			1	0	(0～	0)	3
		最低値到達日数（日目）a)	14	(12～	16)	2	14			1	14	(12～	16)	3
		500/mm^3以下c)（グレード4）の期間（日間）	12.5	(8～	17)	2	9			1	9	(8～	17)	3
	血小板数	投与前値（×10^4/mm^3）	15.25	(12.2～	18.3)	2	11.1			1	12.2	(11.1～	18.3)	3
		最低値（×10^4/mm^3）	1.45	(0.4～	2.5)	2	3.6			1	2.5	(0.4～	3.6)	3
		最低値到達日数（日目）a)	16	(12～	20)	2	14			1	14	(12～	20)	3
		50×10^3/mm^3以下c)（グレード3）の期間（日間）	26	(8～	44)	2	9			1	9	(8～	44)	3
		25×10^3/mm^3以下（グレード4）の期間（日間）	10	(1～	19)	2	－			1	10	(1～	19)	2

グレードはJCOGの副作用判定基準による（表ト－4参照）、a）投与開始日を1日目として算出、b）CR基準、c）PR基準の境界値

治験実施計画書において症例記録に記載する併用薬剤はシタラビンの投与期間中（6日間）に使用された薬剤のみ、また有害事象の処置欄に関しては担当医師が白血球減少、血小板減少やヘモグロビンの低下等を有害事象と判断した場合のみ、その処置を記載することと規定されていた。そのため、本治験において各コース中に施行された血小板輸血、赤血球輸血及びG-CSF投与の有無、総投与量、投与期間の正確な把握は困難であった。

②有害事象

発現した全ての有害事象（本剤投与中及び投与終了後4週間以内に発現した症状）をグレード別に表ト－21に示す。

表トー21　グレード別有害事象（1）

項目[b] ＼ グレード[a]		1		2		3		4		計		1、2		3、4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛（症）	6	14.6	17	41.5	0	0	0	0	23	56.1	23	56.1	0	0
	発疹	12	29.3	16	39.0	1	2.4	0	0	29	70.7	28	68.3	1	2.4
筋・骨格系障害	筋（肉）痛	1	2.4	0	0	1	2.4	0	0	2	4.9	1	2.4	1	2.4
中枢・末梢神経系障害	活動低下	3	7.3	6	14.6	3	7.3	1	2.4	13	31.7	9	22.0	4	9.8
	言語障害	1	2.4	2	4.9	0	0	0	0	3	7.3	3	7.3	0	0
	めまい	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	知覚不全	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
視覚障害	結膜炎	10	24.4	5	12.2	1	2.4	0	0	16	39.0	15	36.6	1	2.4
	視力異常	0	0	0	0	2	4.9	0	0	2	4.9	0	0	2	4.9
精神障害	傾眠	6	14.6	1	2.4	0	0	0	0	7	17.1	7	17.1	0	0
	不安	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
消化管障害	イレウス	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	嘔気	19	46.3	16	39.0	3	7.3	0	0	38	92.7	35	85.4	3	7.3
	嘔吐	16	39.0	15	36.6	3	7.3	0	0	34	82.9	31	75.6	3	7.3
	下痢	11	26.8	13	31.7	1	2.4	1	2.4	26	63.4	24	58.5	2	4.9
	口内炎	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	2	4.9	1	2.4	1	2.4
	しゃっくり	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	食欲不振	9	22.0	14	34.1	15	36.6	1	2.4	39	95.1	23	56.1	16	39.0
	舌痛	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	血便	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	肛門周囲炎	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
肝臓・胆管系障害	黄疸	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	1	2.4
	肝機能異常	3	7.3	5	12.2	3	7.3	0	0	11	26.8	8	19.5	3	7.3
	肝機能検査異常	7	17.1	0	0	0	0	0	0	7	17.1	7	17.1	0	0
	血清GOT上昇	6	14.6	5	12.2	3	7.3	0	0	14	34.1	11	26.8	3	7.3
	血清GPT上昇	6	14.6	4	9.8	5	12.2	0	0	15	36.6	10	24.4	5	12.2
	血清ビリルビン上昇	5	12.2	5	12.2	2	4.9	1	2.4	13	31.7	10	24.4	3	7.3
	ウロビリノーゲン陽性	4	9.8	2	4.9	0	0	0	0	6	14.6	6	14.6	0	0
	γ—GTP上昇	8	19.5	4	9.8	2	4.9	0	0	14	34.1	12	29.3	2	4.9
代謝・栄養障害	アルカリフォスファターゼ上昇	10	24.4	1	2.4	1	2.4	0	0	12	29.3	11	26.8	1	2.4
	LDH上昇	12	29.3	6	14.6	3	7.3	0	0	21	51.2	18	43.9	3	7.3
	クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	1	2.4	0	0	1	2.4	0	0	2	4.9	1	2.4	1	2.4
	血清カリウム上昇	3	7.3	0	0	0	0	0	0	3	7.3	3	7.3	0	0
	血中ナトリウム上昇	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	血中尿酸上昇	4	9.8	0	0	0	0	0	0	4	9.8	4	9.8	0	0
	体重減少	2	4.9	3	7.3	0	0	0	0	5	12.2	5	12.2	0	0
	体重増加	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	血清カリウム低下	4	9.8	6	14.6	1	2.4	0	0	11	26.8	10	24.4	1	2.4
	血清カルシウム低下	5	12.2	0	0	0	0	0	0	5	12.2	5	12.2	0	0
	血清クロール低下	6	14.6	0	0	0	0	0	0	6	14.6	6	14.6	0	0
	低蛋白血症	5	12.2	1	2.4	0	0	1	2.4	7	17.1	6	14.6	1	2.4
	血清総蛋白減少	14	34.1	2	4.9	2	4.9	0	0	18	43.9	16	39.0	2	4.9
	血中ナトリウム低下	7	17.1	1	2.4	0	0	0	0	8	19.5	8	19.5	0	0
	電解質異常	4	9.8	2	4.9	0	0	0	0	6	14.6	6	14.6	0	0
	尿糖陽性	5	12.2	1	2.4	0	0	0	0	6	14.6	6	14.6	0	0
	血清アルブミン低下	16	39.0	1	2.4	2	4.9	0	0	19	46.3	17	41.5	2	4.9
	高蛋白血症	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0

a）JCOGの副作用判定基準（表トー4）及び表トー5又は担当医師判定による、b）医薬品副作用用語集による
N：発現例数、%：発現例数／対象例数（41例）

表トー21　グレード別有害事象（2）

項目[b] ＼ グレード[a]		1		2		3		4		計		1、2		3、4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
代謝・栄養障害	血中尿酸低下	20	48.8	0	0	0	0	0	0	20	48.8	20	48.8	0	0
	クレアチンフォスフォキナーゼ低下	7	17.1	2	4.9	0	0	0	0	9	22.0	9	22.0	0	0
	血清クロール上昇	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
心・血管障害（一般）	ECG異常	1	2.4	1	2.4	1	2.4	0	0	3	7.3	2	4.9	1	2.4
	高血圧	3	7.3	0	0	1	2.4	0	0	4	9.8	3	7.3	1	2.4
	循環不全	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	低血圧	1	2.4	1	2.4	0	0	2	4.9	4	9.8	2	4.9	2	4.9
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	心膜炎	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
心拍数・心リズム障害	頻脈	7	17.1	2	4.9	1	2.4	0	0	10	24.4	9	22.0	1	2.4
血管（心臓外）障害	肺梗塞	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	1	2.4
呼吸器系障害	胸膜炎	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	成人呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	1	2.4
血小板・出血疑血障害	血痰	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	凝固障害	2	4.9	0	0	0	0	0	0	2	4.9	2	4.9	0	0
	血漿フィブリノーゲン増加	17	41.5	10	24.4	1	2.4	0	0	28	68.3	27	65.9	1	2.4
	出血	1	2.4	1	2.4	0	0	0	0	2	4.9	2	4.9	0	0
	血清FDP増加	11	26.8	0	0	0	0	0	0	11	26.8	11	26.8	0	0
	プロトロンビン時間短縮	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	プロトロンビン時間延長	5	12.2	1	2.4	0	0	0	0	6	14.6	6	14.6	0	0
	便潜血陽性	2	4.9	0	0	0	0	0	0	2	4.9	2	4.9	0	0
	血漿フィブリノーゲン減少	2	4.9	1	2.4	0	0	0	0	3	7.3	3	7.3	0	0
	APTT延長	11	26.8	1	2.4	0	0	0	0	12	29.3	12	29.3	0	0
	凝固時間短縮	4	9.8	0	0	0	0	0	0	4	9.8	4	9.8	0	0
	播種性血管内凝固症候群	1	2.4	1	2.4	1	2.4	0	0	3	7.3	2	4.9	1	2.4
泌尿器系障害	血中クレアチニン上昇	4	9.8	1	2.4	0	0	0	0	5	12.2	5	12.2	0	0
	腎機能異常	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	尿蛋白陽性	5	12.2	3	7.3	0	0	0	0	8	19.5	8	19.5	0	0
	尿検査異常	2	4.9	0	0	0	0	0	0	2	4.9	2	4.9	0	0
	尿円柱	2	4.9	0	0	0	0	0	0	2	4.9	2	4.9	0	0
	BUN上昇	3	7.3	0	0	1	2.4	0	0	4	9.8	3	7.3	1	2.4
	BUN低下	8	19.5	0	0	0	0	0	0	8	19.5	8	19.5	0	0
	血中クレアチニン低下	3	7.3	0	0	0	0	0	0	3	7.3	3	7.3	0	0
	尿中結晶	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
一般的全身障害	胸痛	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	頭痛	14	34.1	2	4.9	0	0	0	0	16	39.0	16	39.0	0	0
	発熱	4	9.8	30	73.2	4	9.8	3	7.3	41	100	34	82.9	7	17.1
	薬物性発熱	0	0	2	4.9	0	0	0	0	2	4.9	2	4.9	0	0
	倦怠（感）	11	26.8	15	36.6	11	26.8	3	7.3	40	97.6	26	63.4	14	34.1
	腹水	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	1	2.4
	CRP上昇	6	14.6	23	56.1	10	24.4	1	2.4	40	97.6	29	70.7	11	26.8
	アレルギー	1	2.4	0	0	1	2.4	0	0	2	4.9	1	2.4	1	2.4
抵抗機構障害	咽頭痛	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	ヘルペスウイルス感染症	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	感染	0	0	4	9.8	1	2.4	2	4.9	7	17.1	4	9.8	3	7.3
	真菌感染（症）	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	1	2.4
	敗血症	0	0	2	4.9	3	7.3	3	7.3	8	19.5	2	4.9	6	14.6
	IgG減少	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0

a）JCOGの副作用判定基準（表トー4）及び表トー5又は担当医師判定による、b）医薬品副作用用語集による
N：発現例数、%：発現例数／対象例数（41例）

i) 結膜炎

シタラビン大量療法に特有な副作用として結膜炎が高度に発現することが知られており、この予防のためステロイド点眼剤が投与されることが多い。

本治験におけるステロイド点眼剤予防投与施行例と未施行例の結膜炎発現頻度はそれぞれ53.3％（8／15例）、30.8％（8／26例）であった。

また、結膜炎発現例16例におけるステロイド点眼剤予防投与施行例、未施行例別の結膜炎のグレードを表ト－22に示す。

本治験においてはステロイド点眼剤予防投与と結膜炎の発現頻度について明確な関係は見出せなかった。

表ト－22　結膜炎発現例におけるステロイド点眼剤予防投与施行例、未施行例別の結膜炎のグレード

ステロイド点眼剤予防投与	結膜炎のグレード				計
	1	2	3	4	
施行	4	4	0	0	8
未施行	6	1	1	0	8
計	10	5	1	0	16

ii) 下痢

下痢が発現した26例について、その発現期間中央値は10日間（範囲；1～35日間）であった。

iii) 出血症状

シタラビン大量療法は高度の血小板減少をきたすため、それに伴う出血を起こしやすい。

発現した有害事象のうち、出血症状（出血、血痰、血便、便潜血陽性）について症例毎に表ト－23に示す。本治験における出血症状の発現頻度は14.6％（6／41例）で、その程度は軽度～中等度であった。

表ト－23　出血症状

ID No.（登録番号）	症状（用語集準拠）	症状（症例記録記載）	程度	発現日	転帰 持続日数	担当医師コメント
	便潜血陽性	便潜血	軽度	day71（day3）	消失 12日	K、便潜血は治療終了３週間以上経過してからの変動であり、因果関係はないと考える。
	血痰	血痰	中等度	day62（day21）	消失 6日	血痰：感染に伴うものである。なお、アドナ、トランサミンは血小板数低値であるため、血痰予防のためday90まで投与した。
	便潜血陽性	便潜血	軽度	day 7	消失 14日	－
	血便	血便	中等度	day12	軽快 22日	－
	出血	出血傾向	中等度	day 2	軽快 7日	出血傾向は血小板減少による症状と考えられた。
	出血	点状出血	軽度	day10	軽快 14日	－

－：コメントなし
発現日：１コース投与開始日をday1とする。（ ）内は２コース又は継続投与（地固め療法）投与開始日をday1とする。

iv) 感染症

治験実施計画書において、検査・観察項目として規定していない項目（感染、敗血症等）については、有害事象とするか否かは治験担当医師の判断としていた。そのため、発熱（100％）やCRP上昇（97.6％）の発現頻度に比べ、感染（17.1％）の発現頻度が敗血症（19.5％）と合わせても低くなっている。

しかしながら発熱が認められたほとんどの症例において抗生物質の投与が行われていることより、実際にはほとんどの症例で感染症が発現していると考えられた。

また、これらの有害事象を因果関係別に表ト－24に示す。

③副作用

副作用をグレード別に表ト－25に示す。

主な副作用は、食欲不振（95.1％）、嘔気（90.2％）、嘔吐（80.5％）、下痢（58.5％）等の消化器症状、その他発熱（90.2％）、全身倦怠感（92.7％）等であった。

さらに、主な副作用を中枢神経系症状（言語障害、めまい、傾眠）、眼症状（結膜炎）、皮膚症状（発疹）、悪心・嘔吐、下痢、肝障害、発熱に分類し、表ト－26に示す。dose limiting factorといわれている中枢神経系症状の発現は17.1％（7／41例）であったが、いずれも軽度又は中等度で可逆的であった。また、大量療法に特有な副作用といわれる眼症状、皮膚症状がそれぞれ39.0％（16／41例）、56.1％（23／41例）発現したが、いずれもステロイド等の処置により軽快した。

60歳以上の症例については、AMLの5例中、1回投与量を減量（1.5～1.8g／m^2）した4例については、安全性に特に問題はなかった。2g／m^2投与した1例については、完全房室ブロックが発現し、最終的に死亡した。担当医師は完全房室ブロックと治験薬との因果関係は否定できないとしているが、死因については原疾患及びそれに起因する肺炎の悪化であり、治験薬との因果関係を否定している〈p.176 表ト－28（2）参照〉。またALLにおいて60歳以上の1例については、1回投与量を減量（1.5g／m^2）し、投与2日目に高熱と血圧低下が発現したため3回で投与中止しているが、担当医師は治験薬との因果関係を否定している〈p.183 表ト－28（9）参照〉。

表トー24　因果関係別有害事象（1）

項目[b]	因果関係[a]	1、2、4		3		計	
		N	%	N	%	N	%
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛（症）	23	56.1	0	0	23	56.1
	発疹	23	56.1	6	14.6	29	70.7
筋・骨格系障害	筋（肉）痛	2	4.9	0	0	2	4.9
中枢・末梢神経系障害	活動低下	12	29.3	1	2.4	13	31.7
	言語障害	3	7.3	0	0	3	7.3
	めまい	1	2.4	0	0	1	2.4
	知覚不全	1	2.4	0	0	1	2.4
視覚障害	結膜炎	16	39.0	0	0	16	39.0
	視力異常	0	0	2	4.9	2	4.9
精神障害	傾眠	5	12.2	2	4.9	7	17.1
	不安	0	0	1	2.4	1	2.4
消化管障害	イレウス	1	2.4	0	0	1	2.4
	嘔気	37	90.2	1	2.4	38	92.7
	嘔吐	33	80.5	1	2.4	34	82.9
	下痢	24	58.5	2	4.9	26	63.4
	口内炎	2	4.9	0	0	2	4.9
	しゃっくり	1	2.4	0	0	1	2.4
	食欲不振	39	95.1	0	0	39	95.1
	舌痛	1	2.4	0	0	1	2.4
	血便	1	2.4	0	0	1	2.4
	肛門周囲炎	1	2.4	0	0	1	2.4
肝臓・胆管系障害	黄疸	1	2.4	0	0	1	2.4
	肝機能異常	8	19.5	3	7.3	11	26.8
	肝機能検査異常	3	7.3	4	9.8	7	17.1
	血清GOT上昇	12	29.3	2	4.9	14	34.1
	血清GPT上昇	13	31.7	2	4.9	15	36.6
	血清ビリルビン上昇	11	26.8	2	4.9	13	31.7
	ウロビリノーゲン陽性	4	9.8	2	4.9	6	14.6
	γ—GTP上昇	9	22.0	5	12.2	14	34.1
代謝・栄養障害	アルカリフォスファターゼ上昇	10	24.4	2	4.9	12	29.3
	LDH上昇	12	29.3	9	22.0	21	51.2
	クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	2	4.9	0	0	2	4.9
	血清カリウム上昇	0	0	3	7.3	3	7.3
	血中ナトリウム上昇	1	2.4	0	0	1	2.4
	血中尿酸上昇	2	4.9	2	4.9	4	9.8
	体重減少	5	12.2	0	0	5	12.2
	体重増加	1	2.4	0	0	1	2.4
	血清カリウム低下	5	12.2	6	14.6	11	26.8
	血清カルシウム低下	1	2.4	4	9.8	5	12.2
	血清クロール低下	3	7.3	3	7.3	6	14.6
	低蛋白血症	5	12.2	2	4.9	7	17.1
	血清総蛋白減少	11	26.8	7	17.1	18	43.9
	血中ナトリウム低下	2	4.9	6	14.6	8	19.5
	電解質異常	1	2.4	5	12.2	6	14.6
	尿糖陽性	4	9.8	2	4.9	6	14.6
	血清アルブミン低下	11	26.8	8	19.5	19	46.3
	高蛋白血症	0	0	1	2.4	1	2.4

a）1：関連あり　2：関連の疑いあり　3：関連なし　4：関連不明
b）医薬品副作用用語集による
N：発現例数、%：発現例数／対象例数（41例）

表ト－24　因果関係別有害事象（2）

項目[b] ＼ 因果関係[a]		1、2、4		3		計	
		N	%	N	%	N	%
代謝・栄養障害	血中尿酸低下	8	19.5	12	29.3	20	48.8
	クレアチンフォスフォキナーゼ低下	4	9.8	5	12.2	9	22.0
	血清クロール上昇	0	0	1	2.4	1	2.4
心・血管障害（一般）	ECG異常	2	4.9	1	2.4	3	7.3
	高血圧	1	2.4	3	7.3	4	9.8
	循環不全	0	0	1	2.4	1	2.4
	低血圧	3	7.3	1	2.4	4	9.8
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	心膜炎	1	2.4	0	0	1	2.4
心拍数・心リズム障害	頻脈	4	9.8	6	14.6	10	24.4
血管（心臓外）障害	肺梗塞	0	0	1	2.4	1	2.4
呼吸器系障害	胸膜炎	1	2.4	0	0	1	2.4
	成人呼吸窮迫症候群	1	2.4	0	0	1	2.4
血小板・出血疑血障害	血痰	1	2.4	0	0	1	2.4
	凝固障害	1	2.4	1	2.4	2	4.9
	血漿フィブリノーゲン増加	17	41.5	11	26.8	28	68.3
	出血	1	2.4	1	2.4	2	4.9
	血清FDP増加	5	12.2	6	14.6	11	26.8
	プロトロンビン時間短縮	1	2.4	0	0	1	2.4
	プロトロンビン時間延長	4	9.8	2	4.9	6	14.6
	便潜血陽性	1	2.4	1	2.4	2	4.9
	血漿フィブリノーゲン減少	0	0	3	7.3	3	7.3
	APTT延長	7	17.1	5	12.2	12	29.3
	凝固時間短縮	0	0	4	9.8	4	9.8
	播種性血管内凝固症候群	2	4.9	1	2.4	3	7.3
泌尿器系障害	血中クレアチニン上昇	3	7.3	2	4.9	5	12.2
	腎機能異常	1	2.4	0	0	1	2.4
	尿蛋白陽性	3	7.3	5	12.2	8	19.5
	尿検査異常	2	4.9	0	0	2	4.9
	尿円柱	1	2.4	1	2.4	2	4.9
	BUN上昇	3	7.3	1	2.4	4	9.8
	BUN低下	4	9.8	4	9.8	8	19.5
	血中クレアチニン低下	0	0	3	7.3	3	7.3
	尿中結晶	1	2.4	0	0	1	2.4
一般的全身障害	胸痛	0	0	1	2.4	1	2.4
	頭痛	14	34.1	2	4.9	16	39.0
	発熱	36	87.8	5	12.2	41	100
	薬物性発熱	2	4.9	0	0	2	4.9
	倦怠（感）	38	92.7	2	4.9	40	97.6
	腹水	1	2.4	0	0	1	2.4
	CRP上昇	28	68.3	12	29.3	40	97.6
	アレルギー	0	0	2	4.9	2	4.9
抵抗機構障害	咽頭痛	0	0	1	2.4	1	2.4
	ヘルペスウイルス感染症	0	0	1	2.4	1	2.4
	感染	6	14.6	1	2.4	7	17.1
	真菌感染（症）	0	0	1	2.4	1	2.4
	敗血症	5	12.2	3	7.3	8	19.5
	IgG減少	1	2.4	0	0	1	2.4

a）1：関連あり　2：関連の疑いあり　3：関連なし　4：関連不明
b）医薬品副作用用語集による
N：発現例数、%：発現例数／対象例数（41例）

表ト－25　グレード別副作用（1）

項目[b] ＼ グレード[a]		1		2		3		4		計		1、2		3、4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛（症）	6	14.6	17	41.5	0	0	0	0	23	56.1	23	56.1	0	0
	発疹	7	17.1	15	36.6	1	2.4	0	0	23	56.1	22	53.7	1	2.4
筋・骨格系障害	筋（肉）痛	1	2.4	0	0	1	2.4	0	0	2	4.9	1	2.4	1	2.4
中枢・末梢神経系障害	活動低下	3	7.3	6	14.6	2	4.9	1	2.4	12	29.3	9	22.0	3	7.3
	言語障害	1	2.4	2	4.9	0	0	0	0	3	7.3	3	7.3	0	0
	めまい	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	知覚不全	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
視覚障害	結膜炎	10	24.4	5	12.2	1	2.4	0	0	16	39.0	15	36.6	1	2.4
精神障害	傾眠	4	9.8	1	2.4	0	0	0	0	5	12.2	5	12.2	0	0
消化管障害	イレウス	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	嘔気	19	46.3	15	36.6	3	7.3	0	0	37	90.2	34	82.9	3	7.3
	嘔吐	16	39.0	14	34.1	3	7.3	0	0	33	80.5	30	73.2	3	7.3
	下痢	9	22.0	13	31.7	1	2.4	1	2.4	24	58.5	22	53.7	2	4.9
	口内炎	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	2	4.9	1	2.4	1	2.4
	しゃっくり	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	食欲不振	9	22.0	15	36.6	14	34.1	1	2.4	39	95.1	24	58.5	15	36.6
	舌痛	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	血便	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	肛門周囲炎	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
肝臓・胆管系障害	黄疸	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	1	2.4
	肝機能異常	2	4.9	3	7.3	3	7.3	0	0	8	19.5	5	12.2	3	7.3
	肝機能検査異常	3	7.3	0	0	0	0	0	0	3	7.3	3	7.3	0	0
	血清GOT上昇	6	14.6	4	9.8	2	4.9	0	0	12	29.3	10	24.4	2	4.9
	血清GPT上昇	6	14.6	4	9.8	3	7.3	0	0	13	31.7	10	24.4	3	7.3
	血清ビリルビン上昇	5	12.2	4	9.8	1	2.4	1	2.4	11	26.8	9	22.0	2	4.9
	ウロビリノーゲン陽性	2	4.9	2	4.9	0	0	0	0	4	9.8	4	9.8	0	0
	γ—GTP上昇	6	14.6	2	4.9	1	2.4	0	0	9	22.0	8	19.5	1	2.4
代謝・栄養障害	アルカリフォスファターゼ上昇	9	22.0	1	2.4	0	0	0	0	10	24.4	10	24.4	0	0
	LDH上昇	8	19.5	3	7.3	1	2.4	0	0	12	29.3	11	26.8	1	2.4
	クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	1	2.4	0	0	1	2.4	0	0	2	4.9	1	2.4	1	2.4
	血中ナトリウム上昇	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	血中尿酸上昇	2	4.9	0	0	0	0	0	0	2	4.9	2	4.9	0	0
	体重減少	2	4.9	3	7.3	0	0	0	0	5	12.2	5	12.2	0	0
	体重増加	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	血清カリウム低下	1	2.4	3	7.3	1	2.4	0	0	5	12.2	4	9.8	1	2.4
	血清カルシウム低下	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	血清クロール低下	3	7.3	0	0	0	0	0	0	3	7.3	3	7.3	0	0
	低蛋白血症	4	9.8	0	0	0	0	1	2.4	5	12.2	4	9.8	1	2.4
	血清総蛋白減少	8	19.5	2	4.9	1	2.4	0	0	11	26.8	10	24.4	1	2.4
	血中ナトリウム低下	2	4.9	0	0	0	0	0	0	2	4.9	2	4.9	0	0
	電解質異常	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	尿糖陽性	3	7.3	1	2.4	0	0	0	0	4	9.8	4	9.8	0	0
	血清アルブミン低下	9	22.0	1	2.4	1	2.4	0	0	11	26.8	10	24.4	1	2.4
	血中尿酸低下	8	19.5	0	0	0	0	0	0	8	19.5	8	19.5	0	0
	クレアチンフォスフォキナーゼ低下	3	7.3	1	2.4	0	0	0	0	4	9.8	4	9.8	0	0

a）JCOGの副作用判定基準（表ト－4）及び表ト－5又は担当医師判定による、b）医薬品副作用用語集による
N：発現例数、%：発現例数／対象例数（41例）

表ト－25　グレード別副作用（2）

項目 b) ＼ グレード a)		1		2		3		4		計		1、2		3、4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
心・血管障害（一般）	ECG異常	1	2.4	0	0	1	2.4	0	0	2	4.9	1	2.4	1	2.4
	高血圧	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	低血圧	1	2.4	1	2.4	0	0	1	2.4	3	7.3	2	4.9	1	2.4
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	心膜炎	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
心拍数・心リズム障害	頻脈	2	4.9	1	2.4	1	2.4	0	0	4	9.8	3	7.3	1	2.4
呼吸器系障害	胸膜炎	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	成人呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	1	2.4
血小板・出血疑血障害	血痰	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	凝固障害	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	血漿フィブリノーゲン増加	9	22.0	7	17.1	1	2.4	0	0	17	41.5	16	39.0	1	2.4
	出血	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	血清FDP増加	5	12.2	0	0	0	0	0	0	5	12.2	5	12.2	0	0
	プロトロンビン時間短縮	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	プロトロンビン時間延長	3	7.3	1	2.4	0	0	0	0	4	9.8	4	9.8	0	0
	便潜血陽性	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	APTT延長	6	14.6	1	2.4	0	0	0	0	7	17.1	7	17.1	0	0
	播種性血管内凝固症候群	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	2	4.9	1	2.4	1	2.4
泌尿器系障害	血中クレアチニン上昇	3	7.3	0	0	0	0	0	0	3	7.3	3	7.3	0	0
	腎機能異常	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	尿蛋白陽性	2	4.9	1	2.4	0	0	0	0	3	7.3	3	7.3	0	0
	尿検査異常	2	4.9	0	0	0	0	0	0	2	4.9	2	4.9	0	0
	尿円柱	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
	BUN上昇	2	4.9	0	0	1	2.4	0	0	3	7.3	2	4.9	1	2.4
	BUN低下	4	9.8	0	0	0	0	0	0	4	9.8	4	9.8	0	0
	尿中結晶	1	2.4	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0
一般的全身障害	頭痛	12	29.3	2	4.9	0	0	0	0	14	34.1	14	34.1	0	0
	発熱	6	14.6	25	61.0	3	7.3	2	4.9	36	87.8	31	75.6	5	12.2
	薬物性発熱	0	0	2	4.9	0	0	0	0	2	4.9	2	4.9	0	0
	倦怠（感）	11	26.8	14	34.1	10	24.4	3	7.3	38	92.7	25	61.0	13	31.7
	腹水	0	0	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0	1	2.4
	CRP上昇	4	9.8	17	41.5	6	14.6	1	2.4	28	68.3	21	51.2	7	17.1
抵抗機構障害	感染	0	0	4	9.8	1	2.4	1	2.4	6	14.6	4	9.8	2	4.9
	敗血症	0	0	1	2.4	2	4.9	2	4.9	5	12.2	1	2.4	4	9.8
	IgG減少	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	2.4	1	2.4	0	0

a）JCOGの副作用判定基準（表ト－4）及び表ト－5又は担当医師判定による、b）医薬品副作用用語集による
N：発現例数、％：発現例数／対象例数（41例）

表ト－26　副作用発現頻度

疾患	副作用〔%〕〈（ ）内：グレード3～4〉						
	中枢神経系症状	眼症状	皮膚症状	悪心・嘔吐	下痢	肝障害	発熱
AML	9.7 (0)	38.7 (0)	58.1 (3.2)	93.5 (9.7)	54.8 (3.2)	67.7 (22.6)	90.3 (9.7)
ALL	40.0 (0)	40.0 (10.0)	50.0 (0)	80.0 (0)	70.0 (10.0)	60.0 (20.0)	80.0 (20.0)
計	17.1 (0)	39.0 (2.4)	56.1 (2.4)	90.2 (7.3)	58.5 (4.9)	65.9 (22.0)	87.8 (12.2)

有害事象と副作用の発現頻度が５％以上異なる項目をリストアップし、表ト－27に示す。

治験薬との因果関係の評価については担当医師の判断に委ねており、因果関係を評価する基準は設けていなかったため、特に二次的に発現する事象について担当医師の考え方により評価が分かれる結果となった。

治験実施当時、依頼者として担当医師に因果関係評価の妥当性についての確認はしているが、明確な評価基準を設けていなかった以上、担当医師の判断を尊重すべきと判断した。

表ト－27　有害事象と副作用の発現頻度が５％以上異なる項目

項目[a]	有害事象		副作用		発現頻度の差		項目[a]	有害事象		副作用		発現頻度の差	
	N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%
血中尿酸低下	20	48.8	8	19.5	12	29.3	APTT延長	12	29.3	7	17.1	5	12.2
CRP上昇	40	97.6	28	68.3	12	29.3	尿蛋白陽性	8	19.5	3	7.3	5	12.2
血漿フィブリノーゲン増加	28	68.3	17	41.5	11	26.8	発熱	41	100	36	87.8	5	12.2
LDH上昇	21	51.2	12	29.3	9	22.0	肝機能検査異常	7	17.1	3	7.3	4	9.8
血清アルブミン低下	19	46.3	11	26.8	8	19.5	血清カルシウム低下	5	12.2	1	2.4	4	9.8
血清総蛋白減少	18	43.9	11	26.8	7	17.1	凝固時間短縮	4	9.8	0	0	4	9.8
発疹	29	70.7	23	56.1	6	14.6	BUN低下	8	19.5	4	9.8	4	9.8
血清カリウム低下	11	26.8	5	12.2	6	14.6	肝機能異常	11	26.8	8	19.5	3	7.3
血中ナトリウム低下	8	19.5	2	4.9	6	14.6	血清カリウム上昇	3	7.3	0	0	3	7.3
頻脈	10	24.4	4	9.8	6	14.6	血清クロール低下	6	14.6	3	7.3	3	7.3
血清FDP増加	11	26.8	5	12.2	6	14.6	高血圧	4	9.8	1	2.4	3	7.3
γ－GTP上昇	14	34.1	9	22.0	5	12.2	血漿フィブリノーゲン減少	3	7.3	0	0	3	7.3
電解質異常	6	14.6	1	2.4	5	12.2	血中クレアチニン低下	3	7.3	0	0	3	7.3
ｸﾚｱﾁﾝﾌｫｽﾌｫｷﾅｰｾﾞ低下	9	22.0	4	9.8	5	12.2	敗血症	8	19.5	5	12.2	3	7.3

a）医薬品副作用用語集による、N：発現例数、％：発現例数／対象例数（41例）

また、治験薬との因果関係の評価をID No.　　の有害事象（発熱、血圧低下）〈p.183、表ト－28（9）参照〉について「関連なし」から「関連の疑いあり」、ID No.　　の有害事象（筋肉痛、発熱）〈p.177、表ト－28（3）参照〉について「関連の疑いあり」から「関連あり」として再集計①した場合、表ト－24 因果関係別有害事象、表ト－25 グレード別副作用及び表ト－26 副作用発現頻度の該当部分は以下のように変更となり、発熱及び低血圧については、この再集計結果を副作用発現率とした。

因果関係別有害事象

項目[b] ＼ 因果関係[a]		1、2、4		3		計	
		N	%	N	%	N	%
心・血管障害（一般）	低血圧	4	9.8	0	0	4	9.8
一般的全身障害	発熱	37	90.2	4	9.8	41	100

a）1：関連あり　2：関連の疑いあり　3：関連なし　4：関連不明、b）医薬品副作用用語集による
N：発現例数、％：発現例数／対象例数（41例）、筋肉痛については変更なし

グレード別副作用

項目[b] ＼ グレード[a]		1		2		3		4		計		1、2		3、4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
心・血管障害（一般）	低血圧	1	2.4	1	2.4	0	0	2	4.9	4	9.8	2	4.9	2	4.9
一般的全身障害	発熱	6	14.6	25	61.0	3	7.3	3	7.3	37	90.2	31	75.6	6	14.6

a）JCOGの副作用判定基準（表ト－4）及び表ト－5又は担当医師判定による、b）医薬品副作用用語集による
N：発現例数、％：発現例数／対象例数（41例）、筋肉痛については変更なし

副作用発現頻度

疾患	発熱〔%〕〈（）内：グレード3～4〉
ALL	90.0（30.0）
計	90.2（14.6）

AMLについては変更なし

①抗悪性腫瘍剤調査会（平成11年8月5日）の指摘による

④重篤な有害事象

本試験における重篤な有害事象発現症例について、症例毎に表ト－28に示す。

重篤な有害事象発現例10例中7例が死亡（投与開始後2ヵ月以内）し、これらの死亡例のうち5例は治療関連死として効果・安全性評価委員会により「本剤との因果関係あり」（2例）又は「本剤との因果関係を否定できない」（3例）と判定された。また、これら治療関連死のうちID No. 〈p.177、表ト－28（3）参照〉の治験薬との因果関係を「あり」として再集計①した場合、「本剤との因果関係あり」（3例）及び「本剤との因果関係を否定できない」（2例）となり、治療関連死については再集計結果を因果関係判定とした。

表ト－28　重篤な有害事象（死亡例を含む）発現症例（1）

治験登録までの経過	発症時期、診断名		再発時期		前治療終了後再発まで	治験薬投与		
	年　月発症 AML（M2）		年　月再発		約8ヵ月	（2g／m^2 × 12）		
	前治療	初回寛解導入療法 JALSG AML-92プロトコール（BHAC＋DNR＋VP16＋6MP）〔有効〕 寛解後療法 MIT＋Ara-C（通常用量）、BHAC＋DNR＋VP16＋6MP、BHAC＋ACR BHAC＋DNR＋6MP、BHAC＋MIT、BHAC＋VP16＋VDS、BHAC＋ACR＋6MP、BHAC＋DNR＋6MP、BHAC＋VP16＋VDS						
重篤な有害事象	重篤な有害事象					死亡		
	症状	発現日[a]	転帰	転帰日（持続日数）	因果関係[b]	死因	死亡日[a]	因果関係[b]
	①Candidaによる深在性多発性肝脾膿瘍	（23日目）	軽快	（40日間）	関連なし	－	－	－
	②真菌塊に起因すると考えられる動脈塞栓	（45日目）	右大腿切断	（18日間）	関連なし			
	有害事象の発現状況、症状及び処置等の経過	/ / 血液培養にて *Candida tropicalis* を検出。 / / 腹部エコーにて肝臓、脾臓に微小膿瘍を疑わせる所見があり、ファンギゾンの経静脈投与を開始した。 / / 血液学的寛解を確認。腹部CTにて多発性肝脾膿瘍と診断。動注用リザーバーを脾動脈に留置し、ファンギゾンの動注療法を開始した。当初は嫌気性菌による膿瘍も否定できなかったため、ダラシンも併用していた。 / / エコーガイド下に経皮的肝膿瘍穿刺を行ない、直接検鏡下にて *Candida tropicalis* を確認した。以降、多発性肝脾膿瘍に対して、ファンギゾンによる治療を現在も続けている。（途中腎機能障害が出現したため、ファンギゾンを休薬） / / 頻脈のため心臓エコーを施行し、左心室心尖部に茎を持つ高エコーの病変を認めた。血栓または真菌による疣贅と考えた。昼より右膝関節痛を訴え始めたが、夜には右大腿動脈動を触知しなくなり、右下肢血栓症と診断した。ウロキナーゼの投与を開始した。 / / ヘパリンの併用を開始。胸部X線で両側に浸潤影が出現し、夕方に鮮血の血痰を認めたため、ウロキナーゼ、ヘパリンの投与を中止した。酸素投与により経過観察していたが、徐々に肺浸潤影は増悪、酸素飽和度も低下した。全身状態も悪化（多臓器不全）し、右下肢血行障害が著明となり、血圧、全身管理を継続。 / / 全身状態は急速に悪化してきたが、全身管理により、不安定ながら小康を呈した。しかし、右下肢血行障害は進行。 / / 右下肢の虚血状態が続いたため、ヘパリンの投与を再開した。しかし、右下腿は壊疽となった。 / / 血流改善の目的でプロスタグランディンの投与を開始。胸部X線で肺野の浸潤影は著明に改善されていた。 / / 右大腿切断術を施行。術後はウロキナーゼも併用し、現在はヘパリン、プロスタグランディン投与にて全身状態は改善傾向にあり、経過良好である。なお、術中の骨髄穿刺にて血液学的寛解の継続を確認。多発性肝脾膿瘍は改善傾向にある。 / / 血液培養は陰性。 / / 完全寛解の持続を確認。 / / スタラシド、ベスタチン投与開始。						
	コメント 担当医師	強度の骨髄抑制に伴う感染症は十分予測し得る事象である。事象①は深在性真菌感染症を併発したことに起因すると考えられ、治験薬による直接作用でないと判断した。事象②は真菌塊に起因すると考えられ、治験薬による直接作用でないと判断した。なお、血液学的寛解を確認し、現在も持続中である。							
	評価 効果・安全性評価委員会	有害事象として予測しうる事象であり、かつ死亡例でないため、記録に留めるのみとする。						

a）（ ）内は投与開始日を1日目として算出、b）担当医師評価

①抗悪性腫瘍剤調査会（平成11年8月5日）の指摘による

表ト－28　重篤な有害事象（死亡例を含む）発現症例（2）

治験登録までの経過	発症時期、診断名	再発時期	前治療終了後再発まで	治験薬投与
	年　月発症 AML（M2）	－	－	（2g／m^2×12）
前治療	初回寛解導入療法 JALSG AML-95プロトコール（Ara-C（通常用量）＋IDA）2コース〔無効〕			

重篤な有害事象	重篤な有害事象					死亡		
	症状	発現日[a]	転帰	転帰日（持続日数）	因果関係[b]	死因	死亡日[a]	因果関係[b]
	完全房室ブロック（Ⅲ度）	（41日目）	軽快	（7日間）	関連の疑いあり	原疾患及びそれに起因する肺炎の悪化	（48日目）	関連なし

症状及び処置等の経過、有害事象の発現状況	／／　発熱（以後、死亡まで持続（グレード2））。 ／／　咳がでるため、胸部X線検査施行。肺炎所見確認。 ／／　骨髄芽球94.0％、F判定。 ／／　胸部X線検査施行。肺炎所見の改善は認められなかった。 ／／　胸部X線検査施行。肺炎所見の改善は認められなかった。 聴診上、心音不整あり。特記すべき自覚症状の増悪を認めなかった。胸痛なし。血圧低下なし。心音不整を指摘される以前よりある軽度の動悸と全身倦怠感のみ続いていた。 ／／　上記の為、心電図検査。Ⅲ度房室ブロックと診断。脈拍、心拍とも70前後。 ／／　白血病細胞の増加（120000／μl）が原因の可能性として考えられたため、化学療法施行。ミトキサントロン10mg／day×2日間。 ／／　脈拍の増加を認め、心房リズムに戻ったと考えられた。 ／／　心電図検査にてⅢ度房室ブロックの消失を認めたが、房室解離の状態であった。この時点で末梢血白血球数は35000／μlまで低下してきていた。 ／／　原疾患及びそれに起因する肺炎が悪化し、死亡。
コメント　担当医師	治験薬投与前の心電図所見が正常であったことより、治験薬との因果関係は否定できない。白血病細胞の増加が原因とも考えられるが、その後の化学療法により不整脈の軽快（徐脈の軽快）はみられたが房室解離は残存しており、白血球増多のみが原因であったとは考えにくい。治験薬との関連の疑いは残ると考えられる。死亡原因は原疾患の悪化及びそれに起因する肺炎の悪化によるもので、本質的に腫瘍死と考えられ、治験薬との因果関係はない。
評価委員会　効果・安全性評価	主たる死亡原因は白血病の増悪によるものと考えられる。心電図異常と治験薬との因果関係は投与終了後5週目に発現していること及び治験薬の薬理動態から考えて非常に低いが、完全には否定できない。そのため今後は登録の際に心電図異常のある患者は登録を不可（登録票を改訂：心電図の項目新設）とすることが重要と考える。

a）（ ）内は投与開始日を1日目として算出、b）担当医師評価

略号一覧

略号	一般名	略号	一般名
ACR	アクラルビシン	L-ASP	L-アスパラギナーゼ
ADR	アドリアマイシン	MIT	ミトキサントロン
BHAC	エノシタビン	6MP	6-メルカプトプリン
CPM	シクロホスファミド	MTX	メトトレキサート
Dexa	デキサメタゾン	PSL	プレドニゾロン
DNR	ダウノルビシン	VBS	ビンブラスチン
G-CSF	顆粒球コロニー形成刺激因子	VCR	ビンクリスチン
IDA	イダルビシン	VDS	ビンデシン
IFO	イフォスファミド	VP16	エトポシド

表ト－28　重篤な有害事象（死亡例を含む）発現症例（3）

<table>
<tr><td rowspan="3">治験登録までの経過</td><td>発症時期、診断名</td><td>再発時期</td><td>前治療終了後再発まで</td><td>治験薬投与</td></tr>
<tr><td>年　月発症
AML（M2）</td><td>年　月再発</td><td>約8ヵ月</td><td>（2g／m^2×12回）</td></tr>
<tr><td colspan="4">前治療
初回寛解導入療法
BHAC＋DNR＋VP16＋6MP〔有効〕
寛解後療法
BHAC＋DNR＋VP16＋6MP、BHAC＋ACR、BHAC＋DNR＋6MP、BHAC＋MIT、BHAC＋VP16＋VDS
BHAC＋ACR、BHAC＋DNR、BHAC＋VP16＋VDS
再発、再寛解導入療法
Ara-C（通常用量）＋MIT〔無効〕</td></tr>
<tr><td rowspan="6">重篤な有害事象</td><td colspan="4">重篤な有害事象</td><td colspan="3">死亡</td></tr>
<tr><td>症状</td><td>発現日 a)</td><td>転帰</td><td>転帰日（持続日数）</td><td>因果関係 b)</td><td>死因</td><td>死亡日 a)</td><td>因果関係 b)</td></tr>
<tr><td>筋肉痛、発熱、死亡</td><td>（11日目）</td><td>死亡</td><td>（2日間）</td><td>関連の疑いあり</td><td>誤嚥による窒息</td><td>（12日目）</td><td>関連不明</td></tr>
<tr><td>症状及び処置等の経過、有害事象の発現状況</td><td colspan="6">／／　白血球数400／mm^3（末梢血芽球0％）
／／　38℃台の熱発と四肢・背部の筋痛（グレード3）が出現、ボルタレン坐（25mg）1錠を投与し、一時的に37℃まで解熱した。
／／　再度熱発、筋痛が出現したため、メチロン（250mg）を筋注。
鎮静の目的でアタラックスP（25mg）を静注した。
筋痛と全身倦怠が持続するため、ソセゴン（15mg）を筋注した。
ナースが訪室した際、心停止、呼吸停止。
ベッドサイドに吐物があり、吸引物に胆汁様のものも認めたため、誤嚥による窒息を認めた。</td></tr>
<tr><td>コメント　担当医師</td><td colspan="6">38℃台の熱発と四肢・背部の筋痛が出現。ボルタレン坐（25）1Tを使用したが軽快せず、メチロン1Aを筋注、アタラックスP（25）1Aを静注した。筋痛を更に訴え、ソセゴン1Aを筋注。訪室した際、既に心停止、救急蘇生を行ったが死亡。死因は不詳であるが、気道内圧の著明な上昇があり、誤嚥による窒息死と考えた。
筋痛、熱発と治験薬との因果関係は否定できないが、突然死の直接死因になったとは考えられない。</td></tr>
<tr><td>評価委員会　効果・安全性評価</td><td colspan="6">直接の死因は窒息死となっており、白血球減少時における十分な血液学的検査が実施されていないので断言はできないが、対症療法も不十分（G-CSF、抗生剤の未投与等）であり、感染症の疑いも否定できないため、事故死とするのは問題があると考えられ、治験薬との因果関係は否定できないと再評価した。また、発熱、筋肉痛及び死因についても治験薬との因果関係を否定することはできないと考える。</td></tr>
</table>

a）（ ）内は投与開始日を1日目として算出、b）担当医師評価

表ト－28　重篤な有害事象（死亡例を含む）発現症例（4）

<table>
<tr><td rowspan="3">治験登録までの経過</td><td colspan="2">発症時期、診断名</td><td>再発時期</td><td>前治療終了後再発まで</td><td colspan="3">治験薬投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">年・　月発症
AML（M4E）</td><td>年　　月再発
（3回目）</td><td>約5ヵ月</td><td colspan="3">（2g／m^2×12回）</td></tr>
<tr><td>前治療</td><td colspan="6">初回寛解導入療法
Ara-C（通常用量）＋VP16＋VBS＋VDS〔有効〕
寛解後療法
MIT＋BHAC＋6MP＋PSL、VP16＋BHAC＋VBS＋VCR、DNR＋BHAC＋6MP＋PSL 終了後、維持療法継続
再発、再寛解導入療法
Ara-C（通常用量）＋MIT〔有効〕
寛解後療法
DNR＋Ara-C（通常用量）、MIT＋Ara-C（通常用量）、髄注2回（MTX＋PSL＋Ara-C、MTX＋PSL）施行、維持療法継続
中枢再発
髄注2回（MTX＋PSL＋Ara-C）、全脳への放射線照射（40Gy）〔有効〕
寛解後療法
髄注2回（MTX＋PSL＋Ara-C）
Ara-C（通常用量）＋ACR、Ara-C（通常用量）＋DNR＋6MP、Ara-C（通常用量）＋MIT、
Ara-C（通常用量）＋ACR</td></tr>
<tr><td rowspan="4">重篤な有害事象</td><td colspan="5">重篤な有害事象</td><td colspan="3">死亡</td></tr>
<tr><td>症状</td><td>発現日[a)]</td><td>転帰</td><td>転帰日
（持続日数）</td><td>因果関係[b)]</td><td>死因</td><td>死亡日[a)]</td><td>因果関係[b)]</td></tr>
<tr><td>真菌性肺炎、敗血症</td><td>（14日目）</td><td>死亡</td><td>（8日間）</td><td>関連あり</td><td>真菌性肺炎、敗血症</td><td>（21日目）</td><td>関連あり</td></tr>
<tr><td colspan="7">有害事象の発現状況、症状及び処置等の経過
／／　発熱（37℃台）が持続、死亡まで38～39℃台。
／／　白血球数100／mm^3。夕～ G-CSF（グラン）点滴開始。抗生剤セフメタゾン2g／日→モダシン2g／日、スパラ200mg。予防投与ファンギゾンシロップ400mg、ファンギゾン吸入、ゾビラックス1000mg、バクタ2g隔日、イスコチン400mg。
／／　早朝より38℃を越える発熱認め、抗生剤をチエナム1g／日に変更。
／／　CRP 21.7（前々日 CRP 1.9）。チエナム1.5g／日、抗真菌剤ジフルカン200mg点滴開始。胸部X線にて肺炎発見。
／／　血液培養にて*Candida*（＋）。ファンギテックMKテスト≧300（　／　≦5）。チエナム2g／日、肺炎は徐々に悪化。
／／　ファンギゾン点滴開始。
／／　呼吸不全が進行し、C-PAPマスク装着。γ-グロブリン（ヴェノグロブリン-IH）投与開始。
／／　挿管、人工呼吸器にて呼吸管理。チエナム2g／日からスルペラゾン4g／日、アマスリン4g／日に変更。カリニ、サイトメガロウイルス、トリコスポロンに対し、バクタ2g→6g／日に増量、デノシンも開始、アンコチル3g／日投与開始。成人呼吸窮迫症候群（ARDS）に対し、ステロイドミニパルス開始。
／／　多臓器不全（MOF）進行。CRP 37.4。
／／　死亡。</td></tr>
<tr><td colspan="7">担当医師コメント
治験薬投与後、白血球数は100/mm^{3}となり、投与終了7日後から発熱し、8日目の胸部X線にて肺炎が発見され、血液培養にてカンジダが検出された。治験薬による骨髄抑制の高度の時期に真菌感染による肺炎、敗血症をきたしたものである。治験薬の抗白血病作用は正常造血に対しても高度の抑制作用をもたらすことは不可避のことと考えられるが、因果関係有とせざるを得ないであろう。</td></tr>
<tr><td colspan="7">評価委員会評価
効果・安全性
治験薬による高度の骨髄抑制時に発生した真菌感染症による敗血症が誘因となっているため、治験薬との因果関係は「有」と考える（治療関連死）。</td></tr>
</table>

a）（ ）内は投与開始日を1日目として算出、b）担当医師評価

表トー28　重篤な有害事象（死亡例を含む）発現症例（5）

治験登録までの経過

発症時期、診断名	再発時期	前治療終了後再発まで	治験薬投与
年　月発症 AML（M0）	年　月再発	約1ヵ月	（2g／m^2×12）

前治療

初回寛解導入療法
初診時、ペルオキシダーゼ染色（－）のためALLとしてADR＋VCR＋PSL〔無効〕
細胞表面マーカー検査にてAML（M0）と診断され、
Ara-C（通常用量）＋IDA〔無効〕、ACR＋Ara-C（通常用量）＋G-CSF〔無効〕
BHAC＋MIT＋VP16＋MS209（他社治験薬）〔有効〕
寛解後療法
BHAC＋MIT＋VP16　2コース

重篤な有害事象

重篤な有害事象					死亡		
症状	発現日[a]	転帰	転帰日（持続日数）	因果関係[b]	死因	死亡日[a]	因果関係[b]
死亡	（45日目）	死亡	（1日間）	関連の疑いあり	心不全	（45日目）	関連なし

症状及び処置等の経過、有害事象の発現状況

／／　白血球数400／mm^3。
／／　発熱（39℃台）、メロペン投与。
／／　トブラシン、ジフルカン投与。血圧低下のためイノバン投与。
／／　CPK 1719（MM型）（／　CPK 26）。ドブトレックス開始。CRP 29.2（／　CRP ≦0.3）。
／／　抗生剤をチエナム、ハベカシンに変更。G-CSF開始。多尿。
／／　イレウス（麻痺性）。この頃より解熱傾向著明。CPK 2548。
／／　解熱。以後も血圧低下、多尿は改善せず。CPK 276。
／／　CPK 98。CRP 4.3。白血球数2500／mm^3（末梢血芽球0％）、骨髄芽球8.8％。
／／　意識レベル低下。
／／　瞳孔不同を認め、その後血圧低下、心不全にて死亡。剖検上、肉眼的には脳浮腫を認める。

コメント　担当医師

治験薬投与後の白血球減少時に発症した敗血症性ショックによる血圧低下とともに、横紋筋融解によると考えられるCPKの上昇、多尿を認め、その後、白血球数の回復とともに敗血症は軽快したが、心不全の状態は変わらず、最終的には瞳孔不同、剖検上、脳浮腫を認め死亡した。治験薬との直接の因果関係はないと考える。
後日判明した顕微鏡的所見によると、脳内に出血はなく、横紋筋融解症は認められた。死因としては横紋筋融解症や電解質異常に伴う血圧コントロール不良によるものと考えられる。
剖検上、心筋組織に脂肪置換部位が認められるが、その変化は比較的古いもので、前治療で用いられたアントラサイクリン系薬剤及び治験薬による可能性は低いものと考えられる。

評価委員会　効果・安全性評価

直接の死因は心不全であると考えられる。治験薬による高度の骨髄抑制時に発生した感染症による敗血症ショックが出現し、感染症は軽快しているものの、血圧低下の回復がみられず、心不全を誘発したと考えられる。治験薬との因果関係は完全に否定することはできないと考える。

a）（ ）内は投与開始日を1日目として算出、b）担当医師評価

表ト－28　重篤な有害事象（死亡例を含む）発現症例（6）

治験登録までの経過	発症時期、診断名	再発時期	前治療終了後再発まで	治験薬投与
	年　月発症 AML（M4）	年　月再発	約6ヵ月	（2g／m^2×12）
	前治療	初回寛解導入療法 JALSG AML-92プロトコール（BHAC＋DNR＋VP16＋6MP）〔有効〕 寛解後療法 MIT＋Ara-C（通常用量）、BHAC＋DNR＋VP16＋6MP、BHAC＋ACR BHAC＋DNR＋6MP、BHAC＋MIT、BHAC＋VP16＋VDS、BHAC＋ACR＋6MP、BHAC＋DNR＋6MP、 BHAC＋VP16＋VDS		

重篤な有害事象								
	重篤な有害事象					死亡		
	症状	発現日[a]	転帰	転帰日（持続日数）	因果関係[b]	死因	死亡日[a]	因果関係[b]
	敗血症、髄膜炎	（58日目）	死亡	（1日間）	関連なし	髄膜炎	（58日目）	関連なし
	症状及び処置等の経過、有害事象の発現状況	/ / 完全寛解に到達（白血球数2800／mm^3、好中球63％、血小板数17.6×10^4／mm^3、骨髄芽球2％、末梢血芽球0％）。 / / 地固め療法としてミトキサントロン、シタラビン（通常用量）、プレドニゾロン投与開始。 / / 白血球数300／mm^3。 / / 白血球数100／mm^3。41℃の発熱、悪心あり。敗血症を疑って抗生剤（ピペラシリン、ゲンタマイシン）、抗真菌剤（フルコナゾール）開始。 / / G-CSF（フィルグラスチム）300 μg開始。 / / 発熱やや軽減（39.8℃）。 / / 静脈血より*P.aeruginosa*分離される。不穏状態、意識低下、痙攣あり。CTにて脳出血なし。髄液検査にて*P.aeruginosa*を確認（鏡検にて陽性）。呼吸停止、蘇生しレスピレーター装着。死亡。						
	コメント　担当医師	治験薬投与後、いったん発熱を認めたが、解熱し白血球数3000／mm^3、好中球数1800／mm^3、ヘモグロビン12.3g／dl、血小板数25.9×10^4／mm^3と寛解に入っていた。地固め療法（ミトキサントロン、シタラビン、プレドニゾロン）による骨髄抑制に伴って発熱、その後、敗血症、髄膜炎を発症した。従って治験薬との因果関係はないものと考える。							
	評価　評価委員会　効果・安全性	直接の死因は、地固め療法後の骨髄抑制時に発現した緑膿菌による敗血症、髄膜炎によると考えられる。治験薬投与終了後、血液学的には回復し、完全寛解に到達しており、治験薬との因果関係はないと考えられる。						

a）（ ）内は投与開始日を1日目として算出、b）担当医師評価

表トー28　重篤な有害事象（死亡例を含む）発現症例（7）

治験登録までの経過

発症時期、診断名	再発時期	前治療終了後再発まで	治験薬投与	治験薬の継続投与
年　月発症 ALL（L2）	年　月再発	約2週間	（1.8g／m^2×12）	（1.8g／m^2×8）

前治療

初回寛解導入療法
JALSG ALL-93（VCR＋ADR＋L-ASP＋CPM＋PSL＋G-CSF）に準じたプロトコール〔有効〕
寛解後療法
・髄注、地固め療法各2コース、維持療法10コース、強化療法2コース施行
（使用薬剤：VCR、CPM、ADR、MIT、PSL、L-ASP、VP16、MTX、IFO、Ara-C（通常用量））
最終維持療法 BHAC＋VP16＋MIT＋PSL

重篤な有害事象

重篤な有害事象					死亡		
症状	発現日[a]	転帰	転帰日（持続日数）	因果関係[b]	死因	死亡日[a]	因果関係[b]
急性呼吸不全 成人呼吸窮迫症候群 （ARDS）	（102日目） （継続投与後23日目）	死亡	（1日間）	関連の疑いあり	成人呼吸窮迫症候群 （ARDS）	（102日目） （継続投与後23日目）	関連の疑いあり

症状及び処置等の経過、有害事象の発現状況

/ /　白血球数2100／mm^3（末梢血芽球0％）、骨髄芽球0.9％、完全寛解到達。地固め療法として治験薬継続投与開始。
/ /　連日 血液酸素飽和度2回測定、常にルームエアーで98％以上。
～ /
/ /　白血球数6900／mm^3。
末梢血所見回復傾向にあり、全身状態も良好であったため、本人の希望に従い自宅への外泊を許可。外泊中は問題なく、帰院。
/ /　白血球数25800／mm^3。
呼吸苦出現。血圧150、心拍数160、頻脈のため血液酸素飽和度測定不可、当直医コール。酸素投与で血液酸素飽和度85％、中心静脈圧＋3.8cmH_2O。発作性頻脈に対し、アミサリン1A、ワソラン1／2A、キシロカイン50mgを静注するも改善なく、主治医コール。胸部X線にて著明な肺水腫あり、ただちに気管内挿管、ソル・メドロール1g静注、陽圧喚気、人工呼吸、アシドーシス補正等を行うが効果なし。血圧低下。集中治療に反応なく、死亡確認。剖検にても肉眼所見は肺水腫のみ。肺炎像、肺間質の変化、心障害、うっ血等認めず、ARDSと診断。剖検時に骨髄採取、過形成髄であるが芽球1％。

担当医師コメント

治験薬投与終了後22日に突然発症したARDS。剖検においてもこの所見のみで、肉眼的には心・肺及び他臓器まで含めて他の特記すべき所見なし。本患者は治験薬2回目の投与例であるが、第1回目の投与時はこの様な症状なし。今回の原因の可能性として、
①骨髄機能が急速に回復してきていた時期であるため、トレチノイン酸症候群様の呼吸不全、肺病変を考えさせたが、ソル・メドロール1gの静注投与は効果なかった。
②G-CSF（レノグラスチム）併用投与中であるため、これによる間質性肺炎も考えられたが肉眼的には病理所見上間質性の変化は認められなかった。
③①②と重複するが、白血球著増時の白血球による肺血管床への塞栓、内皮細胞障害等も考えられるが、①②③を含めて組織のmicroでの詳細な観察が必要である。
④今回のエピソードが大量シタラビン療法時に知られる透過性肺水腫と同様と考えると、治験薬との因果関係は否定できないが、投与終了後22日経過し、また、何の前兆もなく突然に発症した事を考え合わせると、治験薬の関与はあったとしても、もう一つ別の重要なトリガーともいうべき要素が必要であろうと考える。
しかし、現状ではそれが全く不明であり、治験薬との因果関係は特定困難である。なお、本症例は再発時に複雑な染色体異常を有していたこともあり、再寛解への導入は困難なことが予想されたが、本剤の効果は非常に良好であった。

効果・安全性評価委員会評価

病理医の意見を採用し、シタラビン大量投与が呼吸不全（肺浮腫）の原因になったことは直接的には証明しえないものの、病理所見を文献的に解析すると、シタラビン大量投与が原因でびまん性肺浮腫を惹起した可能性が高い。

a）（ ）内は投与開始日を1日目として算出、b）担当医師評価

表ト－28　重篤な有害事象（死亡例を含む）発現症例（8）

治験登録までの経過	発症時期、診断名	再発時期	前治療終了後再発まで	治験薬投与
	年　月発症 AML（M2）	年　月再発	約2週間	1コース目　2コース目 （2g／m^2×12）　（2g／m^2×12）
	前治療	初回寛解導入療法 JALSG AML-95プロトコール（Ara-C（通常用量）＋IDA）〔有効〕 寛解後療法 MIT＋Ara-C（通常用量）、BHAC＋VP16＋DNR＋6MP、BHAC＋ACR BHAC＋DNR＋6MP、BHAC＋MIT、BHAC＋VP16＋VDS		

重篤な有害事象						死亡		
症状		発現日[a]	転帰	転帰日（持続日数）	因果関係[b]	死因	死亡日[a]	因果関係[b]
肺炎、急性呼吸不全		（59日目）	軽快	（49日間）	関連あり	－	－	－

有害事象の発現状況、症状及び処置等の経過

/ / 治験薬1コース投与開始。特に問題は認めなかった。
/ / 白血球数2500／mm^3（末梢血芽球12％）、骨髄芽球48.2％。
/ / 治験薬2コース投与開始。
/ / 白血球数400／mm^3。
/ / 白血球数0／mm^3。
/ / 発熱（39.8℃）を認め、チエナム2g／日、ビクリン200mg／日投与開始し、一旦解熱傾向を認めた。
/ / 再度発熱を認め、呼吸苦が出現し、胸部X線にて両側肺に浸潤影を認めた。酸素投与開始する。同日にジフルカン200mg投与。
/ / 呼吸苦改善せず、ジフルカン400mg／日に増量、バクタ12錠／日まで増量した。グラン150μg／日皮下注開始。CRP 27.5（ / CRP 1.2）。
/ / 呼吸苦の改善なく、胸部X線にて浸潤影の増悪を認める。
/ / 低酸素血症の増悪（酸素分圧41.0mmHg、炭酸ガス分圧43.3mmHg）を認め、集中治療室での管理を開始。チエナム2g／日、デノシン1000mg／日、ベナンバックス600mg／日、ポリグロビンN5g／日、グラン150μg／日を投与。
/ / 呼吸苦の増悪を認めたため挿管および人工呼吸器での呼吸管理を開始した。その後、発熱は38℃以下であった。
/ / 胸部X線にて肺の一部に回復箇所がみられる。
/ / 再度発熱（38℃以上）を認め、二次感染と判断。抗生剤をペントシリンからダラシンS1200mg／日、アザクタム2g／日に変更したが、解熱傾向を認めず。（ / 38.4℃）
/ / 喀痰培養より検出された*enterobacter*に感受性を示すチエナム2g／日に変更。低酸素血症については改善傾向を認めており、抜管した。
/ / 集中治療室を出て、クリーンルームに移る。白血球数2900／mm^3。依然、重症肺炎の状態にある。
/ / 小康状態。
/ / 白血球数19300／mm^3（芽球0％）、血小板数約4×10^4／mm^3、酸素分圧約80％と改善、回復傾向。
/ / 酸素マスクから鼻カニューレに切り換え。
/ / 白血球数6400／mm^3（末梢血芽球10％）。CRP 2.1。
/ / バクタ12錠／日から2錠／日に減量。
/ / 骨髄芽球43.4％。F判定。
/ / 6-メルカプトプリン投与開始。
/ / ミトキサントロン投与。
/ / 感染はコントロールされており、バクタ投与のみ。胸部X線上も変化を認めず、歩行等の労作時においても呼吸苦を認めない。スタラシド投与開始。

担当医師コメント

治験薬投与後、骨髄抑制（白血球数0／mm^3）を認め、この期間中に感染症を併発しているため、本治療に関連ありと判断する。

効果・安全性評価委員会評価

治験薬投与による骨髄抑制期間中に併発した感染症（肺炎）に起因すると考えられ、本剤との因果関係はありと判断する。

a）（ ）内は投与開始日を1日目として算出、b）担当医師評価

表ト－28　重篤な有害事象（死亡例を含む）発現症例（9）

治験登録までの経過

発症時期、診断名	再発時期	前治療終了後再発まで	治験薬投与
年　月発症 ALL（L2）	年　月再発	約7ヵ月	（1.5g／m^2×3）

前治療

初回寛解導入療法
JALSG ALL-96 pilot study（CPM＋DNR＋VCR＋PSL＋L-ASP）〔有効〕
寛解後療法
CPM＋ADR＋VCR＋PSL、MTX＋ADR＋VCR＋PSL、CPM＋ADR＋VCR＋PSL、
VP16＋Ara-C（通常用量）＋6MP＋PSL＋VCR、CPM＋ADR＋VCR＋Dexa、MTX＋ADR＋VCR＋Dexa、
CPM＋ADR＋VCR＋Dexa、MIT＋Ara-C（通常用量）＋6MP＋PSL＋VCR

重篤な有害事象

重篤な有害事象					死亡		
症状	発現日[a]	転帰	転帰日（持続日数）	因果関係[b]	死因	死亡日[a]	因果関係[b]
発熱、血圧低下	（1日目）	回復	（6日間）	関連なし	－	－	－

有害事象の発現状況、症状及び処置等の経過

／／　午後より発熱出現、ボルタレン坐（25mg）挿肛。血圧が60台まで低下。補液とドーパミン剤の投与により回復。
／／　治験薬投与中止。

	／／	／
体温	36.8	38.5
赤血球数（10^4／mm^3）	306	283
血小板数（10^4／mm^3）	5.9	3.9
白血球数（／mm^3）	38200	800
好中球（%）	3	12
末梢血芽球（%）	92	34
骨髄芽球（%）	95.2（8／11）	95.6
CRP（mg／dL）	1.19	未測定

担当医師コメント

登録時には発熱、感染症を認めなかったが、day1投与前より37.0℃台の発熱があり、その後（同日、投与後）39℃まで上昇した。発熱の原因は治験薬投与とは考えられず、感染症（敗血症疑い）のためと思われる。また、血圧低下も発熱及びボルタレン坐薬投与によるhypovelemic shockであり、治験薬とは無関係である。

評価委員会評価

発熱に関しては、投与直前から上昇途上にあったため、前治療からの影響による敗血症と判断する。また、血圧低下はボルタレン坐剤投与によるものと判断し、治験薬との因果関係はなしと評価する。

a）（ ）内は投与開始日を1日目として算出、b）担当医師評価

表ト－28　重篤な有害事象（死亡例を含む）発現症例（10）

治験登録までの経過

発症時期、診断名	再発時期	前治療終了後再発まで	治験薬投与
年　月発症 ALL（L2）	年　月再発 （3回目）	不明（4ヵ月以内）	（2g／m^2×12）

前治療

初回寛解導入療法
JALSG ALL-93プロトコール（VCR＋ADR＋L-ASP＋CPM＋PSL＋G-CSF）〔有効〕
寛解後療法
兄弟間骨髄移植施行
再発、再寛解導入療法
MIT＋VP16〔有効〕
再発、再寛解導入療法
ADR、VCR、PSL、L-ASP、MIT、VP16、Ara-C（通常用量）〔有効〕
再発、再寛解導入療法
ADR＋VCR＋PSL〔無効〕

重篤な有害事象

重篤な有害事象					死亡		
症状	発現日[a]	転帰	転帰日（持続日数）	因果関係[b]	死因	死亡日[a]	因果関係[b]
高ビリルビン血症	（28日目）	死亡	（7日間）	関連の疑いあり	肝不全	（34日目）	関連あり

有害事象の発現状況、症状及び処置等の経過

/ /　それまで正常値であったビリルビン値が1.8mg／dlと上昇し始めた。MRSA腸炎、敗血症をも合併し、これらに対して抗菌剤を投与した。無顆粒球状態は続き、ノイトロジンを大量に使用するも反応は認められなかった。CRP 36.1。
/ /　体温40.0℃。腹水（グレード1）。
/ /　CRP 42.2。
/ /　黄疸（グレード2）。
/ /　播種性血管内凝固（敗血症によると思われる）を合併し、レミナロン、アンスロビンP投与。播種性血管内凝固のデータはやや改善する。総ビリルビン7.7mg／dl。
/ /　傾眠傾向（グレード1）。
/ /　総ビリルビン15.6mg／dl。
/ /　ビリルビン値は徐々に上昇。血漿交換を施行し、肝不全（肝性脳症等）の改善をはかる。
/ /　総ビリルビン22.9mg／dl（GOT 25U、GPT 16U、γ-GTP 47U、Al-P 144IU）。
/ /　総ビリルビン31.7mg／dl、腹水貯留、低アルブミン血症、浮腫をきたす。白血球数400／mm^3。CRP 34.4。
/ /　構音障害（グレード2）。
/ /　腹水はさらに貯留、アルブミン大量輸注にても低アルブミン改善せず。総ビリルビン32.2mg／dl。CRP 23.7。
/ /　死亡（死因：肝不全）

担当医師コメント

本剤の投与により高度の骨髄抑制が起こり、無顆粒球症となり、MRSA腸炎、敗血症をきたした。敗血症は重篤で、発熱は41℃（グレード3）になり、敗血症性ショック、DIC（播種性血管内凝固症）を合併した。G-CSF投与、輸血等で骨髄抑制の回復は認められ、解熱し、敗血症も改善した（CRP 23.7）。しかし、本剤の投与後約1週間後よりビリルビン値が徐々に増加し、腹水貯留（4L以上）、黄疸、肝性脳症、アルブミン低下をきたし、これが重篤化した。その後、全身状態が悪化し、肝不全により死亡した（最も考えられる死因は、VOD（肝中心静脈閉塞症）である）。本肝機能障害はトランスアミナーゼ他の肝酵素異常はほとんど認められず、ビリルビン値が高値を呈する形で表れた。肝機能低下の原因として、
①治験薬による直接作用。
②エンドトキシン（無顆粒球症に合併したMRSA敗血症）による直接的あるいは間接的作用。
の可能性が考えられる。
VODに関しては、本剤投与以前の化学療法剤の種類、総投与量も多く、本剤投与がVOD発症の引き金になった可能性は高い。

評価委員会　効果・安全性評価

VOD発症を疑う所見と治験薬及び前治療に投与された多種類かつ大量の化学療法剤との因果関係は否定できない。

a）（）内は投与開始日を1日目として算出、b）担当医師評価

1.4 国内外の成績との比較

本試験の成績を外国における大量療法の成績〈p.199～228〉及び国内における大量療法の成績〈p.189～198〉と比較した。

比較にあたり、外国における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法（単独療法）の治療成績〈p.200、表ト－49、文献1）～4)〉と本試験の背景について検討した。効果判定基準及び副作用判定基準については、ほぼ本試験と同様の内容であったが、本試験における効果判定基準にはCR、PR基準が4週間持続することが規定されており、より厳格なものといえる。患者の年齢分布についてはほぼ同条件であった。シタラビンの用法・用量については、2～3g／m^2／12時間、1～3時間点滴を4～16回と幅があった。本試験と同一の2g／m^2／12時間、3時間点滴を12回投与した成績は、症例数がAML 7例、ALL 8例と少なく、用法・用量においては本試験と同一条件での比較は困難であった。しかし、各文献における用法・用量は、いずれも外国における承認用法・用量「2～3g／m^2を12時間毎に1～3時間かけて2～6日間静注する」の範囲内であり、外国における単独療法成績〈p.200、表ト－49、文献1）～4)〉を合算し、本試験の成績と比較することとした。用法・用量に幅があるものの、シタラビン大量療法としての再現性の確認はできるものと考えられる。

国内における治療成績についても、同様に成績〈p.192～194、表ト－38、文献1）～12)〉を合算し、本試験の成績と比較することとした。

AMLの本試験でのCR率は53.3％（16／30例）で、外国の単独療法の成績44％（85／195例）〈p.201、表ト－50／参考〉及び国内のCR率47％（20／43例）〈p.195、表ト－39／参考〉と同程度の有効率であった。

ALLの外国での単独療法の例は少ないが、そのCR率29％（12／41例）〈p.201、表ト－50／参考〉及び国内のCR率24％（4／17例）〈p.195、表ト－39／参考〉と比較すると、本試験でのCR率22.2％（2／9例）と同様な成績であった。

本試験の主な副作用発現頻度〈p.173 表ト－26〉を外国〈p.201、表ト－51／参考〉及び国内〈p.197、表ト－44／参考〉の副作用発現頻度と比較した。本試験で発現した副作用の種類及びその発現頻度はいずれも国内外の成績と同様であった。

従って、本試験におけるシタラビン大量療法の再現性が示唆された。

1.5 結論

以上より、シタラビン大量療法は再発・難治性急性白血病の寛解導入療法として有用であることが示唆された。

1.6 治験薬の継続投与（地固め療法）

参考までにCR到達症例のうち、地固め療法として治験薬を継続投与した症例（5例）について表ト－29に示す。

5例中2例は寛解導入療法時に骨髄抑制が遷延したため、投与回数を減量した。

全症例共、継続投与終了後もCRを維持していた。ID No. においては、治験開始から約30ヵ月経過した　年　月現在においてもCRを持続している。ID No. についても、治験開始から32ヵ月以上生存中である。ID No. においては、継続投与を2コース行い、CRを持続し、治験開始から9.5ヵ月後に再発した。ID No. の症例は6□歳であり、寛解導入、地固め療法ともに1.5g／m^2の減量投与を行い、特に重篤な有害事象を認めずCRを持続し、治験開始から9ヵ月後に再発した。また、ID No. については急性呼吸窮迫症候群（ARDS）によりCR中に死亡した〈p.181、表ト－28（7）〉。

ID No. を除いて特に重篤な有害事象を認めず、継続投与中及び継続投与終了後に発現した副作用は、寛解導入時に発現したものと種類、程度共ほぼ同様であった（表ト－30）。

従って、本療法は地固め療法としても有効であると考えられた。

表ト－29　治験薬の継続投与症例の転帰

ID No.	登録番号	寛解導入療法	地固め療法（治験薬継続投与）	CR持続期間（ヵ月）	転帰	投与開始から再発又は死亡までの期間（ヵ月）
		投与量（g/m^2×回）	投与量（g/m^2×回）			
		(1.5×12)	(1.5×12)	1.5	再発死亡	9
		(2×12)	(2×12)	＞28.5	生存中	＞29.5
		(2×12)	(2×12)	6	生存中	＞32
		(1.8×12)	(1.8×8)	1	死亡	3.5
		(2×12)	(2×8) (2×6)	8	再発死亡	9.5

表ト－30　治験薬の継続投与症例の副作用

ID No.	登録番号	疾患	継続投与量	副作用（グレード）						
				中枢神経系症状	眼症状	皮膚症状	悪心・嘔吐	下痢	肝障害	発熱
		AML	1.5g／m^2×12回	－	－	－	1	－	2	－
		AML	2g／m^2×12回	－	2	2	1	－	2	1
		AML	2g／m^2×12回	－	－	－	1	－	－	2
		ALL	1.8g／m^2× 8回	－	－	－	1	－	－	－
		AML	2g／m^2× 8回	－	1	－	2	1	1	2
			2g／m^2× 6回	－	－	－	2	－	－	2

－：発現せず

1.7 各症例の転帰

CR例の転帰について追跡調査を実施した。調査結果を表ト－31に、また参考までにPR及びF症例についても症例記録に記載されている転帰を表ト－32に示す。

CR例の有効性解析症例18例中、1年以上CRを持続している症例が6例あり、そのうち2例は約30ヵ月に亘りCR持続中である。またその他に、骨髄検査未実施又は不来院のためCR持続の確認はできていないものの生存している症例が3例あった。

これらの寛解持続例については本療法終了後の治療内容が明らかでないため推測の域を出ないが、骨髄移植が施行された可能性が高い。再発・難治例の寛解持続期間は一般に短く、1年以内に70～80％が再々発する[1]ため、可能な症例では骨髄移植が必須である。本療法は再発・難治例に対し再寛解に導入し、骨髄移植の機会を与えることができると考えられ、2年以上生存例が6例、1年以上生存例が3例あることは注目に値する。

表ト－31　CR例の転帰

ID No.	登録番号	投与量 (g/m^2 ×回)	CR 持続期間（カ月）	転帰	投与開始から再発又は死亡までの期間（カ月）
		2×12	5	死亡	6
		2×12	9	死亡	30.5
		1.8×12	13	再発生存中	15
		2×12	6	死亡	7
		2×12	＞32.5	生存中	＞33.5
		1.9×12 1.9×12	7	再発死亡	9
		1.5×12	11	再発生存中	14
a)		2×12	6	生存中	＞32
b)		1×12	1	再発死亡	3
a)		1.5×12	1.5	再発死亡	9
a)		2×12	＞28.5	生存中	＞29.5
a)		2×12	8	再発死亡	9.5
		2×12	1	死亡	2
		2×12	18.5	生存中	＞28
		1.9×12	13	死亡	18
		2×12	4	再発死亡	8
		2×12	16	生存中	＞24
		2×12	3	再発死亡	4
a)		1.8×12	1	死亡	3.5

a）治験薬継続投与例、b）有効性解析除外症例

表ト－32　PR及びF症例の転帰

ID No.	登録番号	投与量 (g／m^2×回)	効果	転帰	寛解期間 (カ月)	投与開始から死亡又は再発までの期間(カ月)
		2×12	F	死亡	－	1.5
		1.5×12	F	転院	－	＞2
		2×12	F	生存	－	＞2.5
		2×12	F	死亡	－	1.5
		2×12	F	死亡	－	0.5
c)		2×12	PR	再発	－	10
		2×12	F	生存	－	＞2.5
		2×12	F	死亡	－	0.5
		2×12	F	生存	－	＞2
c)		2×12	F	死亡	－	3
c)		2×12	F	死亡	－	3
		2×12	F	生存	－	＞3
c)		2×12	F	死亡	－	3
		2×12	F	生存	－	＞2
		2×12	F	生存	－	＞2
		2×12	F	生存	－	＞4
		2×12 2×12	F	生存	－	＞4
c)		1.8×12	F	生存	－	＞5
		2×12 2×12	PR	生存	－	＞5.5
		2×12	F	死亡	－	3
		2×12	F	生存	－	＞4.5
		2×12	F	生存	－	＞5
		2×10	F	死亡	－	5
		1.5× 3	評価不能	生存	－	＞0.5
		2×12	F	死亡	－	1
		2×12	F	生存	－	＞1

c) 完全除外例（GCP違反例）　　治験終了時点（追跡調査未実施）

参考文献

1) 大島年照：日内会誌，78：24－30，1989.

2. 国内におけるシタラビン大量療法の成績（参考）

2.1 治療抵抗性急性白血病に対するシタラビン大量療法（多施設共同研究）

Takakuらは治療抵抗性急性白血病（多剤耐性急性白血病再発例）に対するシタラビン大量療法の有効性について、多施設共同研究で検討した。

2.1.1 試験方法

試験方法を表ト－33に示す。

表ト－33　試験方法

項　目	内　容
治験の目的	治療抵抗性急性白血病に対するシタラビン大量療法の有効性及び安全性を検討する。
治験の種類	多施設共同オープン試験
対象疾患	治療抵抗性急性白血病 [選択基準] ①急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病の急性転化（CML-BC） ②入院患者
総投与症例数	30例（規定通りの投与が行われたA群18例、投与量が規定に満たなかったB群12例）
使用薬剤	サイトサール
用法・用量	原則として、シタラビン 1回3g／m^2を2時間かけて点滴静注し、12時間毎に12回投与する。 A群：3g／m^2×6日間（総投与量36g／m^2） B群：1.5～3g／m^2×4～7日間（総投与量10.5～30g／m^2）
投与期間	6日間
評価基準	完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、無効（NR）の3段階[a)]で評価。
代表医師	東京大学医学部第三内科　高久史麿
代表施設名及び施設数	東京大学医学部第三内科 13施設
治験期間	1983年5月～1984年7月

a）木村らによる急性白血病に対する治療効果判定基準（木村喜代次　他：GANN, **48**：496－498, 1957.）

	第Ⅰ度	点数	第Ⅱ度	点数	第3度	点数
A 骨髄所見	1）白血病細胞10％以下への減少 2）赤血球系細胞15％以上への増加 3）顆粒系巨核球細胞の顕著な増加	20 20 10	1）白血病細胞治療前の2／3以下への減少 2）赤血球系細胞5％以上への増加 3）顆粒系巨核球系細胞の増加	10 10 5	改善なきか またはAⅡ 以下の場合	0 0 0
B 血液所見	1）白血病細胞消失または著名な減少 2）血色素値70％以上への増加 3）血小板数10万以上への増加	10 10 10	1）白血病細胞治療前の1／2以下への減少 2）血色素値50％以上への増加 3）血小板数3万以上への増加	5 5 5	改善なきか またはBⅡ 以下の場合	0 0 0
C 理学的所見	1）白血病細胞浸潤による諸症状の減退（肝脾淋巴腺腫脹等） 2）出血傾向等の減少	10	白血病細胞浸潤及び出血傾向による諸症状の改善	5	改善なきか またはCⅡ 以下の場合	0
D 臨床所見	白血病による臨床症状（発熱・食思不振・神経痛等）の消失または著明な改善	10	白血病症状の改善	5	改善なきか またはDⅡ 以下の場合	0
完全寛解：80点以上、部分寛解：40～79点						

2.1.2 試験成績

本試験における患者背景及び試験成績の一覧を表ト－34に、FAB分類別寛解率を表ト－35に示す。

治療抵抗性急性白血病患者30例（AML：23例、ALL：5例、CML-BC：2例）に対し、規定通りの投与が行われたA群は18例、投与量が規定に満たなかったB群は12例であった。性別は男性20例、女性10例であり、年齢は8～58歳（平均37.9歳）であった。

有効性については、CR率40％（12／30例）であった。用量別の成績ではCR率がA群44.4％（8／18例）、B群33.3％（4／12例）であった。FAB分類別の成績では、CR率はM1で50.0％（3／6例）、M2で55.6％（5／9例）、M3で100％（3／3例）、M5で50％（1／2例）であり、M4、L1、CML-BCでは無効であった。

CRを得た12例中8例が最終観察時点で生存しており、寛解持続期間は症例間に差はあるものの概ね4ヵ月以上であった。

表ト－34　患者背景及び試験成績

No.	年齢	性別	FAB分類	投与量[a]	効果	転帰	寛解期間（月）	死亡までの期間	死因	有用性
1	41	女	M1	2×2×4　(B)	CR	生存	7.5			極めて有用
2	50	男	M1	2.3×2×6　(B)	PR	死亡	－	9ヶ月	全身真菌症	有用
3	56	女	M4	1.5×1×7　(B)	NR	死亡	－	2ヶ月	肺炎	やや有用
4	8	女	L2	2×2×5　(B)	NR	死亡	－	4ヶ月	腫瘍死	やや有用
5	8	男	L1	2×2×6　(B)	NR	死亡	－	19日	腫瘍死	有用性なし
6	32	男	M5	3×2×6　(A)	CR	死亡	2.5	4ヶ月	敗血症	極めて有用
7	41	男	M2	3×2×6　(A)	CR	寛解中	＞4			極めて有用
8	58	男	CML-BC[b]	3×2×6　(A)	NR	死亡	－	6ヶ月	敗血症・肺炎	やや有用
9	45	女	M1	3×2×6　(A)	NR	死亡	－	1.5ヶ月	急性心不全	有用性なし
10	46	男	M4	3×2×5　(B)	NR	死亡	－	2ヶ月	真菌性肺炎	やや有用
11	40	女	M1	2.5×2×6　(B)	PR	死亡	－	8ヶ月	肺炎	有用
12	35	男	M2	3×2×6　(A)	CR	死亡	2	9ヶ月	敗血症・心不全	極めて有用
13	32	女	M3	3×2×6　(A)	CR	死亡	3	6ヶ月	脳出血	極めて有用
14	15	男	L2	3×(1～2)×6　(B)	PR	死亡	－	3ヶ月	腫瘍死	有用
15	54	女	M2	3×2×6　(A)	CR	生存	3			極めて有用
16	44	男	M2	3×2×6　(A)	NR	死亡	－	4ヶ月	敗血症	やや有用
17	36	男	M3	3×2×6　(A)	CR	生存	4.5			極めて有用
18	54	男	L2	3×2×6　(A)	NR	死亡	－	12日	脳出血	有用性なし
19	35	男	M2	3×2×6　(A)	PR	死亡	－	4ヶ月	ヘルペス脳炎	有用
20	37	女	M2	2.7×2×6　(B)	CR	寛解中	＞6			極めて有用
21	41	男	M2	1.9×2×6　(B)	NR	死亡	－	12日	敗血症	有用性なし
22	25	女	L2	3×2×6　(A)	NR	死亡	－	1.5ヶ月	脳炎	有用性なし
23	35	男	M2	3×2×6　(A)	PR	死亡	－	3ヶ月	敗血症・心不全	有用
24	33	男	CML-BC[b]	3×2×6　(A)	NR	死亡	－	11日	敗血症	有用性なし
25	29	男	M5	3×2×6　(A)	NR	死亡	－	1.5ヶ月	心不全	有用性なし
26	53	男	M1	2.6×2×6　(B)	CR	死亡	1	3ヶ月	敗血症・脳出血	有用
27	52	女	M1	2.3×2×6　(B)	CR	生存	9.5			極めて有用
28	39	男	M4	3×2×6　(A)	NR	死亡	－	2.5ヶ月	心不全	有用性なし
29	48	男	M3	3×2×6　(A)	CR	生存	2			極めて有用
30	14	男	M2	3×2×6　(A)	CR	寛解中	＞3			極めて有用

a）シタラビン（g/m^2）×1日投与回数×投与日数を示す。（A）規定の投与量のもの、（B）投与量が規定に満たなかったもの。
b）慢性骨髄性白血病の急性転化

表ト－35　FAB分類別寛解率

FAB分類	患者数	CR（%）	CR＋PR（%）
M1	6	3　(50.0)	5　(83.3)
M2	9	5　(55.6)	7　(77.8)
M3	3	3　(100)	3　(100)
M4	3	0　(0)	0　(0)
M5	2	1　(50.0)	1　(50.0)
L1	1	0　(0)	0　(0)
L2	4	0　(0)	1　(25.0)
CML-BC	2	0　(0)	0　(0)

副作用については、表ト－36に示すように、悪心・嘔吐及び下痢といった消化器症状、羞明及び結膜炎といった眼症状並びに脱毛が高頻度に認められた。また、紅斑・・痒・皮膚炎といった皮膚症状等もみられた。また、一過性の傾眠・構音障害といった中枢神経系症状も認められたが、副作用のため投与中止に至った症例はなかった。

骨髄に対する作用としては、ほとんどの症例で顆粒球数と血小板数が治療開始後8～10日後で最低値に達し、20日前後で回復した。

表ト－36　副作用

副作用	重症度	発現症例数	発現頻度（%）
悪心・嘔吐	++ +	3 18	70.0
下痢	+	13	43.3
肝機能障害	+	2	6.7
傾眠	++ +	1 2	10.0
構音障害	+	1	3.3
結膜炎	+	2	6.7
羞明	+	5	16.7
脱毛	+++ ++	3 16	63.3
紅斑、・痒及び皮膚炎	++ +	2 7	30.0
色素沈着	+	2	6.7

+++: 高度、++: 中等度、＋：軽度（担当医師判定による）

今回の試験では治療抵抗性急性白血病に対してシタラビン大量療法を実施し良好な結果が得られ、欧米で報告されている結果と比べて遜色がなく、本療法は有用な治療法であると考えられた。

2.2 国内における試験成績（まとめ）

国内で実施されたシタラビン大量療法の成績をまとめた（p.189～191、「2.1 治療抵抗性急性白血病に対するシタラビン大量療法（多施設共同研究）」の30例を含む）。成績が報告された文献の一覧を表ト－37に示し、各症例の背景及び成績を表ト－38に示す。これらの文献において、文献No. 2)、5)～7)、9)（47例）については木村らによる効果判定基準が用いられていた。他の7報（13例）については効果判定基準に関する明確な記載がなかったが、これら60例は、ほぼ同一の効果判定基準が用いられており、比較に際し問題はないものと考える。また、木村らによる効果判定基準においては、骨髄芽球が10％以下でCRとされているが、今回の国内における臨床第Ⅱ相試験のCR基準は骨髄芽球5％以下であり、より厳格である。

また、参考までにAML 43例、ALL 17例について背景因子別の臨床効果を表ト－39～43及び副作用を表ト－44～47に示した。

なお、AML、ALLを合わせた症例（60例）の平均1回投与量は2.5g／m^2、平均総投与量は26.5g／m^2であり、CR率は40％（表ト－39）、主な副作用の発現頻度は中枢神経系症状17％、眼症状34％、皮膚症状42％、悪心・嘔吐77％、下痢48％、肝障害20％、発熱70％であった（表ト－44）。

表ト－37　国内におけるシタラビン大量療法の文献一覧

文献No.	文献
1)	大島年照、他：日本血液学会総会抄録：68, 1983.
2)	依光聖一、他：臨床血液, **25**：1941－1946, 1984.
3)	岡本真一郎、他：臨床血液, **25**：719－723, 1984.
4)	稲垣知里、他：癌と化学療法, **12**：379－382, 1985.
5)	島崎千尋、他：癌と化学療法, **12**：2202－2207, 1985.
6)	吉田　稔、他：臨床血液, **26**：1258－1264, 1985.
7)	Takaku, F., et al.：Sem. Oncol., **12** (2) S3：144－149, 1985.
8)	望月敏弘、他：臨床血液, **26**：777－782, 1985.
9)	崔　益均、他：臨床血液, **27**：952－955, 1986.
10)	大嶋厚志、他：癌と化学療法, **14**：192－195, 1987.
11)	橋本真生、他：Prog. Med., **7**：849－854, 1987.
12)	橋本真生、他：臨床血液, **30**：262－265, 1989.

表ト－38　国内における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法の治療成績（1）

報告者 報告年	シタラビン投与量 ＊：併用療法	対象例の内訳					効果[a]	副作用	文献No.
		再発・難治	疾患	FAB分類	年齢	性別			
大島年照 1983	2g／m^2× 8	難治	AML	M2	30	女	CR	悪心・嘔吐（初日のみ）、皮膚知覚過敏、下痢、食欲不振、頭痛、脱毛、筋肉痛、ブドウ膜炎、低K血症、敗血症等	1)
依光聖一 1984	2.8g／m^2×18	1回再発	AML	M1	64	男	CR	悪心・嘔吐（＋）、口腔内潰瘍、肝障害（＋）一過性の不整脈（＋）、結膜炎（++）、霧視（＋）、発熱（≧38℃）、脱毛（+++）、筋肉痛（＋）	2)
	2.8g／m^2×10	2回再発					CR	悪心・嘔吐（++）、下痢（＋）、口腔内潰瘍（++）、肝障害（＋）、傾眠（＋）、尿失禁（＋）、頭痛（＋）、結膜炎（++）、発熱（38℃）、脱毛（+++）、皮膚発赤（＋） 投与終了9日目に1日のみの傾眠状態と5日間持続する尿失禁を認めたが、完全に回復。	
	2.5g／m^2× 6	2回再発	ALL	L2	26	女	F	悪心・嘔吐（＋）、発熱（38.7℃）、脱毛（+++）	
	2.5g／m^2× 7	1回再発	AML	M3	37	男	F	悪心・嘔吐（++）、肝障害（++）、 投与終了8日目に播種性血管内凝固症候群（DIC）による頭蓋内出血、その2日後死亡。	
	2.7g／m^2×10	3回再発	ALL	L2	73	男	CR	悪心・嘔吐（＋）、口腔内潰瘍（＋）、肝障害（＋）、発熱（38.5℃）、脱毛（++）	
岡本真一郎 1984	2.3g／m^2×12	難治	AML	M1	50	男	PR	嘔吐（投与中）、下痢（投与直後）、口腔内潰瘍（投与後10～17日目）、敗血症、皮膚落屑、単純ヘルペスによる鼻粘膜潰瘍（投与後30日目）、GOT／GPT上昇（投与後50日目）いずれも加療し軽快、治癒。	3)
稲垣知里 1985	3g／m^2×12 ＊1	難治	ALL	L2	41	男	CR	悪心・嘔吐、下痢、発熱、結膜炎、発疹、敗血症、肺膿瘍（CRに至ると共に治癒）	4)
島崎千尋 1985	3g／m^2×12 ＊1	難治	ALL	L2	41	男	CR	悪心・嘔吐、下痢、結膜炎、発熱、脱毛、発疹	5)
	3g／m^2× 4 ＊2	再発					PR	悪心・嘔吐（5／7） 下痢（4／7） 肝障害（2／7）〔高度脂肪肝1〕 結膜炎（2／7） 発熱（6／7） 脱毛（7／7） 皮疹（2／7）	
	3g／m^2× 4 ＊2						F		
	3g／m^2× 4 ＊2	難治	ALL	L2	61	女	F		
	3g／m^2× 4 ＊2	難治	AML	M2	47	男	F		
	3g／m^2× 4 ＊2	難治	ALL	L2	20	女	F		
	3g／m^2× 4 ＊2	難治	ALL	L2	35	男	F		
	3g／m^2× 4 ＊2	難治	非ホジキンリンパ腫	－	52	女	PR		

＊1：L-アスパラギナーゼ（2000U）〔シタラビン投与終了後、白血球が最低値の時期に3日間投与〕
＊2：L-アスパラギナーゼ（5000～8000U）〔シタラビン投与終了42時間後に投与〕
＋：軽度、++：中等度、+++：高度
a）文献No. 2)、5）については木村らによる効果判定基準にて判定、文献No. 1)、3)、4）については判定基準に関する記載なし。

表トー38　国内における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法の治療成績（2）

報告者 報告年	シタラビン投与量 ＊：併用療法	対象例の内訳					効果[a]	副作用	文献No.
		再発・難治	疾患	FAB分類	年齢	性別			
吉田　稔 1985	0.7g／m^2×　4	2回再発	AML	M2	19	女	F	3回目の薬剤投与開始より傾眠傾向、構音障害を呈し、4回で投与中止。翌日軽快。	6)
	1.62g／m^2×13 1.8g／m^2×　6	1回再発	AML	M2	42	男	PR F	1.8g／m^2投与時に頭痛を訴えたが一過性。	
	1.39g／m^2×　7		CML-BC[b]	—	42	女	F		
	1.8g／m^2×13 2.6g／m^2×12	難治	AML	M4	46	女	PR F		
	0.6g／m^2×　1	2回再発	ALL	L1	27	男	F		
	3g／m^2×12 3g／m^2×12 3g／m^2×12	難治 地固め療法 1回再発	AML	M5	32	男	CR — F	1コース終了後、軽度味覚異常。2コース終了翌日、一過性の起立性低血圧様の意識レベル低下。2コース以降、水平眼振。 その後、敗血症にて死亡。	
	3g／m^2×12		CML-BC[b]	—	57	男	F	悪心・嘔吐（14／17）、下痢　（6／17） 肝障害　（2／17）、頭痛　（1／17） 傾眠　（2／17）、構音障害　（1／17） 味覚異常　（1／17）、眼振　（2／17） 結膜炎　（7／17）、皮疹　（4／17） 一過性に38～39℃台の発熱　（9／17） 脱毛　（4／6）# #：開始時既に高度の脱毛がみられた例は除く	
	3g／m^2×　2 ＊3		悪性リンパ腫	—	17	男	F		
	3g／m^2×12 3g／m^2×12 ＊4	2回再発 地固め療法	AML	M3	36	男	CR —		
	3g／m^2×12	1回再発	ALL	L2	54	男	F		
	3g／m^2×12	1回再発	ALL	L2	25	女	F		
	3g／m^2×12	再発	AML	M1	25	女	CR		
Takaku, F. 1985	2g／m^2×　8	難治	AML	M1	41	女	CR	表トー36参照	7)
	2.3g／m^2×12	難治	AML	M1	50	男	PR		
	1.5g／m^2×　7	難治	AML	M4	56	女	F		
	2g／m^2×10	難治	ALL	L2	8	女	F		
	2g／m^2×12	難治	ALL	L1	8	男	F		
	3g／m^2×12	難治	AML	M5	32	男	CR		
	3g／m^2×12	難治	AML	M2	41	男	CR		
	3g／m^2×12	難治	CML-BC[b]		58	男	F		
	3g／m^2×12	難治	AML	M1	45	女	F		
	3g／m^2×10	難治	AML	M4	46	男	F		
	2.5g／m^2×12	難治	AML	M1	40	女	PR		
	3g／m^2×12	難治	AML	M2	35	男	CR		
	3g／m^2×12	難治	AML	M3	32	女	CR		
	3g／m^2×12	難治	ALL	L2	15	男	PR		
	3g／m^2×12	難治	AML	M2	54	女	CR		
	3g／m^2×12	難治	AML	M2	44	男	F		
	3g／m^2×12	難治	AML	M3	36	男	CR		
	3g／m^2×12	難治	ALL	L2	54	男	F		
	3g／m^2×12	難治	AML	M2	35	男	PR		
	2.7g／m^2×12	難治	AML	M2	37	女	CR		
	1.9g／m^2×12	難治	AML	M2	41	男	F		
	3g／m^2×12	難治	ALL	L2	25	女	F		
	3g／m^2×12	難治	AML	M2	35	男	PR		
	3g／m^2×12	難治	CML-BC[b]		33	男	F		
	3g／m^2×12	難治	AML	M5	29	男	F		
	2.6g／m^2×12	難治	AML	M1	53	男	CR		
	2.3g／m^2×12	難治	AML	M1	52	女	CR		
	3g／m^2×12	難治	AML	M4	39	男	F		
	3g／m^2×12	難治	AML	M3	48	男	CR		
	3g／m^2×12	難治	AML	M2	14	男	CR		

＊3：ナイムスチン（50mg×2）＋ビンブラスチン（10mg×1）
＊4：ダウノルビシン（60mg×2）〔day7、8〕
a）文献No. 6)、7）については木村らによる効果判定基準にて判定。
b）慢性骨髄性白血病の急性転化

表ト－38　国内における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法の治療成績（3）

報告者 報告年	シタラビン投与量 ＊：併用療法	対象例の内訳					効果[a]	副作用	文献No.
		再発・難治	疾患	FAB分類	年齢	性別			
望月敏弘 1985	3g／m^2×12	再発	ALL	L1	54	男	CR	悪心・嘔吐、悪感戦りつ・発熱、食欲不振、下痢、黄疸（トランスアミナーゼ上昇を伴わない）、手掌・四肢近位部の紅斑、脱毛、傾眠傾向、びまん性心筋障害による心不全（投与開始後10日目に発症、30日で消失）	8)
崔　益均 1986	3g／m^2×12	4回再発	AML	M2	55	女	CR	悪心・嘔吐、下痢、発熱、発疹、肝障害（重篤なものはない）	9)
大嶋厚志 1987	0.85g／m^2×11	難治	ALL	L2	46	男	F	悪心・嘔吐　(7／11) 結膜炎・角膜びらん　(5／11) 紅色丘疹・紅斑　(4／11) 感染症　(9／11) 肺炎1、 臓器真菌症2（肺及び肝） 感染巣不明6	10)
	1.9g／m^2×11	2回再発	AML	M2	44	男	PR		
	1.9g／m^2×9 ＊5						F		
	1.9g／m^2×6 ＊5						F		
	1.27g／m^2×4 ＊6		CML-BC[b]		49	女	F		
	1.15g／m^2×4 ＊7	2回再発	AML	不明	20	男	F		
	1.34g／m^2×4 ＊8	難治	AML	M4	59	男	F		
	0.5g／m^2×12	2回再発	AML	M3	41	男	PR		
	0.5g／m^2×8						CR		
	1g／m^2×12 ＊7	難治	AML	不明	32	男	PR		
	0.49g／m^2×12 ＊9						PR		
橋本真生 1987	2g／m^2×12 ＊10	未治療	AML	M2	28	男	CR	悪心・嘔吐、皮疹（いずれも軽度） 発熱（IVH刺換え、抗生剤で軽快）	11)
	2g／m^2×12 ＊10	1回再発	AML	M4	43	男	CR	悪心・嘔吐、皮疹（いずれも軽度）、発熱、結膜炎	
橋本真生 1989	2g／m^2×12 ＊10	未治療	AML	M3	58	男	F	投与開始5日目より直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症出現、8日目より肺感染症、敗血症併発、10日目より呼吸困難、15日目に死亡。（死亡直前の総ビリルビン11.4mg／dl、直接ビリルビン5.6mg／dl、トランスアミナーゼ値は全経過中ほぼ正常）	12)

＊ 5：ビンクリスチン（2mg×4）、プレドニゾロン（50mg×4）
＊ 6：プレドニゾロン（40mg×4）
＊ 7：L-アスパラギナーゼ（6000U×1）
＊ 8：L-アスパラギナーゼ（10000U×1）
＊ 9：ビンクリスチン（1mg×1）、L-アスパラギナーゼ（6000U×1）
＊10：ハイドロコーチゾン（200mg×12）
a）文献No. 9）については木村らによる効果判定基準にて判定、文献No. 8）、10）～12）については判定基準に関する記載なし。
b）慢性骨髄性白血病の急性転化

表ト－39　シタラビン大量療法による臨床効果

疾患	症例数	CR	PR	F	寛解率（%）	
					CR	CR＋PR
AML	43	20	10	13	47	70
ALL	17	4	1	12	24	29
計	60	24	11	25	40	58

表ト－40　シタラビン大量療法による臨床効果（年齢別）

疾患	年齢（歳）	症例数	CR	PR	F	寛解率（%）	
						CR	CR＋PR
AML	14～19	2	1	0	1	50	50
	20～29	4	2	0	2	50	50
	30～39	13	8	3	2	62	85
	40～49	14	4	5	5	29	64
	50～59	9	4	2	3	44	67
	60～64	1	1	0	0	100	100
ALL	8～19	3	0	1	2	0	33
	20～29	5	0	0	5	0	0
	30～39	1	0	0	1	0	0
	40～49	3	2	0	1	67	67
	50～59	3	1	0	2	33	33
	60～73	2	1	0	1	50	50
計	8～19	5	1	1	3	20	40
	20～29	9	2	0	7	22	22
	30～39	14	8	3	3	57	79
	40～49	17	6	5	6	35	65
	50～59	12	5	2	5	42	58
	60～73	3	2	0	1	67	67

表ト－41　シタラビン大量療法による臨床効果（FAB分類別）

疾患	FAB分類	症例数	CR	PR	F	寛解率（%）	
						CR	CR＋PR
AML	M1	9	5	3	1	56	89
	M2	16	8	4	4	50	75
	M3	7	4	1	2	57	71
	M4	6	1	1	4	17	33
	M5	3	2	0	1	67	67
	不明	2	0	1	1	0	50
ALL	L1	3	1	0	2	33	33
	L2	14	3	1	10	21	29

表ト－42　シタラビン大量療法による臨床効果（1回投与量別）

疾患	1回投与量	症例数	CR	PR	F	寛解率（%）	
						CR	CR＋PR
AML	2g／m^2未満	10	0	5	5	0	50
	2g／m^2以上 3g／m^2未満	13	8	3	2	62	85
	3g／m^2以上	20	12	2	6	60	70
ALL	2g／m^2未満	2	0	0	2	0	0
	2g／m^2以上 3g／m^2未満	4	1	0	3	25	25
	3g／m^2以上	11	3	1	7	27	36
計	2g／m^2未満	12	0	5	7	0	42
	2g／m^2以上 3g／m^2未満	17	9	3	5	53	71
	3g／m^2以上	31	15	3	13	48	58

表ト－43　シタラビン大量療法による臨床効果（総投与量別）

疾患	総投与量	症例数	CR	PR	F	寛解率（%）	
						CR	CR＋PR
AML	24g／m^2以下	17	4	5	8	24	53
	24g／m^2超 36g／m^2以下	25	15	5	5	60	80
	36g／m^2超	1	1	0	0	100	100
ALL	24g／m^2以下	8	0	0	8	0	0
	24g／m^2超 36g／m^2以下	9	4	1	4	44	56
	36g／m^2超	—	0	0	0	0	0
計	24g／m^2以下	25	4	5	16	16	36
	24g／m^2超 36g／m^2以下	34	19	6	9	56	74
	36g／m^2超	1	1	0	0	100	100

表ト－44　シタラビン大量療法による副作用発現頻度（疾患別）

疾患	副作用〔%〕						
	中枢神経系症状	眼症状	皮膚症状	悪心・嘔吐	下痢	肝障害	発熱
AML	14	31	42	76	46	17	62
ALL	24	41	42	81	52	27	76
計	17	34	42	77	48	20	70

表ト－45　シタラビン大量療法による副作用発現頻度（年齢別）

疾患	年齢（歳）	副作用〔%〕						
		中枢神経系症状	眼症状	皮膚症状	悪心・嘔吐	下痢	肝障害	発熱
AML	14～19	16	32	31	76	39	10	53
	20～29	16	40	49	79	39	10	53
	30～39	15	29	38	76	45	13	55
	40～49	14	31	39	73	43	10	64
	50～59	13	27	53	77	59	34	100
	60～64	20	40	20	100	20	60	60
ALL	8～19	13	23	37	70	43	7	—
	20～29	17	35	27	81	38	24	63
	30～39	—	29	29	71	57	29	86
	40～49	—	82	79	88	100	—	100
	50～59	44	32	54	84	59	40	77
	60～73	20	35	25	86	39	45	73
計	8～19	14	27	34	72	41	8	53
	20～29	17	37	37	80	38	20	61
	30～39	15	29	38	76	45	14	63
	40～49	14	40	46	76	52	10	78
	50～59	25	28	53	79	59	35	84
	60～73	20	36	23	90	32	50	69

表ト－46　シタラビン大量療法による副作用発現頻度（1回投与量別）

疾患	1回投与量	副作用〔%〕						
		中枢神経系症状	眼症状	皮膚症状	悪心・嘔吐	下痢	肝障害	発熱
AML	2g／m^2未満	16	39	33	71	38	10	53
	2g／m^2以上 3g／m^2未満	15	32	55	85	50	29	60
	3g／m^2以上	14	26	38	73	45	14	69
ALL	2g／m^2未満	18	43	30	73	35	12	53
	2g／m^2以上 3g／m^2未満	17	32	29	85	32	34	60
	3g／m^2以上	29	44	50	81	61	26	83
計	2g／m^2未満	16	40	32	71	38	10	53
	2g／m^2以上 3g／m^2未満	15	32	49	85	45	30	60
	3g／m^2以上	18	32	42	76	51	17	78

表ト－47　シタラビン大量療法による副作用発現頻度（総投与量別）

疾患	総投与量	副作用〔%〕						
		中枢神経系症状	眼症状	皮膚症状	悪心・嘔吐	下痢	肝障害	発熱
AML	24g／m^2以下	16	39	45	78	46	27	61
	24g／m^2超 36g／m^2以下	14	25	40	74	47	12	65
	36g／m^2超	20	40	20	100	20	60	60
ALL	24g／m^2以下	16	32	30	75	45	25	74
	24g／m^2超 36g／m^2以下	28	49	53	86	58	29	78
	36g／m^2超	－	－	－	－	－	－	－
計	24g／m^2以下	16	37	40	77	45	26	68
	24g／m^2超 36g／m^2以下	17	31	44	77	50	16	73
	36g／m^2超	20	40	20	100	20	60	60

3. 外国におけるシタラビン大量療法の成績（参考）

3.1 シタラビン大量療法による再発・難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）

外国におけるシタラビン大量療法（シタラビン2～3g／m²）による再発・難治例に対する寛解導入療法の成績をまとめた。成績が報告された文献の一覧を表ト－48に示す。

単独療法の成績を表ト－49に示し、これをまとめた用量別のCR率を表ト－50に、副作用発現頻度を表ト－51に示す。さらに併用療法による成績を表ト－52に示す。

単独療法において、CR率は再発・難治性AMLでは平均44％、再発・難治性ALLでは平均29％、併用療法においては、再発・難治性AMLでは42～63％、再発・難治性ALLでは32～77％であり、通常用量（100～200mg／m²）のシタラビンを含む多剤併用療法の成績（再発・難治性AML 17～50％〈p.7 表イ－6〉、再発・難治性ALL 0～58％〈p.7 表イ－7〉）を上回る可能性が示唆されている。

表ト－48　外国における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法の文献一覧

	文献No.	文献
単独療法	1)	Larson, R. A., et al.：Br. J. Haematol., **82**：337－346, 1992.
	2)	Herzig, R. H., et al.：Blood, **62**：361－369, 1983.
	3)	Kantarjian, H. M., et al.：Am. J. Med., **81**：387－394, 1986.
	4)	Rohatiner, A. Z. S., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., **12**：90－93, 1984.
併用療法	5)	Martiat, P., et al.：Eur. J. Haematol., **45**：164－167, 1990.
	6)	Carella, A. M., et al.：Eur. J. Haematol., **43**：309－313, 1989.
	7)	Hiddemann, W., et al.：Sem. Oncol., **14** (2) S1：73－77, 1987.
	8)	Wells, R. J., et al.：J. Clin. Oncol., **3**：998－1004, 1985.
	9)	Gore, M., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., **23**：373－376, 1989.
	10)	Arlin, Z. A., et al.：Blood, **72**：433－435, 1988.
	11)	Hiddemann, W., et al.：Leukemia, **4**：637－640, 1990.
	12)	Koller, C. A., et al.：Leukemia., **11**：2039－2044, 1997.
	13)	Freund, M., et al.：Cancer, **69**：709－716, 1992.

表ト－49　外国における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法（単独療法）の治療成績

報告者 報告国 報告年	シタラビン用法・用量	対象 年齢	CR率〔%〕	副作用〔%〕	文献 No.
Larson, R. A. アメリカ 1992 Leukemia Intergroup Study	3g／m^2／12時間、75分点滴×12回 （≧70歳：2g／m^2）	初回再発AML （16～85歳）	45（53／119）	a)、b) 出血 17（21／127） 発熱（非感染） 12（15／127） 感染 51（64／127） 性尿器障害 7（9／127） 肝障害 10（12／127） 消化器症状 24（30／127） 肺疾患 13（17／127） 心疾患 2（2／127） 中枢神経系症状 8（10／127） 皮膚症状 2（3／127） その他 6（8／127） 死亡 3（3／117）	1)
Herzig, R. H. アメリカ 1983	①3g／m^2／12時間、1時間点滴× 4回 ②3g／m^2／12時間、1時間点滴× 8回 ③3g／m^2／12時間、1時間点滴×12回 ④3g／m^2／12時間、1時間点滴×16回 ⑤4.5g／m^2／12時間、1時間点滴 ×12回	再発AML 再発ALL CML-BC （16～76歳）	51（19／37） ① 0（0／2） ②29（2／7） ③63（12／19） ④67（4／6） ⑤33（1／3） 33（1／3） 17（1／6）	b) 皮膚症状 2（1／57） 中枢神経症状 9（5／57） 悪心・嘔吐 5（3／57） 下痢 21（12／57） 肝障害 4（2／57） 死亡 19（11／57）	2)
Kantarjian, H. M アメリカ 1986	3g／m^2／12時間、3時間点滴×4～12回	難治AML 難治ALL リンパ腫 （16～65歳） 初回再発：19例 2回目再発：20例 3回目再発：25例	24（7／29） 27（8／30） 20（1／5）	b) 悪心・嘔吐 2（1／64） 下痢 5（3／64） 発熱（非感染） 2（1／64） 肺毒性 9（6／64） 中枢神経症状 5（3／64） 肝機能障害 5（3／64） 紅斑及び水疱 2（1／64） 細菌性感染 14（9／64） 真菌性感染 11（7／64） 肺炎 3（2／64） 死亡 23（15／64）	3)
Rohatiner, A. イギリス 1984	2g／m^2／12時間、3時間点滴×12回	再発AML 再発ALL AUL HTLV CML-BC リンパ腫	86（6／7） 38（3／8） 0（0／2） 0（0／1） 20（1／5） 29（4／14）	脱毛 100（46／46） 嘔気・嘔吐 100（46／46） 結膜炎 15（7／46） 発熱 2（1／46） 皮膚炎 4（2／46） 気管支肺炎 2（1／46） 小脳徴候 2（1／46） 錯乱、見当識障害 2（1／46） 死亡 28（13／46）	4)
	2g／m^2／12時間、3時間点滴× 4回	再発AML AUL リンパ腫 （20～68歳）	0（0／3） 0（0／1） 0（0／2）		

a）発現件数／投与コース数
b）高度、重篤、致死的な副作用
CML-BC：慢性骨髄性白血病の急性転化、AUL：急性未分化白血病、HTLV：T細胞性リンパ腫/白血病

表トー50　外国における再発・難治性急性白血病に対する
シタラビン大量療法（単独療法）によるCR率（用量別）

シタラビン用法・用量 用量（点滴時間）×回数	CR率〔%〕			文献No.
	AML	ALL	計	
2g／m^2（3時間）×4	0（0／3）	−	0（0／3）	4）
2g／m^2（3時間）× 12	86（6／7）	38（3／8）	60（9／15）	
3g／m^2（75分）×12 （≧70歳：2g／m^2）	45（53／119）	−	45（53／119）	1）
3g／m^2（3時間）×4〜12	24（7／29）	27（8／30）	25（15／59）	3）
3g／m^2（1時間）× 4	0（0／2）	33（1／3）	50（20／40）	2）
3g／m^2（1時間）× 8	29（2／7）			
3g／m^2（1時間）×12	63（12／19）			
3g／m^2（1時間）×16	67（4／6）			
4.5g／m^2（1時間）×12	33（1／3）			
計	44（85／195）	29（12／41）	41（97／236）	／

表トー51　外国における再発・難治性急性白血病に対する
シタラビン大量療法（単独療法）による副作用発現頻度（用量別）

シタラビン用法・用量 用量（点滴時間）×回数	症例数	副作用〔%〕〈（）内：高度、重篤、致死的な副作用のみ〉							文献No.
		中枢神経系症状	眼症状	皮膚症状	悪心・嘔吐	下痢	肝障害	発熱	
2g／m^2（3時間）×4 or 12	46	4	15	4	100	−	−	2	4）
3g／m^2（75分）×12 （≧70歳：2g／m^2）	127	（8）	−	（2）	（24）	−	（10）	（12）	1）
3g／m^2（3時間）×4〜12	64	24 （5）	20 （0）	6 （2）	52 （2）	30 （5）	22 （5）	34 （2）	3）
3g／m^2（1時間）× 4	2	0	0	0	50 （0）	0	50 （0）	−	2）
3g／m^2（1時間）× 8	10	0	20 （0）	10 （0）	70 （10）	60 （10）	50 （0）	−	
3g／m^2（1時間）×12	27	11 （7）	37 （0）	26 （0）	93 （4）	37 （19）	82 （0）	−	
3g／m^2（1時間）×16	12	8 （0）	100 （0）	67 （17）	83 （0）	100 （17）	75 （8）	−	
計	／	13 （6）	27 （0）	14 （2）	76 （14）	41 （10）	44 （7）	21 （9）	／
4.5g／m^2（1時間）×12	6	67 （50）	50 （0）	50 （0）	100 （7）	100 （67）	100 （33）	−	2）

文献4）については発現頻度のみで重症度に関する記載なし

表トー52　外国における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法の治療成績（併用療法）（1）

報告者 報告国 報告年	シタラビン用法・用量 併用療法	対象例の内訳〔例〕	CR率〔%〕	副作用〔%〕	文献No.
Martiat, P. ベルギー 1990	シタラビン 3g／m^2／日、2時間点滴×5日 ミトキサントロン 7mg／m^2（≧60歳：5mg／m^2） （シタラビン投与終了6時間後に投与）	AML 再発 難治	58（15／26） 60（ 9／15） 55（ 6／11）	b) 中枢神経症状 15（ 4／26） 粘膜炎 8（ 2／26） 下痢 12（ 3／26） 出血 4（ 1／26） 嘔吐 27（ 7／26） クレアチニン↑ 4（ 1／26） ビリルビン↑ 15（ 4／26） 死亡 8（2／26）	5)
	シタラビン 3g／m^2／日、2時間点滴×5日 アムサクリン 120mg／m^2（≧60歳：90mg／m^2） （シタラビン投与終了6時間後に投与）	AML 再発 難治	46（12／26） 53（10／19） 29（ 2／ 7）	b) 粘膜炎 27（ 7／26） 下痢 31（ 8／26） 出血 19（ 5／26） 嘔吐 77（20／26） ビリルビン↑ 8（ 2／26） イレウス 15（ 4／26） 死亡 15（ 4／26）	
Carella, A. M. イタリア 1989	シタラビン 2g／m^2／日、2時間点滴×3日 イダルビシン 12mg／m^2／日×3日	AML 再発 難治 ALL 再発 難治	57（ 4／ 7） 60（ 3／ 5） 50（ 1／ 2） 77（10／13） 10（ 7／10） 100（ 3／ 3）	b) 下痢 10（ 2／20） 悪心・嘔吐 25（ 5／20） 粘膜炎 5（ 1／20） 口内炎 20（ 4／20） 肝障害 5（ 1／20）	6)
Hiddemann, W. ドイツ 1987	シタラビン 3g／m^2／12時間、3時間点滴×8回 ミトキサントロン 1コース 12mg／m^2×3回（day3～5） 2コース 10mg／m^2×4回（day2～5） 3コース 10mg／m^2×5回（day2～6）	難治性AML 難治性ALL	55（24／44） 64（ 7／11）	a), b) 悪心・嘔吐 17（10／59） 下痢 17（10／59） 粘膜炎 14（ 8／59） 肝障害 3（ 2／59） 心疾患 5（ 3／59） 中枢神経症状 8（ 5／59） 死亡 29（16／55）	7)
Wells, R. J. アメリカ 1985	シタラビン 3g／m^2／12時間、3時間点滴×4回 L-アスパラギナーゼ 6000IU／m^2、i.m. （シタラビン投与終了42時間後に投与）	再発・難治AML 再発・難治ALL	42（ 8／19） 45（10／22）	中枢神経系毒性 10（ 4／41） 肝障害 32（13／41） 腎障害 10（ 4／41） 敗血症 5（ 2／41） 嘔吐 90（37／41） 不明熱 44（18／41） 結膜炎 5（ 2／41）	8)
Gore, M. イギリス 1989	シタラビン 2g／m^2／12時間、3時間点滴×10回 エトポシド 100mg／m^2×10回（day1～5） 又は 100mg／m^2× 5回（day1～5）	AML 再発 難治 再発・難治ALL	63（26／41） 60（15／25） 69（11／16） 56（10／18）	b) 下痢 51（30／59） 胃腸障害 14（ 8／59） 嘔吐 19（11／59） 発疹 20（12／59） 肺疾患 7（ 4／59） 結膜炎 3（ 2／59） 頭痛 3（ 2／59） 小脳症状 2（ 1／59） てんかん発作/傾眠 2（ 1／59） 死亡 19（11／59）	9)

a）発現件数／投与コース数
b）WHOグレード 3～4のみ

表トー52　外国における再発・難治性急性白血病に対するシタラビン大量療法の治療成績（併用療法）（2）

報告者 報告国 報告年	シタラビン用法・用量 併用療法	対象例の内訳〔例〕	CR率〔%〕	副作用〔%〕	文献No.
Arlin, Z. A. アメリカ 1988	シタラビン 3g／m^2／日×5日 アムサクリン 200mg／m^2／日×3日	ALL 再発 難治性	73 (29／40) 75 (27／36) 50 (2／ 4)	悪心・嘔吐 78 (31／40) 下痢 58 (23／40) 肝障害 68 (27／40) 口内炎 40 (16／40) 結膜炎 5 (2／40) 死亡 8 (3／40)	10)
Hiddemann, W. ドイツ 1990	シタラビン 3g／m^2／12時間×8回 ミトキサントロン 10mg／m^2 (day2～5) or 10mg／m^2 (day2～6)	ALL 再発 難治性	50 (12／24) 50 (8／16) 50 (4／ 8)	a), b) 悪心・嘔吐 15 (4／26) 下痢 15 (4／26) 粘膜炎 8 (2／26) 中枢神経症状 4 (1／26) 眼症状 4 (1／26) 感染症 50 (13／26) 死亡 25 (6／24)	11)
Koller, C. A. アメリカ 1997 MD Anderson Cencer Center	シタラビン 3g／m^2／12時間、2時間点滴 day2～4 （≧60歳：1g／m^2） メトトレキサート 1g／m^2、持続点滴 day1 ロイコボリン 50mg／m^2 day1 G-CSF 5μg／kg、1日2回 （白血球数≧30000／μLまで）	再発ALL	44 (29／66)	発熱 47 (31／66) 感染 24 (16／66) 死亡 11 (7／66)	12)
Freund, M. ドイツ 1992	寛解導入療法1コース目 ビンデシン、ダウノルビシン、 L-アスパラギナーゼ、プレドニゾロン	ALL 初回再発 難治性	44 (29／66) 46 (25／54) 33 (4／12)		13)
	寛解導入療法2コース目 シタラビン 3g／m^2／12時間、3時間点滴×8回 （≧50歳：1g／m^2） エトポシド 100mg／m^2 (day1～5)	上記治療で無効のALL 初回再発 難治性	32 (12／37) 31 (9／29) 38 (3／ 8)	b) 悪心・嘔吐 41 (15／37) 下痢 22 (8／37) 粘膜炎 35 (13／37) 脱毛 76 (28／37) 出血 5 (2／37) Al-P 3 (1／37) 肝トランスアミナーゼ 19 (7／37) 皮膚症状 3 (1／37) 局所感染 16 (6／37) 敗血症 24 (9／37) 不明熱 3 (1／37) 小脳 3 (1／37) 死亡 3 (1／37)	

a）発現件数／投与コース数
b）WHOグレード 3～4のみ

3.2 シタラビン大量療法による予後の改善

シタラビン大量療法は、外国において再発・難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）だけでなく、長期生存、即ち治癒を目指した白血病治療法として、初回寛解導入療法及び地固め療法が広く実施され、良好な成績をあげていることから、予後の改善に寄与していると考えられる。

我国における今回の臨床第Ⅱ相試験で、サルベージ療法におけるシタラビン大量療法の再現性が示唆されたことから、初回寛解導入療法及び地固め療法においても我国で同様に有用であると考えられる。

3.2.1 AML

急性白血病治療のフローチャート〈p.5、図イ－２参照〉中の、どの段階で治療を強化すべきかという問題に対し、寛解導入期あるいは寛解後に治療を強化した無作為比較試験が外国で実施されている。

オーストラリアのAustralian Leukemia Study Group（ALSG）は、初回寛解導入療法におけるシタラビン大量療法群と通常用量群の比較で、CR率に差はなかったが、シタラビン大量療法群は通常用量群に比べ、無再発生存期間（中央値）を12ヵ月から45ヵ月、5年無再発生存率（relapse-free survival：RFS）を24％から49％に有意に改善したことを示した〈p.206～208〉。アメリカのSouthwest Oncology Group（SWOG）も、シタラビン大量療法によりRFSの有意な延長が認められたことを示している〈p.209～212〉。

寛解後療法については、アメリカのEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）は強力地固め療法群（1コースのみ）と長期維持療法群（2年）の比較で、シタラビン大量療法を含む強力地固め療法群は長期維持療法群に比べ、60歳未満の4年無イベント生存率（event-free survival：EFS）、41歳未満の4年生存率において有意に優れており、41歳未満の骨髄移植施行例と比べても差がなかったことを示している〈p.213～214〉。また、アメリカのCancer and Leukemia Group B（CALGB）は地固め療法におけるシタラビン単独療法の用量別の比較で、シタラビン3g／m^2群、400mg／m^2群、100mg／m^2群の間に4年無病生存率（disease-free survival：DFS）及び4年生存率において有意差を認め、60歳以下の3g／m^2群における4年DFSは44％と他の群（24％、29％）と比較して有意に高く、骨髄移植施行例で報告されたものと同様であったことを示している〈p.215～217〉。

これらの外国における大規模な無作為比較試験成績から、シタラビン大量療法による①強力な初回寛解導入療法は、CR率には影響を及ぼさないが寛解の質に影響し、より深い寛解を得ることが可能であり、②強力な地固め療法は、低用量で長期にわたる維持療法より優れていると考えられた。

従って、治療早期に寛解を深め、確立することが治癒につながり、また、長期維持療法を必要としないことで患者のQOLも改善される。

なお、これらの試験におけるシタラビン大量療法の用法・用量を表トー53にまとめた。

表トー53　外国における大規模無作為比較試験で用いられたシタラビン大量療法の用法・用量

研究グループ〔国名〕	療法	シタラビン用法・用量	併用薬	施行コース	年齢	中枢神経系毒性により割付中止した投与群
ALSG〔豪〕	寛解導入	3g／m^2／12時間、3時間点滴 day1、3、5、7	ダウノルビシン エトポシド	1～3	15～60	－
SWOG〔米〕	寛解導入	2～3g／m^2／12時間、1時間点滴 day1～6	ダウノルビシン	1～2	15～64	3g／m^2群、 後に2g／m^2群
	地固め	2～3g／m^2／12時間、1時間点滴 day1～5	ダウノルビシン	1		3g／m^2群
ECOG〔米〕	地固め	3g／m^2／12時間、1時間点滴 day1～6	アムサクリン	1	15～65	－
CALGB〔米〕	地固め	3g／m^2／12時間、3時間点滴 day1、3、5	なし	4	16～86	＞60歳への3g／m^2群

SWOGでは中枢神経系毒性の発現率が高かったため、3g／m^2群への割付を途中中止し、更に寛解導入療法における2g／m^2群への割付も中止している。この原因としては、点滴時間が1時間と短かったために、中枢神経系毒性発現率の増大を招いた可能性が推測される。CALGBでは60歳を超える症例への3g／m^2群の割付を中止しているが、高齢者に中枢神経系毒性発現率が高いことを考慮したためと考えられる。

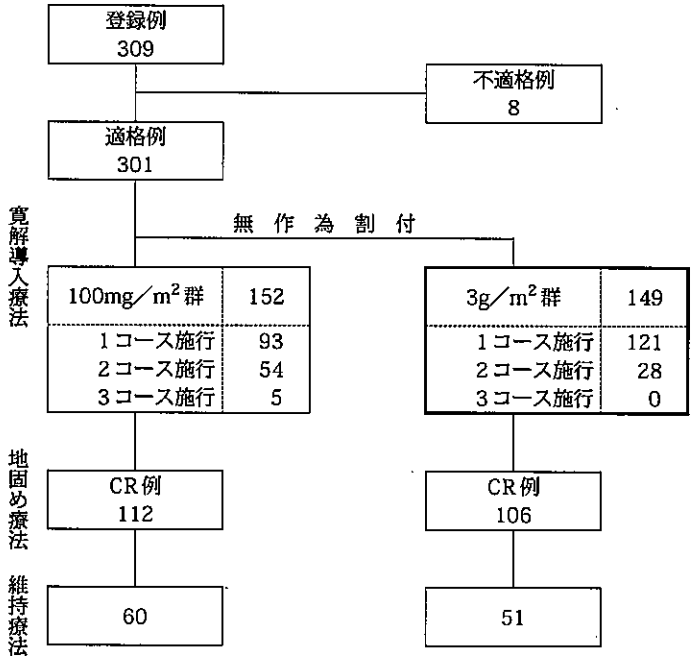
以上より、シタラビン大量療法は、再発・難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）だけでなく、AMLに対する初回寛解導入療法、地固め療法においても有用であり、かつ安全性においても十分許容できるものと考えられる。

①Australian Leukemia Study Group (ALSG) の報告

[試験概要]

研究グループ〔国名〕		Australian Leukemia Study Group (ALSG)〔豪〕	
研究期間		1987. 3～1994. 6	
対象		未治療AML (15～60歳)	
寛解導入療法		100mg／m^2群　シタラビン (100mg／m^2、持続点滴) day1～7 ダウノルビシン (50mg／m^2、i.v.) day1～3 エトポシド (75mg／m^2、i.v.) day1～7	1～3コース
		3g／m^2群　シタラビン (3g／m^2／12時間、3時間点滴) day1、3、5、7 ダウノルビシン (50mg／m^2、i.v.) day1～3 エトポシド (75mg／m^2、i.v.) day1～7	1～3コース
寛解後療法	地固め療法	シタラビン (100mg／m^2、持続点滴) day1～5 ダウノルビシン (50mg／m^2、i.v.) day1～2 エトポシド (75mg／m^2、i.v.) day1～5	2コース
	維持療法	シタラビン (50mg／m^2／12時間、s.c.) day1～5 6－チオグアニン (50mg／m^2／12時間、p.o.) day1～5	8週間毎2年間

[症例構成]



[結果]

CR率を各群毎に表ト－54に示す。

CR率は100mg／m^2群で74％、3g／m^2群で71％であり、両群間に差は認められなかった (p＝0.7) が、寛解導入療法1コースでCRを得た症例は、3g／m^2群 (60％) が100mg／m^2群 (48％) に比べて有意に多かった (p＝0.04)。

寛解導入療法中の血液毒性を表ト－55に示す。

3g／m²群の方が白血球、血小板の減少期間が有意に長かったが、好中球の減少期間は両群で差がなかった。感染症の発現頻度及び発熱日数、抗生物質投与日数は3g／m²群の方が有意に高かった。

また、寛解導入療法中、3g／m²群に中枢神経系毒性が有意に多かった（p＝0.04）が、WHOグレードで3、4の重度の毒性の増加はなかった（p＝0.4）。小脳毒性の発現頻度は両群間で同程度であった（p＝0.08、WHOグレードで3、4の重度の毒性についてはp＝0.23）。

表ト－54　寛解導入療法の成績

	100mg／m²群	3g／m²群	χ²検定又はFisher直接確率
CR率［95％信頼区間］	74％（112／152例）［66－81％］	71％（106／149例）［63－78％］	p＝0.7
1コースでのCR率	48％	60％	p＝0.04
有害事象により中止した症例	1％	9％	p＝0.003
寛解導入療法中の死亡	11％	18％	p＝0.09

表ト－55　寛解導入療法の血液毒性

	コース	100mg／m²群	3g／m²群	χ²検定又はWilcoxon順位和検定
白血球数≦1×10⁹／Lの期間（中央値）	1	15日	18日	p＜0.0001
	2	12日	18日	p＝0.015
好中球数≦0.5×10⁹／Lの期間（中央値）	1	20日	19日	p＝0.28
	2	16日	17.5日	p＝0.65
血小板数≦50×10⁹／Lの期間（中央値）	1	18日	21日	p＜0.0001
	2	13日	20.5日	p＝0.0018
血小板輸血回数	1	8回	9回	p＝0.044
	2	5回	7.5回	p＝0.021
感染症	1	63％	73％	p＝0.082
	2	63％	86％	p＝0.053
発熱日数	1	12日	14日	p＝0.029
	2	5日	10.5日	p＝0.007
抗生物質投与日数	1	20日	21日	p＝0.11
	2	14日	20.5日	p＝0.0013

また、各群毎の無再発生存率（RFS）、無病生存率（DFS）及びCR到達後の生存率を表ト－56、図ト－2～4に示す。

CRを得た症例のうち、3g／m²群で45％（48／106例）、100mg／m²群で71％（80／112例）が再発した。

無再発生存期間は3g／m²群の方が100mg／m²群より有意に長くなった（p＝0.0005、図ト－2）。無再発生存期間（中央値）は100mg／m²が12ヵ月、3g／m²群が45ヵ月であり、5年RFSは100mg／m²群が24％、3g／m²群が49％であった。

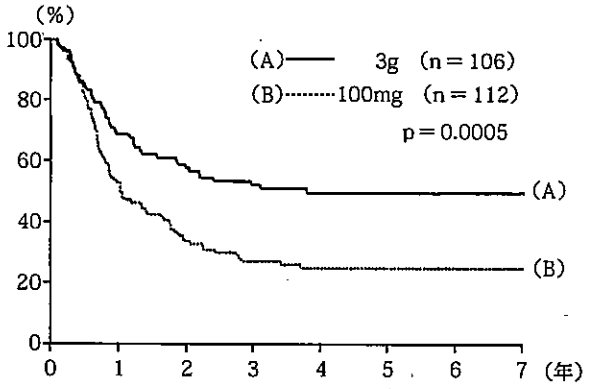
無病生存期間も3g／m²群で有意に延長した（p＝0.007、図ト－3）。無病生存期間（中央値）は100mg／m²群が12ヵ月、3g／m²群が22ヵ月であり、5年DFSは100mg／m²群が23％、3g／m²群が41％であった。

CR後の生存率に両群間に有意差は認められなかった（p＝0.08、図ト－4）。

表ト－56　無再発生存率（RFS）、無病生存率（DFS）及び生存率

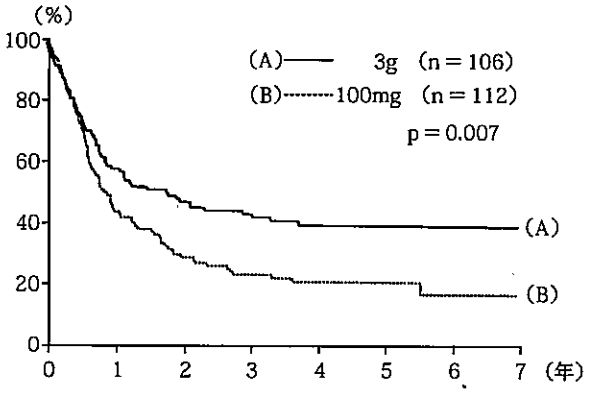
		100mg／m^2群	3g／m^2群
再発	再発率	71％（80／112例）	45％（48／106例）
	ハザード比[a]（100mg／m^2基準）［95％信頼区間］	－	0.53［0.37－0.76］
死亡	CR中の死亡率[b]	6％（ 7／112例）	13％（14／106例）
	解析時点の死亡率（CR中の死亡を含む）	68％（76／112例）	56％（59／106例）
	ハザード比[a]（100mg／m^2基準）［95％信頼区間］	－	0.74［0.52－1.04］
RFS	無再発生存期間（中央値）	12カ月	45カ月
	5年RFS	24±4％	49±5％
	log-rank検定	p＝0.0005	
DFS	無病生存期間（中央値）	12カ月	22カ月
	5年DFS	23±4％	41±5％
	log-rank検定	p＝0.007	
生存率	生存期間（中央値）	22カ月	38カ月
	5年生存率	31±5％	42±5％
	log-rank検定	p＝0.08	

a）比例ハザード
b）CR中の死亡原因：
100mg／m^2群；骨髄移植後の死亡3、出血1、呼吸不全1、低酸素脳障害1、心血管系虚脱・腎不全1
3g／m^2群；骨髄移植後の死亡6、出血2、感染症3、治療毒性1、肝不全1、敗血症・心不全・静脈閉塞性疾患・急性腎不全1

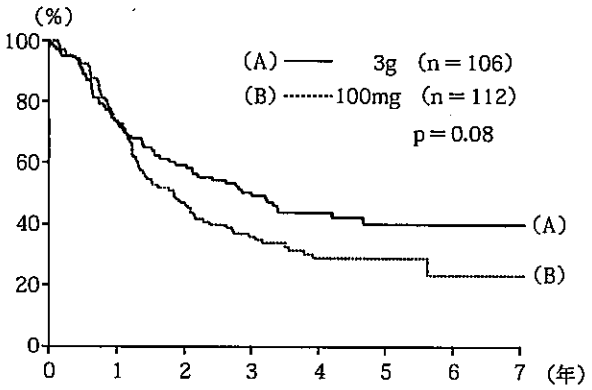


図ト－2　無再発生存率（RFS）

Kaplan-Meier法による推定
p値は両側（log-rank検定）
観察期間：4.5年（中央値）
無再発生存期間：CR到達～再発までの期間
CR中の死亡は死亡時で打ち切りとした。
寛解中の症例についてはCR到達～最終確認日又は試験終了日のいずれか早い方までの期間
無病生存期間：寛解持続期間のうち、CR中の死亡を無効とした。
生存期間：CR到達～死亡までの期間



図ト－3　無病生存率（DFS）



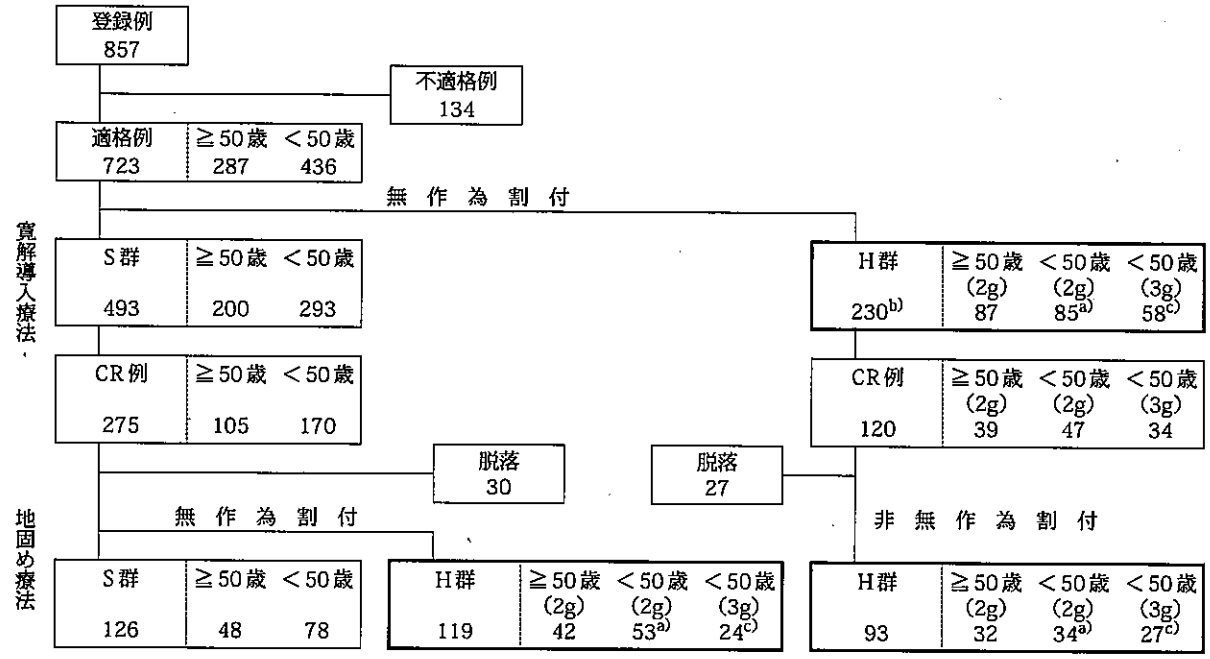
図ト－4　生存率

②Southwest Oncology Group（SWOG）の報告

[試験概要]

研究グループ〔国名〕		Southwest Oncology Group（SWOG）〔米〕	
症例登録期間		1986. 11～1991. 12	
対象		未治療AML（15～64歳）	
寛解導入療法		S群　シタラビン（200mg／m^2、持続点滴） day1～7 ダウノルビシン（45mg／m^2、i.v.） day5～7	1～2コース
		H群　50歳以上 シタラビン（2g／m^2／12時間、1時間点滴） day1～6 ダウノルビシン（45mg／m^2、i.v.） day7～9 50歳未満 シタラビン（3g／m^2／12時間、1時間点滴） day1～6 ダウノルビシン（45mg／m^2、i.v.） day7～9	1～2コース
寛解後療法	地固め療法	S群　シタラビン（200mg／m^2、持続点滴） day1～7 ダウノルビシン（45mg／m^2、i.v.） day6～7	2コース
		H群　50歳以上 シタラビン（2g／m^2／12時間、1時間点滴） day1～5 ダウノルビシン（30mg／m^2／、i.v.） day6～7 50歳未満 シタラビン（3g／m^2／12時間、1時間点滴） day1～5 ダウノルビシン（45mg／m^2／、i.v.） day6～7	1コース
	維持療法	なし	

[症例構成]



a）50歳未満のH群の用量は3g／m^2であったが、1988年12月より全ての年齢層において2g／m^2とした。
b）寛解導入療法へのH群の割付は1991年9月で中止。以後は全てS群に割付（25例）。
（いずれも中枢神経系毒性の発現率が高いため）
c）3g／m^2のH群については別途解析

[結果]

寛解導入療法及び地固め療法の治療成績を表ト－57に示す（H群（3g）については別途解析）。

寛解導入療法におけるCR率は、50歳未満の症例ではS群58％、H群55％、50歳以上の症例ではS群53％、H群45％であり、S群とH群に差は認められなかった（p＝0.96）。

総生存率においても、4年総生存率は50歳未満の症例ではS群22％、H群32％、50歳以上の症例ではS群11％、H群13％であり、S群とH群に差は認められなかった（p＝0.41、図ト－5）。

無再発生存率（RFS）において、4年RFSは50歳未満の症例ではS群21％、H群33％、50歳以上の症例ではS群9％、H群21％であり、H群に有意な延長が認められた（p＝0.049、図ト－6）。

表ト－57　寛解導入療法及び地固め療法の治療成績

		S群 ≧50歳	S群 ＜50歳	H群 ≧50歳（2g）	H群 ＜50歳（2g）	H群 ＜50歳（3g）
寛解導入療法	CR率[a)]	53％（105／200例）	58％（170／293例）	45％（39／87例）	55％（47／85例）	59％（34／58例）
	ロジスティック回帰	S群 vs H群 p＝0.96				
	1コースでのCR率	40％（198／493例）		41％（71／172例）		
	2コースでのCR率	48％（77／163例）		44％（15／34例）		
	1コース後の死亡率	11％（52／493例）		17％（30／172例）		
	4年総生存率 [95％信頼区間]	11％ [7－15]	22％ [17－26]	13％ [6－20]	32％ [22－42]	28％ [16－39]
	年齢層別比例ハザード	S群 vs H群 p＝0.41				
	4年RFS [95％信頼区間]	9％ [3－15]	21％ [15－27]	21％ [8－33]	33％ [19－47]	29％ [14－45]
	年齢層別比例ハザード	S群 vs H群 p＝0.049				

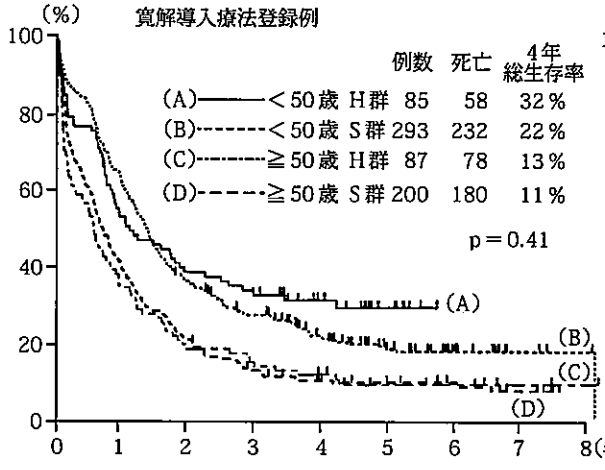
		S群 ≧50歳	H群 ≧50歳（2g）	S群 ＜50歳	H群 ＜50歳（2g）	H群 ＜50歳（3g）	H群 ≧50歳（2g）	H群 ＜50歳（2g）	H群 ＜50歳（3g）
地固め療法	例数	48	42	78	53	24	32	34	27
	4年生存率 [95％信頼区間]	14％ [4－24]	19％ [7－31]	34％ [23－45]	23％ [11－35]	28％ [9－46]	24％ [9－39]	52％ [34－69]	33％ [16－51]
	年齢層別比例ハザード	S／S群 vs S／H群 vs H／H群 p＝0.099 S／S群 vs S／H群 p＝0.77 S／S群＋S／H群 vs H／H群 p＝0.021							
	4年DFS [95％信頼区間]	4％ [0－10]	17％ [5－28]	24％ [15－34]	14％ [4－25]	20％ [4－36]	25％ [10－49]	34％ [18－50]	26％ [9－42]
	年齢層別比例ハザード	S／S群 vs S／H群 vs H／H群 p＝0.13 S／S群 vs S／H群 p＝0.46 S／S群＋S／H群 vs H／H群 p＝0.021							

p値は片側

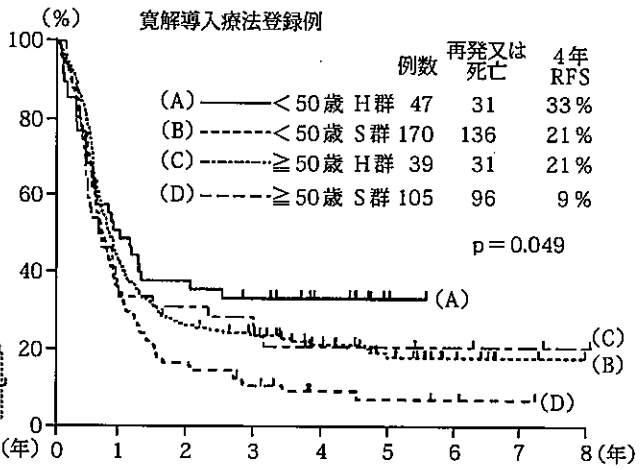
表ト－58　寛解導入療法による副作用

	S群 ≧50歳			S群 ＜50歳			H群 ≧50歳（2g）			H群 ＜50歳（2g）			ロジスティック回帰	H群 ＜50歳（3g）		
評価可能症例数	198			292			86			84				58		
グレード	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5		3	4	5
神経毒性	0	1	0	5	0	0	4	0	0	6	0	1	p＝0.004	9	0	0
感染症	1	8	18	2	9	9	2	2	14	1	1	9		0	3	5
グレード5の出血	－	－	3	－	－	6	－	－	1	－	－	2		－	－	0
グレード5の副作用	－	－	23	－	－	16	－	－	17	－	－	12	p＝0.0033	－	－	6

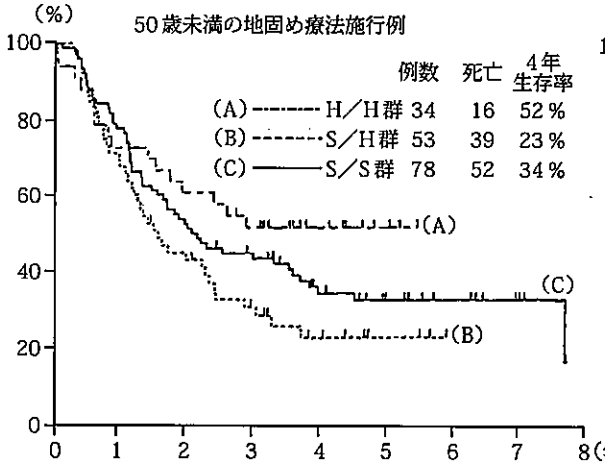
グレード5：死に至るもの、4：生命を脅かすもの、3：重度のもの
寛解導入療法1～2コースで発現した症例数を示す。

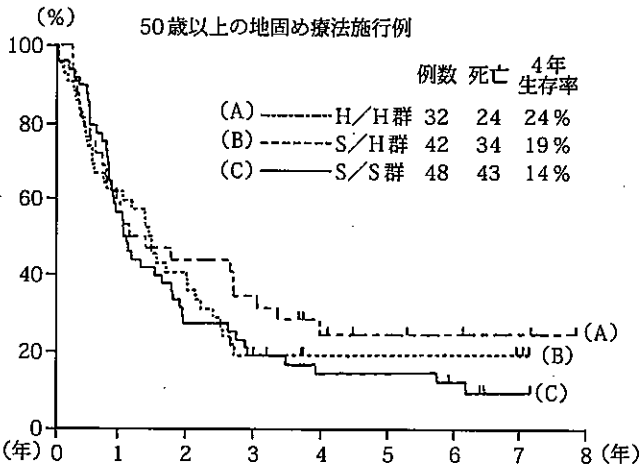


図ト－5　総生存率



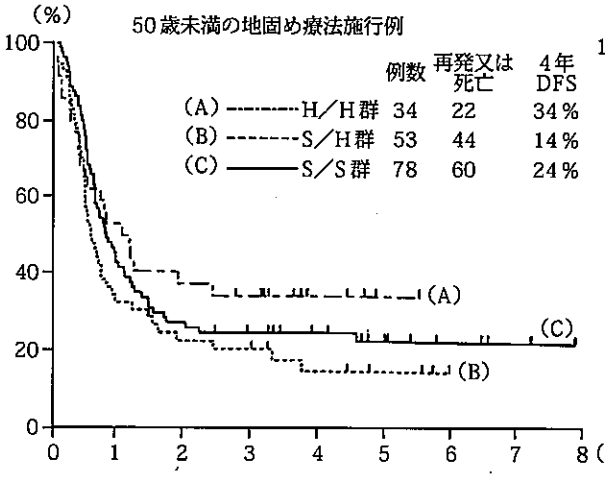
図ト－6　無再発生存率（RFS）

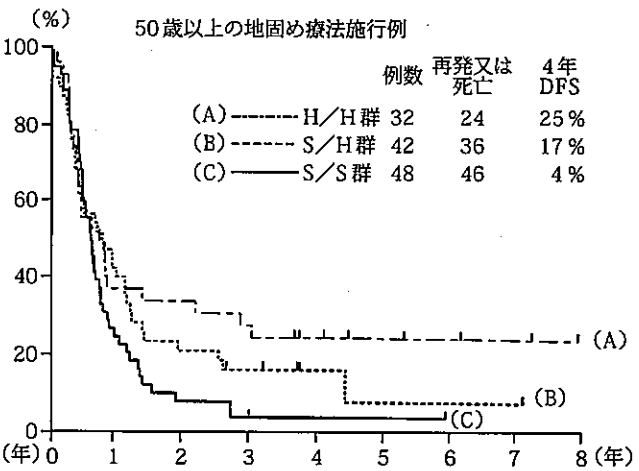




3群間でp＝0.099、S／S群 vs S／H群　p＝0.77、S／S群＋S／H群 vs H／H群　p＝0.021

図ト－7　生存率





3群間でp＝0.13、S／S群 vs S／H群　p＝0.46、S／S群＋S／H群 vs H／H群　p＝0.021

図ト－8　無病生存率（DFS）

H群は全て2g／m²投与群のみ
Kaplan-Meier法による推定、p値は片側（年齢層別比例ハザード）、観察期間：55ヵ月（中央値）
無再発生存期間：CR到達後～再発あるいは死亡までの期間
無病生存期間：地固め療法登録～再発あるいは死亡までの期間
生存期間：地固め療法登録～死亡までの期間、総生存期間：寛解導入療法登録～死亡までの期間

寛解導入療法S群・地固め療法S群（以下、S／S群）、寛解導入療法S群・地固め療法H群（2g）（以下、S／H群）、寛解導入療法H群・地固め療法H群（2g）（以下、H／Hの群）の3群間に生存率及び無病生存率（DFS）のいずれにおいても有意差は認められなかった（それぞれp＝0.099、図ト－7、p＝0.13、図ト－8）が、S／S群＋S／H群と、H／H群との間に、生存率、DFSにおいて有意差が認められた（両者共p＝0.021、図ト－7、8）。

寛解導入療法における副作用について表ト－58に示す。

感染症、中枢神経系の出血等によるグレード5の副作用の発現率は、50歳未満の症例でS群5％、H群14％、50歳以上の症例でS群12％、H群20％であり、H群が有意に高かった（p＝0.0033）。

神経毒性についても、グレード3以上で有意差が認められた（p＝0.004）。

地固め療法においては、グレード3以上の神経毒性の発現率において、S群、H群に差は認められなかった（p＝0.079）。

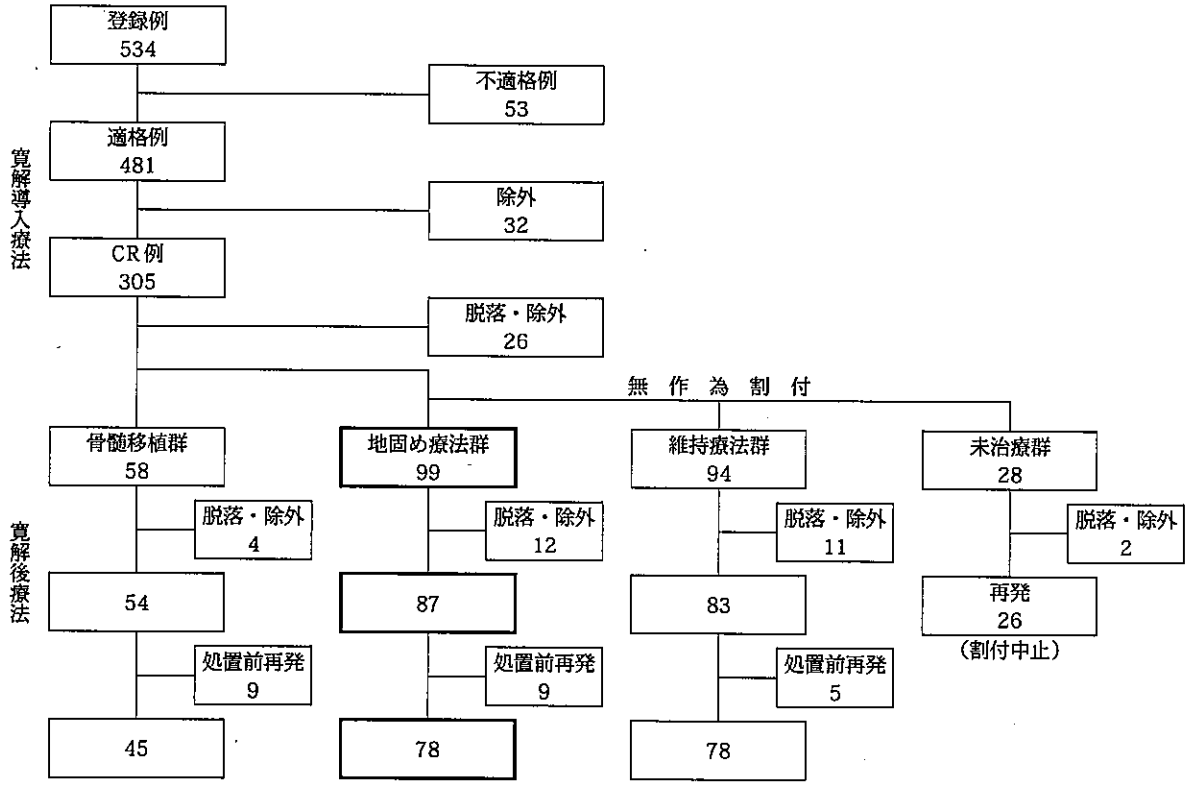
H群（3g）については、寛解導入療法において59％（34／58例）にCRが得られた（表ト－57）。寛解導入療法S群から地固め療法H群（3g）に割付けられた24例と合わせた51例の4年生存率は31％、4年DFSは23％であった。グレード5の副作用の発現率は10％（表ト－58）、グレード3以上の神経毒性の発現率は、寛解導入療法、地固め療法共に16％であった。

③Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の報告

[試験概要]

研究グループ〔国名〕		Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)〔米〕	
症例登録期間		1984. 4～1988. 1	
対象		未治療AML (15～65歳)	
寛解導入療法		シタラビン (200mg／m^2、持続点滴) day1～5 ダウノルビシン (60mg／m^2、i.v.) day1～3 6-チオグアニン (100mg／m^2／12時間、p.o.) day1～5	1～2コース
寛解後療法	骨髄移植群	同種骨髄移植 (＜41歳)	
	地固め療法群	シタラビン (3g／m^2／12時間、1時間点滴) day1～6 アムサクリン (100mg／m^2、i.v.) day7～9	1コース
	維持療法群	シタラビン (60mg／m^2、s.c.) day5 6-チオグアニン (40mg／m^2／12時間、p.o.) day1～4	毎週／2年間

[症例構成]



結果の解析は処置前再発に関わらず全例を対象とした。

[結果]

無イベント生存率（EFS）と生存率を寛解後療法毎に表ト－59に示す。

4年EFSは地固め療法群で27±10％であったのに対し、維持療法群では16±8％（p＝0.068）であり、60歳未満の症例では、28±11％に対して15±9％であった（p＝0.047）。

41歳未満で骨髄移植を受けた症例との比較では、4年EFSは骨髄移植群で42±13％、地固め療法群で30±17％、維持療法群で14±15％であり、4年生存率は骨髄移植群で42±14％、地固め療法群で43±18％、維持療法群で19±17％であった。骨髄移植群は維持療法群に比べ有意に優れたEFS及び生存率を示した（p＝0.013及びp＝0.047）が、骨髄移植群と地固め療法群との間にはEFS及び生存率のいずれにおいても有意差は認められなかった。また、地固め療法群は維持療法群に比べ4年生存率において有意に優れていた（p＝0.043）。

死亡率は維持療法群で0％、地固め療法群で21％、骨髄移植群で36％であった（表ト－60、61）。

表ト－59　無イベント生存率（EFS）及び生存率

		全症例		＜60歳		＜41歳		
		地固め療法群	維持療法群	地固め療法群	維持療法群	地固め療法群	維持療法群	骨髄移植群
症例数		87	83	71	66	29	21	54
EFS[a]	中央値（年）	0.7	0.7	0.8	0.6	1.1	0.6	1.0
	4年EFS（%）	27±10	16±8	28±11	15±9	30±17	14±15	42±13
	Gray-Tsiatis検定	p＝0.068[b]		p＝0.047		p＝0.149		
							p＝0.013	
生存率[a]	中央値（年）	1.7	1.5	1.8	1.5	3.1	1.5	2.5
	4年生存率（%）	33±11	22±10	37±12	27±11	43±18	19±17	42±14
	Gray-Tsiatis検定	p＝0.311[b]		p＝0.195		p＝0.043		
							p＝0.047	

a）Kaplan-Meier法による推定、観察期間：4年（中央値）、EFS：死亡又は再発をイベントとする。
b）層別化Gray-Tsiatis検定

表ト－60　重度（ECOG副作用判定基準）の副作用

	地固め療法群	維持療法群
評価可能症例数	78例	78例
消化器症状	4％	8％
肝障害	17％	8％
骨髄抑制（重度）	－	33％
骨髄抑制（重篤）	100％	14％
小脳毒性	12％	0％
感染症（重度～重篤）	22％	0％
出血	5％	0％
死亡	21％[a]	0％

a）60歳以上：57％（8／14例）、60歳未満：13％（8／64例）

表ト－61　骨髄移植群の合併症

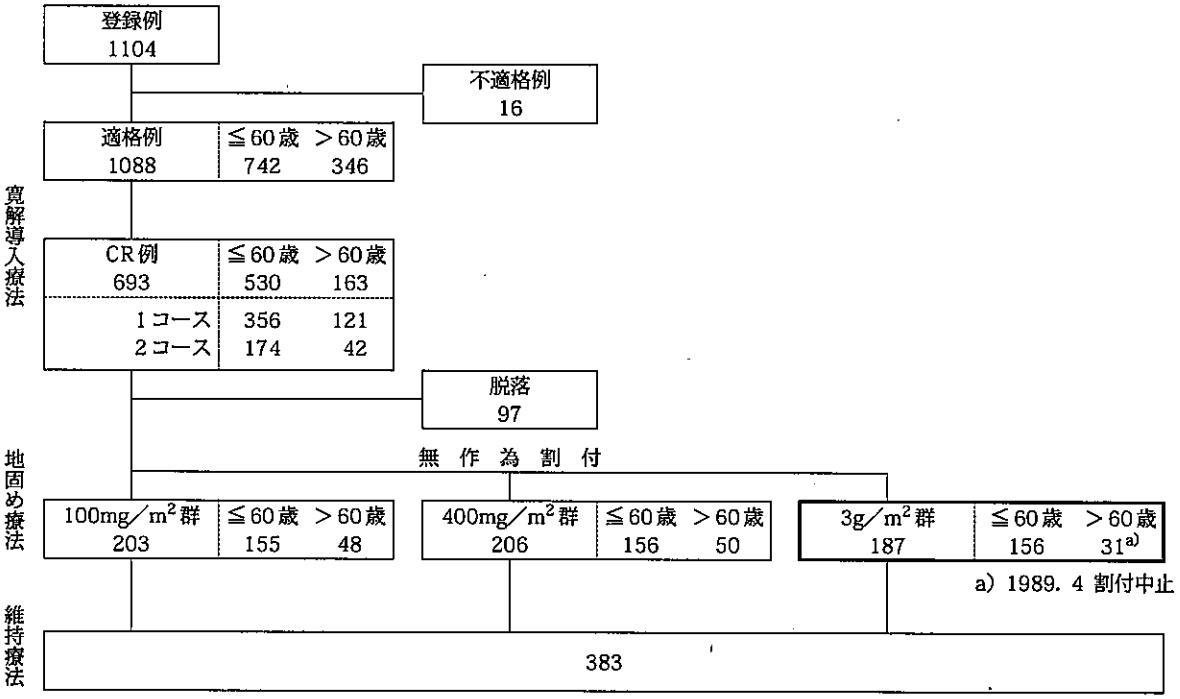
	骨髄移植群
評価可能症例数	45例
急性移植片対宿主病（GVHD）［中等度～重度］	37％
間質性肺炎	26％
肝機能不全	28％
感染症	76％
死亡	36％

④Cancer and Leukemia Group B（CALGB）の報告

[試験概要]

研究グループ〔国名〕		Cancer and Leukemia Group B（CALGB）〔米〕	
症例登録期間		1985. 10～1990. 10	
対象		未治療AML（16～86歳）	
寛解導入療法		シタラビン（200mg／m^2、持続点滴） day1～7 ダウノルビシン（45mg／m^2、＞60歳は30mg／m^2、i.v.） day1～3	1～2コース
寛解後療法	地固め療法	100mg／m^2群　シタラビン（100mg／m^2、持続点滴） day1～5	4コース
		400mg／m^2群　シタラビン（400mg／m^2、持続点滴） day1～5	4コース
		3g／m^2群　シタラビン（3g／m^2／12時間、3時間点滴） day1、3、5	4コース
	維持療法	シタラビン（100mg／m^2／12時間、s.c.） day1～5 ダウノルビシン（45mg／m^2、i.v.） day1	4コース

[症例構成]



[結果]

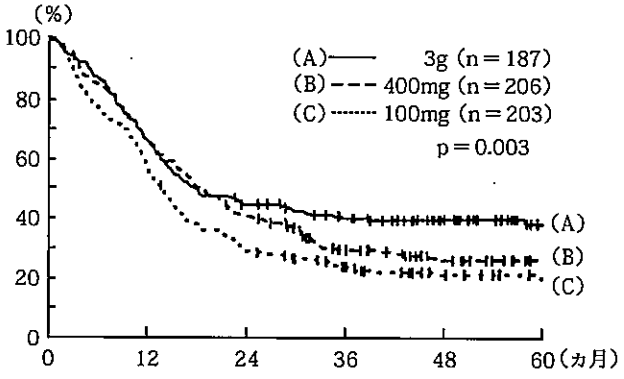
無病生存率（DFS）と生存率を地固め療法の各群毎に表ト－62、図ト－9～13に示す。

4年DFSは100mg／m^2群で21％、400mg／m^2群で25％、3g／m^2群で39％であり、3群間に有意差が認められた（p＝0.003、図ト－9）。経過観察の始めの3年間は100mg／m^2群と400mg／m^2群では再発は一定比率で発生し続けたが、3g／m^2群では2年後に頻度が低下した。また、60歳以下の症例では100mg／m^2群で24％、400mg／m^2群で29％、3g／m^2群で44％であり、3群間に有意差が認められた（p＝0.002、図ト－10）が、60歳を超える症例では3群共に16％以下であった（図ト－11）。

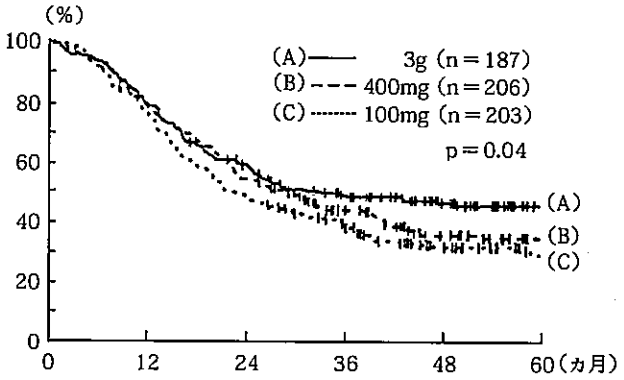
表ト－62　無病生存率（DFS）及び生存率

		全症例			≦60歳		
		100mg／m^2群	400mg／m^2群	3g／m^2群	100mg／m^2群	400mg／m^2群	3g／m^2群
例数		203	206	187	155	156	156
DFS	4年DFS（%）[95%信頼区間]	21 [15－26]	25 [32－46]	39 [32－46]	24 [17－31]	29 [21－36]	44 [36－51]
	層別log-rank検定	p＝0.003			p＝0.002		
	ハザード比[a)]（100mg／m^2群基準）[95%信頼区間]	－	0.75 [0.60－0.94]	0.67 [0.53－0.86]			
生存率	4年生存率（%）[95%信頼区間]	31 [24－37]	35 [27－42]	46 [38－53]	35 [27－43]	40 [32－49]	52 [44－60]
	層別log-rank検定	p＝0.04			p＝0.02		
	ハザード比[a)]（100mg／m^2群基準）[95%信頼区間]	－	0.78 [0.61－1.00]	0.74 [0.57－0.96]			

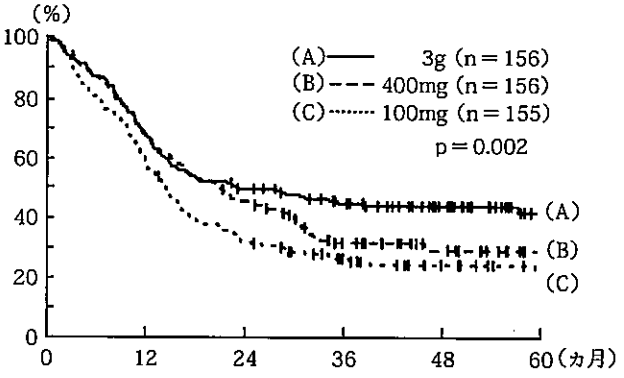
a）比例ハザード



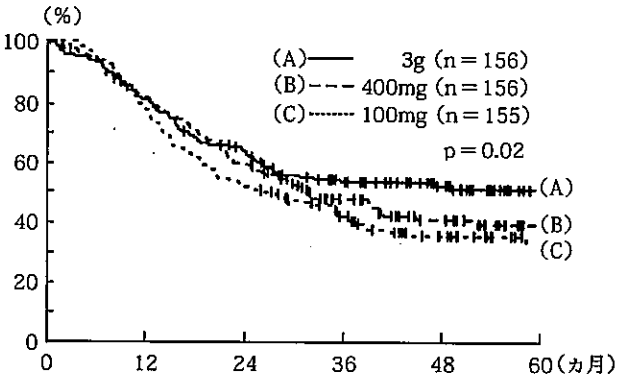
図ト－9　無病生存率（DFS）



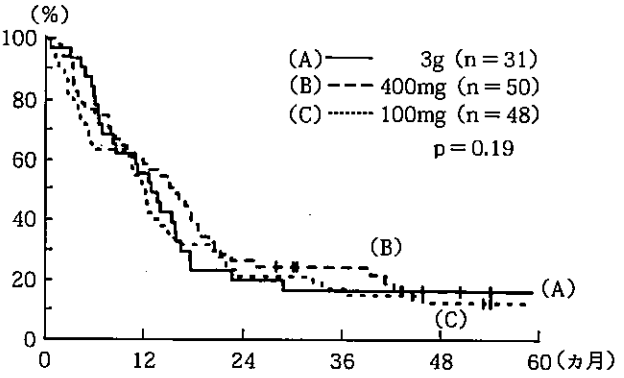
図ト－12　生存率



図ト－10　60歳以下の症例のDFS



図ト－13　60歳以下の症例の生存率



図ト－11　60歳を超える症例のDFS

Kaplan-Meier法による推定
p値は両側（log-rank検定）、3群間の差に関するものである。
観察期間：52カ月（中央値）
1：生存例を示す。
無作為化を行った症例のみを対象とした。
無病生存期間：無作為化～再発あるいは死亡までの期間
生 存 期 間：無作為化～死亡までの期間

生存率においても、4年生存率は100mg／m²群で31％、400mg／m²群で35％、3g／m²群で46％であり、3群間に有意差が認められた（p＝0.04、図ト－12）。また、60歳以下の症例においても100mg／m²群で35％、400mg／m²群で40％、3g／m²群で52％であり、3群間に有意差が認められた（p＝0.02、図ト－13）。

60歳以下の症例における3g／m²群の4年DFSは、初回寛解時に同種又は自家骨髄移植施行症例で検討されたものと比較して、年齢中央値が高いことを考慮すれば、ほぼ同様であると考えられる（表ト－63）。

表ト－63　寛解後療法におけるシタラビン大量療法と骨髄移植の比較

治療法	報告者	例数	年齢〔中央値〕（歳）	観察期間〔中央値〕（カ月）	4年DFS（％）
シタラビン（3g／m²）	今回の試験（60歳以下の症例）	156	40	52	44
同種骨髄移植	MSKCC[a]	31	29	72	45
	Fred Hutchinson Cancer Research Center	71	26	40	58
	IBMTR[b]	1343	27	49	52
自家骨髄移植	EBMT[c]	660	30	48	47

a) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
b) International Bone Marrow Transplant Registry
c) European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation

各コースの血液毒性について、発熱及び好中球減少のために入院を要したコース数と、血小板輸血を要したコース数を表ト－64に示した。また、重篤な中枢神経系毒性発現例とCR中の死亡例についても併せて示した。

表ト－64　血液毒性、中枢神経系毒性及びCR中の死亡

	100mg／m²群	400mg／m²群	3g／m²群
入院を要したコース（％）	16（114／724コース）	59（418／713コース）	71（389／546コース）
血小板輸血を要したコース（％）	28（200／724コース）	80（570／713コース）	86（469／546コース）
重篤な中枢神経系毒性発現例（％）	0（ 0／203例）	0（ 0／206例）	12（ 22／187例）
CR中の死亡（％）	1（ 2／203例）	6（ 12／206例）	5（ 9／187例）

血液毒性とシタラビン用量スケジュールの間には明確な関係がみられた。重篤な中枢神経系毒性は3g／m²群にのみ認められ、特に60歳を超える症例に多かった（10／31例）。その結果、1989年に3g／m²群への無作為化は60歳以下の症例に制限した。これらの中枢神経系毒性は約20％の症例では数日以内に消退し、約40％では次第に軽快したが、残りの40％には不可逆的な障害がみられた。CR中の死亡は主として感染症によるものであった。

3.2.2 ALL

成人ALLはAMLに比べて白血病細胞のheterogeneityが極めて強く、薬剤感受性が患者背景により大きく異なるため、標準的治療法は未だ確立されていない。一般的にはビンクリスチン、プレドニゾロン、アントラサイクリン系薬剤、L-アスパラギナーゼ、シクロフォスファミド等の組合せによる寛解導入療法（表ト－65 ①～④）が施行されており、40～90％程度のCR率が得られるものの、そのほとんどは早期に再発するため、長期無病生存率（DFS）は低く、再発後は特に薬剤耐性となるため、成人ALL自体が難治性疾患と考えられている。CR率に相反して治癒率は20％前後と低率であるため、より高率の長期生存を目指して治療法の改善が検討されている段階である。しかし、種々の治療プログラムが開発・経験されているにもかかわらず、十分な成績は得られていない。また、ALLの多剤併用化学療法における併用薬剤の組合せや併用量及び治療スケジュールは非常に複雑であり、治療成績の向上に治療全体のどの部分が寄与しているかを判別することは困難である。

現在、我国ではシタラビン中等量あるいは大量療法の適応はない。しかし、他に有用な薬剤が少ないため、適応外用量のシタラビンを含むレジメン（表ト－65 ⑤～⑦）として使用せざるを得ない状況である。

表ト－65　ALLの一般的治療法

	治療法		CR率	条件
初回寛解導入療法	①VP療法	ビンクリスチン、プレドニゾロン	40～60％	
	②DVP療法	ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン	70～90％	
再発・難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）	③L-AdVP療法	L-アスパラギナーゼ、アドリアマイシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン	約60％	
	④MVP療法	ミトキサントロン、ビンクリスチン、プレドニゾロン	－	
	⑤PAME療法	プレドニゾロン、シタラビン（1g／m^2）、ミトキサントロン、エトポシド	－	
	⑥シタラビン大量療法	シタラビン（2g／m^2）	0～58％	
骨髄移植前治療	⑦CA＋CY＋TBI法	シタラビン（2g／m^2）、シクロフォスファミド、全身放射線照射	－	50歳以下
	⑧BU＋CY法	ブスルファン、シクロフォスファミド	－	40歳以上、P.S.不良

ALLにおいて、急性白血病治療のフローチャート〈p.5、図イ－2参照〉中のどの段階でのシタラビン大量療法が有効であるかを検討する大規模な無作為比較試験は実施されていないが、外国で適切に管理されたグループ研究において、シタラビン大量療法を含む併用療法がALLの予後に及ぼす影響について検討され、高いCR率及びDFSが示されている。

今回、参考とした文献の概略を表ト－66に示した。それらによるとシタラビン大量療法は、

①寛解導入療法において

・寛解到達までの期間を従来の治療法に比べ有意に短縮した〈p.221〉。

早期にCRに導入することは良好な予後を得るために重要である。ほとんどの予後不良因子は患者背景因子であるが、CR到達までの期間は治療レジメンに依存する。シタラビン大量療法は従来の治療法と比べて長期生存が期待できる。

・再発・難治ALLの再寛解導入においても32例（65％）の骨髄移植適格例を得た。この32例中24例に実際に骨髄移植が施行され、16例が中央値7ヵ月で寛解を持続している。〈p.222〉。

骨髄移植の成功率は初回寛解患者において最も高く、再寛解患者では寛解期間も短く、安全性においても問題がある。予後不良であるハイリスク白血病については、従来の化学療法では治癒を期待す

ることはできない。治癒の可能性の高い治療法は現在のところ骨髄移植であるが、移植後の再発をできる限り防ぐため、前治療で体内に残存する白血病細胞を根絶することが重要である。シタラビン大量療法はハイリスク白血病の患者に対し、骨髄移植の機会を与えることができる治療法の一つとなり得ると考えられる。

②地固め療法において高率のDFSを得た〈p.222～223〉。

成人ALLは寛解に導入しても多くの患者で早期に再発する。再発を最小限にとどめ良好な予後を得るためにシタラビン大量療法が寄与していると考えられる。

③ハイリスクALLの予後の改善に寄与する。

・フィラデルフィア染色体（Ph）陽性ALLに対し、従来の治療法に比べCR率を有意に改善した〈p.224〉。

ALLの中でも、Ph陽性例は従来の治療法では反応性及び予後が不良でCR率が低く、寛解期間及び生存率も短い。このような難治例に対してもシタラビン大量療法は良好なCR率を示す。

・中枢神経系白血病（central nervous system leukemia；CNS-L）の予防及び治療に有効である〈p.224～225〉。

成人ALLにおいてCNS-Lは初診時に併発している頻度は10％以下であるが、適切な予防治療を施行していない場合は20～60％の症例で経過中に発症するとされており、AMLにおける発症頻度（0.5～11％）と比べると極めて高い[1]。シタラビン2～3g／m^2の投与により、脳脊髄液中シタラビン濃度は血漿中濃度の12～14％となり、最小有効濃度を超えることから〈p.132～133〉、シタラビン大量療法は白血病の全身コントロールに加えてCNS-Lの予防及び治療に有効であるとされている。

・予後不良因子を有する症例の予後の改善に寄与する〈p.225～226〉。

成人ALLはPh陽性、CNS-Lに加え、いくつかの予後不良因子によってハイリスク（予後不良）群とスタンダードリスク（予後良好）群に分けられる。Hoelzerら[2]は、一般的な治療法での5年寛解持続率はスタンダードリスク群で62％、ハイリスク群で28％であると報告している。このハイリスク群の予後の改善が成人ALL全体の予後の改善に大きく寄与すると思われる。シタラビン大量療法はこのようなハイリスクALLに対しても高いCR率及びDFSを示している。

以上より、シタラビン大量療法は難治性ALLに対し、従来の治療法に比べ高い反応性を示すことより、長期生存、治癒にむけた治療の可能性を広げることができると考えられる。

ALLの治療は発展段階の途上にあり、今後、年齢、phenotype、Ph陽性等で層別化され、それぞれに適した治療法が整備されていくものと思われる。

以下に各文献の詳細を示した。

表ト－66　ALLに対するシタラビン大量療法による予後の改善

<table>
<tr><th></th><th>研究グループ
報告年</th><th>対象</th><th>シタラビン
投与量</th><th>結果概略</th><th>文献
No.</th></tr>
<tr><td rowspan="2">寛解導入療法</td><td>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)〔米〕
1996</td><td>未治療ALL　35例
リンパ腫　2例
（18～76歳）</td><td>3g／m²／日
(3時間点滴)
day1～5</td><td><table><tr><th></th><th>シタラビン大量療法</th><th>従来のレジメン</th><th>χ²検定</th></tr><tr><td>CR率</td><td>84％</td><td>67％</td><td>p＝0.056</td></tr><tr><td>CR到達期間（中央値）</td><td>34日</td><td>54日</td><td>p＝0.003</td></tr><tr><td>5週以内にCR到達</td><td>71％</td><td>29％</td><td>p＜0.001</td></tr><tr><td>寛解持続期間（中央値）</td><td>17ヵ月</td><td>－</td><td></td></tr><tr><td>生存期間（中央値）</td><td>20ヵ月</td><td>15ヵ月</td><td>N.S.</td></tr></table></td><td>①</td></tr>
<tr><td>The University "La Sapienza"〔伊〕
1997</td><td>再発・難治ALL
小児（0.1～15歳）　44例
成人（15.5～44歳）　26例</td><td>3g／m²／日
(3時間点滴)
day1～5</td><td><table><tr><td>CR率</td><td>78％（小児84％、成人69％）</td></tr><tr><td>CR例の骨髄移植施行</td><td>65％</td></tr></table></td><td>②</td></tr>
<tr><td rowspan="2">地固め療法</td><td>Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne Adupo (GIMEMA)〔伊〕
1998</td><td>未治療ALL　60例
（14～71歳）</td><td>2g／m²
／12時間
(2時間点滴)
day1～2</td><td><table><tr><td>DFS（中央値）</td><td>34ヵ月</td></tr><tr><td>6年EFS</td><td>55％</td></tr></table></td><td>③</td></tr>
<tr><td>Leiden University Medical Center〔蘭〕
1995</td><td>未治療ALL　26例
非ホジキンリンパ腫　6例
（17～65歳）</td><td>3g／m²
／12時間
(2時間点滴)
day1～4</td><td><table><tr><td>寛解持続期間（中央値）</td><td>24ヵ月</td></tr><tr><td>5年DFS</td><td>45％</td></tr></table></td><td>④</td></tr>
<tr><td rowspan="4">ハイリスクALL</td><td rowspan="2">Ph陽性</td><td>MD Anderson Cancer Center (MDACC)〔米〕
1994</td><td>Ph陽性
再発ALL　37例</td><td>1～3g／m²
／12時間
(2時間点滴)
day1～2or3</td><td><table><tr><th></th><th>シタラビン大量療法</th><th>従来のレジメン</th><th>t'検定又はFisher</th></tr><tr><td>CR率</td><td>42％</td><td>12％</td><td>p＜0.01</td></tr></table></td><td>⑤</td></tr>
<tr><td>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)〔米〕
1996</td><td>Ph陽性
未治療ALL又はリンパ腫　4例</td><td>3g／m²／日
(3時間点滴)
day1～5</td><td><table><tr><th></th><th>シタラビン大量療法</th><th>従来のレジメン</th></tr><tr><td>CR率</td><td>100％</td><td>45％</td></tr></table></td><td>①</td></tr>
<tr><td>CNS－L</td><td>The Chair of Hematology University, Pavia〔伊〕
1993</td><td>中枢神経系白血病（CNS-L）46例
（13～61歳）</td><td>3g／m²
／12時間
(3時間点滴)
day1～3</td><td><table><tr><td>CR率</td><td>63％</td></tr><tr><td>寛解持続期間（中央値）</td><td>7ヵ月</td></tr></table></td><td>⑥</td></tr>
<tr><td rowspan="2">その他の予後不良因子</td><td>London＋Bergamo＋Vicenza (L＋B＋V)〔英、伊〕
1990</td><td>予後不良因子を有する未治療ALL
（15～58歳）　42例
芽球数　＞10×10⁹／L
免疫学的分類　Null又はT-、B-ALL</td><td>2g／m²
／12時間
(3時間点滴)
day1～6</td><td>シタラビンあり＞シタラビンなし
（p＝0.006、log rank検定）</td><td>⑦</td></tr>
<tr><td>German Multicentre trials in adult ALL (GMALL)〔独〕
1992</td><td>予後不良因子を有する未治療ALL
（15～65歳）　81例
CR到達までの期間　＞4週間
年齢　35～65歳
白血球数　＞30000／μL
免疫学的分類　Null又はB-ALL</td><td>3g／m²
／12時間
(3時間点滴)
day1～4</td><td><table><tr><th></th><th>シタラビンあり</th><th>シタラビンなし</th></tr><tr><td>4年寛解持続率</td><td>43％</td><td>23％</td></tr></table></td><td>⑧</td></tr>
</table>

①Weiss, M., et al.：J. Clin. Oncol., **14**：2480－2485, 1996.
②Testi, A. M., et al：Haematologica, **82**：664－667, 1997.
③Todeschini, G., et al.：Leukemia, **12**：144－149, 1998.
④Willemze, R., et al：Ann Hematol, **70**：71－74, 1995.
⑤Preti, H. A., et al：The American Journal of Medicine, **97**：60－65, 1994.
⑥Morra, E., et al.：Cancer, **72**：439－445, 1993.
⑦Rohatiner, A. Z. S., et al.：Br. J. Cancer, **62**：454－458, 1990.
⑧Hoelzer, D., et al.：Leukemia, **6**：175－177, 1992.

①寛解導入療法

寛解到達期間の短縮

良好な予後を確立するためには寛解導入療法において早期にCRに導入することが第一条件である。

アメリカのMemorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）他の研究では、シタラビン大量療法とミトキサントロン及びG-CSFの併用による寛解導入療法で、同研究グループによる従来の治療レジメン（ビンクリスチン、プレドニゾロン、アドリアマイシン、シクロフォスファミド）の成績と比べて、CR到達までの期間を54日から34日に有意に短縮し、生存期間を統計学的有意差は認められないものの15ヵ月から20ヵ月に延長した。また、Ph陽性症例についても、例数は少ないが全例にCRが得られた。

<table>
<tr><td>報告者〔国名〕</td><td colspan="2">Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）他〔米〕
（Weiss, M., et al.：J. Clin. Oncol. 14：2480－2485, 1996.）</td></tr>
<tr><td>研究期間</td><td colspan="2">1991. 10～1994. 9</td></tr>
<tr><td>対象</td><td colspan="2">未治療ALL 35例、リンパ腫 2例（18～76歳）</td></tr>
<tr><td>寛解導入療法</td><td>シタラビン（3g／m^2／日、3時間点滴） day1～5
ミトキサントロン（80mg／m^2（＞65歳は40g／m^2）、i.v.） day3
G-CSF（200 μg／m^2、4時間点滴） day7～（好中球数＞5000になるまで）
メトトレキサート（6～15mg／m^2、髄注） day1～4</td><td>1コース</td></tr>
<tr><td rowspan="2">地固め療法</td><td>プレドニゾロン（60mg／m^2） day1～30、その後漸減
ビンクリスチン（2mg／m^2、i.v.） day1、11、21、31、41
メトトレキサート（80～170mg／m^2） day10、20、30、40
L-アスパラギナーゼ（10000IU／m^2、i.v.） day1、11、21、31、41
メトトレキサート（6～15mg／m^2、髄注） day10、20、30、40</td><td>1コース</td></tr>
<tr><td>ビンクリスチン（200mg／m^2、1時間点滴） day1～3
シタラビン（25mg／m^2、i.v.） day1
シタラビン（200mg／m^2、持続点滴） day1～4
G-CSF（200mg／m^2） day6～（顆粒球＞5000になるまで）
メトトレキサート（6～15mg／m^2、髄注） day2、4</td><td>1コース</td></tr>
<tr><td>維持療法</td><td>ビンクリスチン、プレドニゾロン、アドリアマイシン、メトトレキサート、
6-メルカプトプリン、ダクチノマイシン、シクロフォスファミド、カルムスチン</td><td>2年間</td></tr>
<tr><td>結果</td><td colspan="2">〔効果〕
同グループにて1985～1989年に実施した試験*成績との比較
＊寛解導入療法：ビンクリスチン、プレドニゾロン、アドリアマイシン、シクロフォスファミド
地固め療法：シタラビン、ダウノマイシン、メトトレキサート、L-アスパラギナーゼ、シクロフォスファミド、
維持療法：2年間

<table>
<tr><th></th><th>今回の試験</th><th>過去の試験</th><th>χ^2検定</th></tr>
<tr><td>CR率</td><td>84％（31／37例）</td><td>67％</td><td>p＝0.056</td></tr>
<tr><td>寛解導入療法中の死亡</td><td>8％（ 3／37例）</td><td>8％</td><td></td></tr>
<tr><td>治療抵抗性による無効</td><td>8％（ 3／37例）</td><td>25％</td><td>p＝0.028</td></tr>
<tr><td>CR到達までの期間（中央値）</td><td>34日（23～68日）</td><td>54日</td><td>p＝0.003</td></tr>
<tr><td>5週以内にCR到達</td><td>71％</td><td>29％</td><td>p＜0.001</td></tr>
<tr><td>寛解持続期間（中央値）</td><td>17ヵ月</td><td>－</td><td></td></tr>
<tr><td>生存期間（中央値）</td><td>20ヵ月</td><td>15ヵ月</td><td>N.S.</td></tr>
<tr><td>Ph陽性症例におけるCR</td><td>100％（4／4例）</td><td>45％</td><td></td></tr>
</table>
N.S.：有意差なし

〔副作用〕
発熱 100％（37／37例）
真菌症 11％（ 4／37例）
肝障害（グレード4） 5％（ 2／37例）</td></tr>
</table>

骨髄移植（BMT）

現在、ALLの最良の治療法の一つとしてBMTが施行されているが、適合ドナーの存在、年齢、合併症等の条件が厳しく、全ての患者に適応されることは不可能である。

それらの条件を満たした患者にBMTを施行するためには、体内に残存する白血病細胞の根絶と移植骨髄生着のため免疫系を完全に破壊し拒絶を防止することが必要であり、超大量化学療法と放射線照射の組合せが繁用されている。BMTの成功率は初回寛解患者において最も高く、再寛解患者では寛解期間も短く、安全性面でも問題がある。

Testiらは再発・難治性ALLに対し、シタラビン大量療法とイダルビシンの併用でCR例の65％（32例）がBMT適格となり、従来の40～50％に比べ評価し得る結果であったと報告している。この32例中24例に実際に骨髄移植が施行され、16例が中央値7ヵ月で寛解を持続している。

<table>
<tr><td>報告者〔国名〕</td><td>The University "La Sapienza"〔伊〕
(Testi, A. M., et al：Haematologica, 82：664－667, 1997.)</td></tr>
<tr><td>研究期間</td><td>1995.1～1997.4</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>再発・難治ALL（小児4.1歳（0.1～15歳）44例、成人20歳（15.5～44歳）26例）
（B-ALL 43例（うちフィラデルフィア（Ph）陽性5例）、T-ALL 19例、hybrid 8例）</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同試験</td></tr>
<tr><td>寛解導入療法</td><td>MSKCC ALL-3プロトコール
シタラビン（3g／m^2／日、3時間点滴）day1～5
イダルビシン（40mg／m^2／日、45分点滴）day3
メトトレキサート（髄注） day1、4
G-CSF（5mg／kg／日、s.c.）day7～（顆粒球＞0.5×10^9／Lまで）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>[効果]
<table>
<tr><td></td><td>計</td><td>小児</td><td>成人</td></tr>
<tr><td>CR率</td><td>78％（55／70例）</td><td>84％（37／44例）</td><td>69％（18／26例）</td></tr>
</table>
CR55例中、49例の追跡調査結果。
3例がCR中に感染症で死亡、2例が強化療法に関連して死亡、12例が再発（中央値4ヵ月）。
32例（65％）が骨髄移植適格患者と判定、ドナー待機中の8例を除く、24例に施行。そのうち、16例がCR状態で生存（中央値7ヵ月）、1例は移植に関連して死亡、7例は移植後再発（中央値6ヵ月）。
[副作用]
WHOグレード3以上（うちグレード4）
口腔粘膜炎 7（2）例　下痢 9（3）例　肝障害 5（2）例
心障害 1（0）例　中枢神経系毒性 1（0）例　腎障害 3（0）例
死亡（感染症による）4例</td></tr>
</table>

②地固め療法

成人ALLは寛解に導入しても多くの患者で早期に再発するため、良好な予後を得るためには、再発を最小限にとどめることが重要である。

イタリアのGruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne Adupo（GIMEMA）では、シタラビン大量療法とエトポシドの併用による地固め療法で、34ヵ月のDFS（中央値）、55％の6年無イベント生存率（EFS）を得た。

また、オランダのLeiden University Medical Centerの研究では、シタラビン大量療法とビンクリスチン、アムサクリン等の併用による地固め療法で、24ヵ月の寛解持続期間（中央値）、45％の5年DFSを得た。

報告者〔国名〕	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne Adupo（GIMEMA）〔伊〕 （Todeschini, G., et al.：Leukemia, 12：144－149, 1998.）
研究期間	1989～1996
対象	未治療 ALL（14～71歳）
寛解導入療法	ビンクリスチン（1.4mg／m^2（最大2g／m^2））5回 ダウノルビシン（30mg／m^2）9回 プレドニゾロン（60mg／m^2）day1～60　　1コース L-アスパラギナーゼ（6000IU／m^2）週3回（合計10回） メトトレキサート（15mg／m^2、髄注）
地固め療法	シタラビン（2g／m^2／12時間、2時間点滴）day1～2 エトポシド（150mg／m^2、1時間点滴）day1～3　　2コース ＞50歳は1コース ＞60歳は施行せず
中枢神経系白血病予防	メトトレキサート（15mg／m^2、髄注）週2回（合計5回） 頭部放射線照射 6-メルカプトプリン（必要に応じて）
維持療法	ビンクリスチン、ダウノルビシン、プレドニゾロン メトトレキサート（15mg／m^2、髄注）、6-メルカプトプリン（必要に応じて）　　3年間 ビンクリスチン、シクロフォスファミド、プレドニゾロン
結果	[効果] CR率：93％（56／60例） DFS（中央値）：34ヵ月 6年 EFS：55％ [副作用] 早期死亡　8％（5／60例） 感染症　32％（19／60例） ビンクリスチン関連末梢神経障害　10％（6／60例） 麻痺性イレウス　15％（9／60例）

報告者〔国名〕	Leiden University Medical Center〔蘭〕 （Willemze, R., et al：Ann Hematol, **70**：71－74, 1995.）
研究期間	1986～1990
対象	未治療 ALL 26例（うちフィラデルフィア（Ph）陽性3例）、未治療非ホジキンリンパ腫 6例 平均31歳（17歳～65歳）
寛解導入療法	VP16-213（120mg／m^2、i.v.）day1、7 シタラビン（1g／m^2／12時間、2時間点滴）day1～6 アムサクリン（115mg／m^2、i.v.）day1、7 プレドニゾン（60mg／m^2、i.v.）day1～7 メトトレキサート（15mg、髄注）day1
地固め療法	ビンクリスチン（2mg、i.v.）day1、5 シタラビン（3g／m^2／12時間、2時間点滴）day1～4 アムサクリン（115mg／m^2、i.v.）day1、5 プレドニゾン（60mg／m^2、i.v.）day1～5 メトトレキサート（15mg、髄注）day1
頭部放射線	24Gy　　10例は骨髄移植施行
維持療法	なし
結果	[効果] CR率：72％（23／32例） 寛解持続期間（中央値）：24ヵ月 5年 DFS：45％ 5年生存率：35％ [副作用] 死亡：5例 地固め療法後、死亡：1例 （肺又は消化管の粘膜損傷を伴う感染症による）

③ハイリスクALL

フィラデルフィア染色体（Ph）陽性

ALLの中でも特にPh陽性患者は、従来の治療法では反応性及び予後が不良でCR率が低く、寛解期間及び生存率も短い。シタラビン大量療法は、従来の治療法に比べPh陽性患者のCR率を有意に改善しているという報告がある。

アメリカのMD Anderson Cancer Center（MDACC）の研究ではPh陽性患者の再発例に対する再寛解導入療法において、シタラビン大量療法とミトキサントロンの併用で42％のCR率を得た。この成績はビンクリスチン、アドリアマイシン等の併用療法又はメトトレキサート、アスパラギナーゼの併用療法における成績（それぞれ12％）と比べて有意に高かった。

また、前述のMSKCCの研究においても、Ph陽性患者の初回寛解導入療法において、シタラビン大量療法とミトキサントロン及びG-CSFの併用で、例数は4例と少ないが全例にCRを得ている〈p.221〉。

報告者〔国名〕	MD Anderson Cancer Center（MDACC）〔米〕 （Preti, H. A., et al：The American Journal of Medicine, 97：60－65, 1994.）	
研究期間	1980～1993	
対象	再発ALL（フィラデルフィア（Ph）陽性）37例	
寛解導入療法	VAD群	ビンクリスチン、アドリアマイシン、デキサメタゾン
	MTX-Asp群	メトトレキサート、アスパラギナーゼ
	シタラビン群	シタラビン（1～3g／m^2／12時間、2時間点滴） 4～6回 ミトキサントロン（又はフルダラビン）
	その他群	・エトポシド、カルボプラチン ・アムサクリン ・トポテカン、等
	骨髄移植群	

結果

〔効果〕 CR率

	1回目	2回目	3回目	計	χ^2検定又はFisher直接確率
VAD群	20％（2／10）	0％（0／5）	0％（0／2）	12％（2／17）	$p<0.01$
MTX-Asp群	20％（2／10）	0％（0／4）	0％（0／3）	12％（2／17）	
シタラビン群	45％（5／11）	50％（6／12）	25％（2／8）	42％（13／31）	
その他群	0％（0／5）	0％（0／6）	0％（0／11）	0％（0／22）	
骨髄移植群	0％（0／1）	0％（0／3）	－	0％（0／4）	

中枢神経系白血病（central nervous system leukemia；CNS-L）

成人ALLにおいてCNS-Lは初診時に併発している頻度は10％以下であるが、適切な予防治療を施行していない場合は20～60％の症例で経過中に発症するとされており、AMLにおける発症頻度（0.5～11％）と比べると極めて高い[1]。標準的な治療（予防）法としては、メトトレキサート髄注又はシタラビン髄注（適応外）、頭部放射線照射の併用が一般的に行われている。シタラビン2～3g／m^2の投与により、脳脊髄液中シタラビン濃度は血漿中濃度の12～14％となり、最小有効濃度を超えることから〈p.132～133〉、シタラビン大量療法は白血病の全身コントロールに加えてCNS-Lの予防及び治療に有効であるとされている。

Morraらは、CNS-Lに対し寛解導入、地固め療法において、シタラビン大量療法により、63％のCR

率と7ヵ月の寛解持続期間（中央値）を得たことを示しており、本療法を治療レジメンに組み入れることにより、CNS-Lの発症頻度を低下させ得ると考えられる。

報告者〔国名〕	The Chair of Hematology University, Pavia〔伊〕 (Morra, E., et al.: Cancer, 72: 439--445, 1993.)
研究期間	1983～1991
対象	中枢神経系白血病（CNS-L）（13～61歳）
寛解導入療法	シタラビン（3g/m^2/12時間、3時間点滴） day1～3 or 4、day21～22　1コース
地固め療法	シタラビン（3g/m^2/12時間、3時間点滴） day1～2　毎月
結果	[効果] CR率：63％（29/46例）a) 寛解持続期間（中央値）：7ヵ月 a) ALL（17/25例）、AML（4/5例）、慢性骨髄性白血病の急性転化（1/1例）、非ホジキンリンパ腫（7/15例） [副作用] 傾眠（軽度）：2例 脱毛：46例 下痢：5例 発熱：5例 発疹：3例 結膜炎：4例 一過性トランスアミナーゼ上昇：6例

その他の予後不良因子

成人ALLは前述のPh陽性、CNS-Lに加え、いくつかの予後不良因子によってハイリスク（予後不良）群とスタンダードリスク（予後良好）群に分けられる。Hoelzerら[2]は、予後不良因子を①白血球数（＞30000/μL）、②年齢（＞35歳）、③免疫学的分類（Null-ALL）、④CR到達までの期間（＞4週間）として、予後不良因子を1個以上有するハイリスク群と予後不良因子を持たないスタンダードリスク群に分類しており、一般的な治療法での5年寛解持続率はスタンダードリスク群で62％、ハイリスク群で28％であると報告している。このハイリスク群の予後の改善が成人ALL全体の予後の改善に大きく寄与すると思われる。シタラビン大量療法はこのようなハイリスクALLに対しても高いCR率及びDFSを示している。

イギリスのSt. Bartholomew's Hospital及びイタリアのOspedale Riuniti、Ospedale San Bartolo（L＋B＋V）、ドイツのGerman Multicentre trials in adult ALL（GMALL）では、シタラビン大量療法を含む寛解後療法により、ハイリスクALLの転帰が改善される傾向にあることが示されている。

また、ほとんどの予後不良因子は患者背景因子であるが、CR到達までの期間は治療レジメンに依存する。前述のMSKCCの研究で、シタラビン大量療法は従来の治療法と比べて、CR到達までの期間を有意に短縮している。

報告者〔国名〕		London(St. Bartholomew's Hospital)＋Bergamo(Ospedale Riuniti)＋Vicenza(Ospedale San Bartolo)(L＋B＋V)〔英、伊〕 (Rohatiner, A. Z. S., et al.：Br. J. Cancer, **62**：454－458, 1990.)
研究期間		1972 ～1987
対象		未治療ALL（15～58歳）
寛解導入・地固め療法	OPAL群	ビンクリスチン（1.4mg） day1 アドリアマイシン（30mg） day1 L-アスパラギナーゼ（10000IU／m^2） day1～14（1コース目のみ） 4コース プレドニゾロン（40mg） CR到達まで シタラビン（髄注）、メトトレキサート（髄注）、頭部放射線照射
	HEAV'D群	ビンクリスチン（1.4mg） day1 アドリアマイシン（30mg） day1（1～2コース目）、 （25mg） day1～3（3～4コース目） （40mg） day1、（30mg） day2～3（5～6コース目） シクロフォスファミド（500mg） day1（3～4コース目） （750mg） day1（5～6コース目） 6コース L-アスパラギナーゼ（10000IU／m^2） day1～14（1コース目のみ） プレドニゾロン（40mg） CR到達まで シタラビン（髄注）、メトトレキサート（髄注）、頭部放射線照射
	OPAL-HDAraC群	OPAL群の2コース目と3コース目の間に シタラビン（2g／m^2／12時間、3時間点滴） day1～6 計5コース ただし、頭部放射線照射は実施せず
維持療法		6-メルカプトプリン（p.o.）、メトトレキサート、シクロフォスファミド 3年間
結果		＊予後不良因子 ハイリスク 芽球数 ＞10×10^9／L 免疫学的分類 Null又はT-、B-ALL

	OPAL群＋HEAV'D群	OPAL-HDAraC群
ハイリスク症例数	42	20
寛解持続率(log-rank検定)	OPAL群＋HEAV'D群＜OPAL-HDAraC群 p＝0.006	

報告者〔国名〕	German Multicentre trials in adult ALL（GMALL）〔独〕 (Hoelzer, D., et al.：Leukemia, **6**：175－177, 1992.)
研究期間	1987～1989
対象	ALL（15～65歳）
寛解導入療法	（第Ⅰ相）プレドニゾロン、ビンクリスチン、ダウノルビシン、L-アスパラギナーゼ （第Ⅱ相）シタラビン、シクロフォスファミド、6-メルカプトプリン、メトトレキサート（髄注） 2コース
地固め療法	シタラビン（3g／m^2／12時間（≧50歳は1g／m^2）、3時間点滴） day1～4 ミトキサントロン（10mg／m^2） day2～5 1コース
結果	＊予後不良因子 ハイリスク CR到達までの期間 ＞4週間 年齢 35～65歳 白血球数 ＞30000／μL 免疫学的分類 Null又はB-ALL

地固め療法	あり	なし
ハイリスク症例数	81	31
ハイリスク症例の4年寛解持続率	43％	23％

以上のように、シタラビン大量療法は再発・難治性ALLのように薬剤に難反応性を示す症例や、ハイリスクALLのように非常に予後不良な症例に対し、従来の治療法に比べ高い反応性を示すことより、長期生存、治癒にむけた治療の可能性を広げることができると考えられる。

参考文献

1) McCauley, D. L., ：Clin. Pharmacy, **11**：767－796, 1992.

2) Hoelzer, D., et al.：Blood, **71**：123－131, 1988.

3.3 中枢神経系毒性

シタラビン大量療法では低用量で認められない中枢神経系毒性（構音障害、拮抗運動反復不全(dysdiadochokinesia)、運動失調、傾眠）がみられ、その発現には投与量と投与スケジュールが関与していると考えられている。

3.3.1 投与方法と中枢神経系毒性

Barnettら[1]はシタラビン2g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で6日間投与した結果、中枢神経系毒性発現率は6.2％（6／96例）であり、従来のシタラビン3g／m^2を12時間毎に1時間かけて点滴で6日間投与した場合の中枢神経系毒性発現率10～20％に比較して低いことを報告している。なお、中枢神経系毒性を発現した症例のうち半数が高齢者（50歳以上）であったことから、高齢者ではさらに減量（1.5g／m^2）する必要のあることが示唆された。

3.3.2 年齢と中枢神経系毒性

Herzigらはシタラビン大量療法における中枢神経系毒性について検討している。

[方法]

1978～1984年にシタラビン大量療法で治療を行った2～74歳の白血病及びリンパ腫患者を対象とし、発現した中枢神経系毒性について検討した。なお、シタラビンは3g／m^2を12時間毎に12～16回1時間かけて持続静注し、単独療法又は併用療法（アントラサイクリン系抗腫瘍剤、全身放射線照射）を行った。

[結果]

結果を表ト－67、68に示す。8％（35／418例）に重篤な中枢神経系毒性を認め、そのうち4例のみが非可逆あるいは生命危険を伴うもので、持続静注後3～8日目（中央値：6日目）に発現していた。また、2コース実施した62例における中枢神経系毒性発現率は8％（5／62例）で、うち2例は1コース目にも発現していたが、蓄積性は認められなかった。

中枢神経系毒性発現は年齢による差を認め、50歳以上（19％）と50歳未満（3％）では有意差がみられ、高齢者では減量する必要性があると考えられた。

表ト－67　シタラビン大量療法における中枢神経系毒性

治療法〔シタラビン（g／m^2／12時間、1時間点滴×回）〕	症例数	中枢神経系毒性[a)]
シタラビン（3×12）	72	10(14％)
シタラビン（3×12）＋ドキソルビシン（20mg／m^2／日）又はダウノルビシン（30～45mg／m^2／日）	163	17(10％)
シタラビン（3×12）＋アムサクリン（75～100mg／m^2／日）	128	8(6％)
シタラビン（3×12）＋全身放射線照射（1000～1200cGy）	43	0
シタラビン（3×16）	12	0
計	418	35(8％)

a) グレード 3～4のみ

（グレード1～2：軽度～中等度、機能低下＜50％、若干要介助
グレード3：高度、遷延性（3日以上）、機能低下≧50％、要介助、可逆的
グレード4：持続性（1カ月以上）、非可逆性、致死的）

表ト－68　背景因子ごとの中枢神経系毒性

背景因子		症例数	中枢神経系毒性[a)]	検定（χ^2）
診断名	AML	347	31（ 9％）	p＝0.24
	ALL	36	0	
	慢性骨髄性白血病の急性転化	13	1（ 8％）	
	難治性リンパ腫	22	3(14％)	
病期	再発	308	30(10％)	p＝0.91
	寛解	110	5（ 5％）	
性別	男	240	26(11％)	p＝0.48
	女	178	9（ 5％）	
年齢	50歳未満	281	9（ 3％）	p＜0.0005
	50歳以上	137	26(19％)	
計		418	35（ 8％）	

a）グレード 3～4のみ
（グレード1～2：軽度～中等度、機能低下＜50％、若干要介助
グレード3：高度、遷延性（3日以上）、機能低下≧50％、要介助、可逆的
グレード4：持続性（1カ月以上）、非可逆性、致死的）

3.3.3 投与量と中枢神経系毒性

①単独療法

表ト－51〈p.201〉に示したシタラビン大量療法（単独療法）による副作用発現頻度では、1回投与量2g／m^2は3g／m^2に比し、中枢神経毒性が低い。

②併用療法

Weickら Southwest Oncology Group（SWOG）は[2] 初発患者を対象とした寛解導入療法及び寛解後療法において、シタラビンの大量療法（2～3g／m^2）と通常用量を含む併用療法の副作用の発現頻度をを比較し、シタラビン3g／m^2による療法は中枢神経系毒性の発現率が高く、治療効果の明らかな改善は認められないことを示している。

参考文献

1）Barnett, M. J., et al.：Sem. Oncol., 12（2）S3：227－232, 1985.
2）Weick, J. K., et al.：Blood, 88：2841－2851, 1996.

4. 小児に対するシタラビン大量療法の治療成績（参考）

小児の急性白血病に対する臨床試験成績は、国内外において多数報告されている。

用量的には1～3g／m^2であるが、全体的には3g／m^2の報告が多く、小児の臨床現場では3g／m^2が主流であると考えられた。一般的には、抗癌剤の小児における最大耐量は成人より高く、シタラビンにおいても2.5倍との報告[1]もあり、小児に対する3g／m^2投与に問題はないと思われる。

AML

小児AMLは症例数が少なく、小児白血病の15～20％である。小児AMLの場合、成人とは逆にALLに比べて疾患のheterogeneityが強く形態学的にも多彩であるため、初回寛解期の骨髄移植の必要性もALLに比べて高いといわれている。しかし、骨髄移植については適合ドナーの存在、年齢、合併症等の条件が厳しく、全ての患者に適応されることは困難であり、骨髄移植に匹敵する治療法の開発が課題となっている。

厚生省がん研究助成金「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究」班は、共通プロトコールANLL91においてシタラビン大量療法（3g／m^2、1日2回3～5日間投与）を含む強力地固め療法群と自家骨髄移植群を比較し、5年DFSでそれぞれ62.4％及び70.8％と差がなかったことを報告している〈p.232～233〉。この初回寛解期におけるシタラビン大量療法を含む強力地固め療法群の予後が骨髄移植群の予後と同等であったという成績から、地固め療法におけるシタラビン大量療法の有効性は、ほぼ確立しているものと考えられる。なお、現在、小児白血病研究会（Japan Association of Childhood Leukemia Study；JACLS）が全国レベルのグループ研究として、上述の共通プロトコールANLL91同様、地固め療法でシタラビン大量療法（2～3g／m^2、1日2回3～5日間投与）を含むプロトコール（JACLS AML-99）を計画している〈p.234〉。

アメリカのPediatric Oncology Group（POG）でも、初回寛解期に対しシタラビン大量療法（3g／m^2、1日2回3日間投与）を含む強力地固め療法群と自家骨髄移植群を比較し、3年EFSでそれぞれ36％及び38％と同等な成績であることを報告している〈p.235〉。

また、小児癌・白血病研究グループ（Children's Cancer and Leukemia Study Group；CCLSG）は地固め療法においてシタラビン大量療法（2g／m^2、1日2回5日間投与）を併用するプロトコール（ANLL-9205）と、過去に実施したシタラビン大量療法を含まないプロトコール（ANLL-861及びANLL-8912）を比較し、3年EFSでそれぞれ58.8％及び35.9％、30.7％とシタラビン大量療法の有効性を報告している〈p.236～237〉。

以上の国内外の大規模な比較試験成績から、シタラビン大量療法は、小児AMLの寛解後療法として現在最良と考えられている骨髄移植と同等な成績であることを示しており、骨髄移植同様、治癒への可能性のある治療法として十分期待できるものと考えられる。

ALL

小児ALLは小児白血病の70％を占め、標準的な治療法により長期生存率が70％と高率である。再発率は約30％であり、これら初回再発症例の約70％が再寛解導入療法により2回目の寛解を得る。この中でハイリスクALL（染色体異常、初発時の白血球数が多い、2回以上の再発等）については、治療法も確立しておらず、AML同様に予後が不良であり、強力な化学療法が必要である。現在、強力な化学療法としてシタラビン大量療法等が施行されている。

東京小児がん研究グループ（TCCSG）は335例の未治療小児ALL患者を対象として、地固め療法に

シタラビン大量療法（0.5～2g／m²、1日1回4日間投与）を含む治療を行い、4年EFS及び生存率はそれぞれ58.4％及び81.7％であった。特に、超ハイリスク群に対して、シタラビン大量療法（2g／m²、1日2回3日間投与）を早期強化療法及び地固め療法に用いることにより、標準リスク群及びハイリスク群とほぼ同様の4年EFSが得られている〈p.238～239〉。

また、CCLSGはハイリスクALL874プロトコールにおいて、小児ALL（ハイリスク患者）に対する地固め療法で、シタラビン通常用量頻回投与群（75mg／m²）と大量療法群（1.5g／m²、1日2回計8回投与）を比較し、3年EFSでそれぞれ70.6％及び56.7％と通常用量頻回投与群の有効性を報告している〈p.239～240〉。本論文については、a.通常用量頻回投与群に6-メルカプトプリン、大量療法群にL-アスパラギナーゼが併用されており、またシクロフォスファミドの用量が両群間で異なる等、シタラビン以外の条件が一定でないこと、b.大量療法群の白血球数減少の度合い及びその期間が一般的に報告されている数値より低いことから用法・用量が不十分であった可能性があることを考慮すると、必ずしも正確な比較がなされているとは言い切れない面もあるため、さらに検討を加える必要があると考えられる。

一方、九州山口小児がん研究グループ（Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group；KYCCSG）は、地固め療法においてシタラビン大量療法（1g／m²、1日2回2日間投与）を治療開始から15週目又は21週目から施行する群とを比較し、3年EFSでそれぞれ74.3％及び61.8％と早期にシタラビン大量療法を施行することで予後に良好な影響を与えること、また精巣再発の防止も報告している〈p.241～242〉。

イタリアのCooperative Italian Trial〈p.242〉及びThe University "La Sapienza"〈p.222〉は、再発・難治性ALLに対する寛解導入療法においてシタラビン大量療法（3g／m²、1日2回3又は5日間投与）とイダルビシンの併用療法で、小児のCR率がそれぞれの報告で68％及び84％と良好な成績であり、成人のCR率（それぞれ54％及び69％）より高いことを示している。

アメリカのChildren's Cancer Group（CCG）は、初回再発症例で再寛解導入療法により2回目の寛解が得られなかった極めて予後の悪い症例に対しても、シタラビン大量療法（3g／m²、1日2回計8回投与）により42％のCR率を得ている〈p.243〉。これらの症例の寛解期間は短く、早い段階で再発するが、一部の症例では骨髄移植のような治癒の可能性のある治療を受ける機会が与えられる。

アメリカのPOGでは、小児B-ALL及びⅣ期small noncleaved-cellリンパ腫に対し、生存率20％未満であった治療レジメンにシタラビン大量療法（3g／m²、1日2回2日間投与）を組み込むことにより、89％のCR率と65％の4年EFSが得られている〈p.243〉。

このように小児ALLに対するシタラビン大量療法の有効性の報告は様々であるが、治療法がまだ確立されていない小児ALL治療の選択肢の1つとして必要な存在であり、臨床家からの要望も強い。現在、年齢、phenotype、ph陽性等のハイリスク因子で層別化し、それぞれに適した治療法についていくつかの研究グループで検討されつつある。

参考とした成績の概略を表ト－69に示し、以下に各文献の詳細を示す。

参考文献

1）Bleyer, W. A.：Cancer Bull., **44**：461－469, 1992.

表ト－69　小児白血病に対するシタラビン大量療法の治療成績

		研究グループ 報告年	対象 (プロトコール名) 【試験デザイン】	シタラビン投与量		結果概略	文献 No.
AML	骨髄移植との比較	「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究」班 〔日〕 1998	未治療 AML (ANLL91 156例) 【多施設共同無作為比較試験】	地固め	3g／m²／12時間 (3時間点滴) day1～3 or 5	シタラビン大量療法 / 自家骨髄移植 / 末梢血幹細胞移植 5年 DFS: 62.4％ / 70.8％ / 53.6％	①
		Pediatric Oncology Group (POG) 〔米〕 1996	未治療 AML 666例 (≦21歳) 【多施設共同無作為比較試験】	寛解導入・地固め	3g／m²／12時間 (3時間点滴) day1～3	シタラビン大量療法 / 自家骨髄移植 CR率: 85％ 3年 EFS: 36％ / 38％ 3年生存率: 44％ / 40％ 再発率: 58％ / 31％ 治療関連死: 2.7％ / 15％	②
	他との併用療法の比較	Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG) 〔日〕 1997	未治療 AML (＜20歳) (ANLL-9205 46例) (ANLL-861 64例) (ANLL-8912 42例) 【多施設共同試験、文献比較】	地固め	ANLL-9205 2g／m²／12時間 day1～5	ANLL-9205 / ANLL-861 / ANLL-8912 シタラビン大量療法: あり / なし / なし 3年 EFS: 58.8％ / 35.9％ / 30.7％	③
ALL	効果リスク群別	Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) 〔日〕 1997	未治療 ALL (L92-13 335例) 【多施設共同試験】	地固め	標準リスク群 0.5g/m² ハイリスク群 1g/m² 超ハイリスク群 2g/m² 1日1回 day1～4	標準リスク群 / ハイリスク群 / 超ハイリスク群 4年 EFS: 61.1％ / 62.8％ / 63.5％ 4年生存率: 92.0％ / 82.7％ / 70.2％	④ ⑤
	投与との比較通常用量頻回	Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG) 〔日〕 1993	ハイリスク ALL (≦15歳) (ハイリスク ALL874 188例) 【多施設共同無作為比較試験】	地固め	1.5g／m²／12時間 (3時間点滴) day2、3、15、16	シタラビン / 大量療法 / 通常用量頻回投与 3年 EFS: 56.7％ / 70.6％	⑥
	施行時期の比較大量療法	Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group (KYCCSG) 〔日〕 1996	ハイリスク ALL (≦16歳) (ALHR88 70例) (AL851 55例) 【多施設共同試験、文献比較】	地固め	1g／m²／12時間 day1～2 大量療法施行時期 AL851 21週目 ALHR89 15週目	ALHR88 / AL851 大量療法施行: 15週目 / 21週目 3年 EFS: 74.3％ / 61.8％ 5年 EFS: 62.5％ / 49.1％ 9年 EFS: － / 47.1％	⑦
	成人との比較	Cooperative Italian Trial 〔伊〕 1990	再発・難治 ALL 小児 (1.6～14.9歳) 31例 成人 57例 【多施設共同試験】	寛解導入・地固め	3g／m²／12時間 (3時間点滴) day1～2 or 3	小児 / 成人 CR率: 68％ / 54％	⑧
		The University "La Sapienza" 〔伊〕 1997	再発・難治 ALL 小児 (0.1～15歳) 44例 成人 (15.5～44歳) 26例 【多施設共同試験】	寛解導入	3g／m²／日 (3時間点滴) day1～5	小児 / 成人 CR率: 84％ / 69％	⑨
	難治性小児ALLに対する効果	Children's Cancer Group (CCG) 〔米〕 1998	1年以内の初回再発 ALL で 再寛解導入不能症例 52例 (＜21歳) 【多施設共同試験】	寛解導入	3g／m²／12時間 (3時間点滴) day1～2、8～9	CR率: 42％ 6ヵ月生存率: 36％ 6ヵ月 EFS: 27％	⑩
		Pediatric Oncology Group (POG) 〔米〕 1996	B-ALL (2.4～17.1歳) 74例 リンパ腫 (1.3～19.2歳) 59例 【多施設共同試験】	寛解導入・地固め	3g／m²／12時間 (3時間点滴) day2～3	B-ALL / リンパ腫 CR率: 89％ / 96％ 4年 EFS: 65±8％ / 79±9％ 4年 EFS (CNS浸潤－): 69±9％ / 80±10％ 4年 EFS (CNS浸潤＋): 53±16％ / 77±18％	⑪

①気賀沢寿人：厚生省がん研究助成金 平成9年度研究報告書：56－60, 1998.
②Ravindranath, Y., et al.：N. Eng. J. Med., **334**：1428－1434, 1996.
③藤本孟男、他：臨床血液, **38**：505－512, 1997.
④土田昌宏：小児内科, **29**：233－243, 1997.
⑤Toyoda, Y., et al.：Am. Soc. Hematol., **15**：333, 1997.
⑥藤本孟男、他：臨床血液, **34**：128－136, 1993.
⑦Matsuzaki, A., et al.：Medical and Pediatric Oncology, **26**：10－19, 1996.
⑧Giona, F., et al.：Ann. Oncol., **1**：51－55, 1990.
⑨Testi, A. M., et al：Haematologica, **82**：664－667, 1997.
⑩Harris, R. E., et al.：Medical and Pediatric Oncology, **30**：233－239, 1998.
⑪Bowman, P., et al.：J. Clin. Oncol., **14**：1252－1261, 1996.

4.1 AML

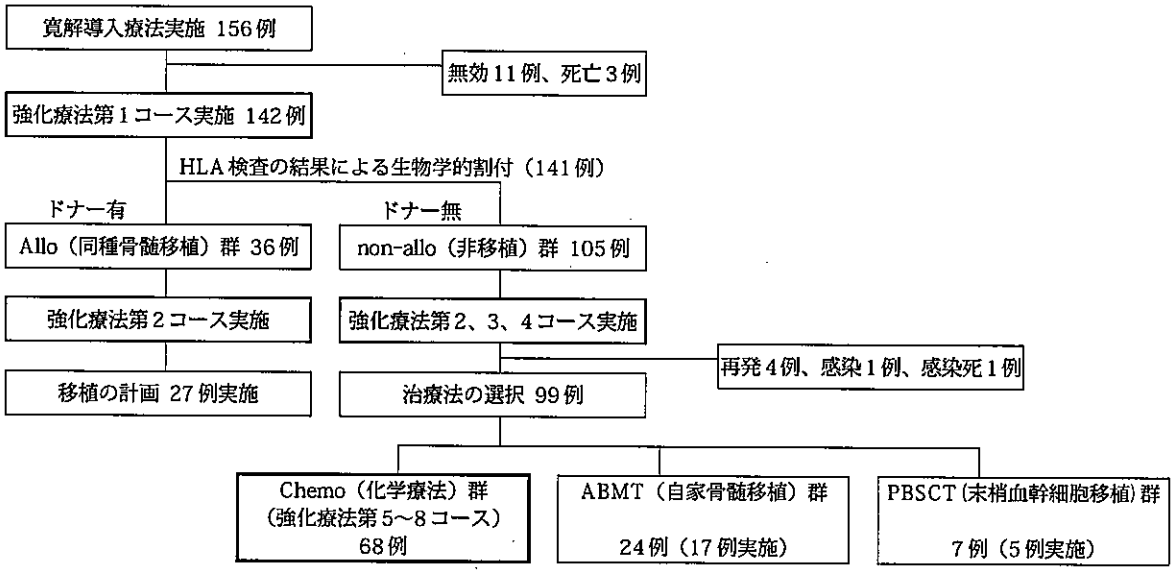
①骨髄移植との比較

(1)「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究」班 共通プロトコールANLL91の治療成績

[試験概要]

研究グループ〔国名〕	厚生省がん研究助成金「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究」班 (共通プロトコールANLL91)[日] 気賀沢寿人：厚生省がん研究助成金 平成9年度研究報告書：56－60, 1998.	
研究期間	1991.8～1994.10	
対象	未治療AML 156例	
試験デザイン	多施設共同無作為比較試験	
寛解導入療法	エトポシド（150mg／m^2、2時間点滴静注）day1～5 シタラビン（200mg／m^2、12時間点滴静注）day6～13 ミトキサントロン（5mg／m^2、静注）day6～10 寛解又は部分寛解ならば次に進む、寛解導入療法が無効ならば除外	
強化療法 (地固め療法)	同一コースを2コースずつ施行し、寛解後35週で治療終了。第4コースまでに治療法選択。	
	(1) 第1、第2コース	シタラビン（3g／m^2、3時間点滴静注、1日2回）day1～3 エトポシド（100mg／m^2、2時間点滴静注）day1～5 ミトキサントロン（10mg／m^2、静注）day1
	(2) 第3、第4コース	シタラビン（200mg／m^2、20時間点滴静注）day1～5 エトポシド（100mg／m^2、2時間点滴静注）day1～5 THP-アドリアマイシン（45mg／m^2、2時間点滴静注）day1
	(3) 第5、第6コース	シタラビン（3g／m^2、3時間点滴静注）day1～5 エトポシド（100mg／m^2、2時間点滴静注）day1～5 アクラルビシン（30mg／m^2、静注）day1～3
	(4) 第7、第8コース	シタラビン（3g／m^2、3時間点滴静注）day1～5 エトポシド（200mg／m^2、2時間点滴静注）day1～5 ビンクリスチン（1.5mg／m^2、静注）day1（最大2mg／m^2）
中枢神経系白血病予防	(1) メトトレキサート、シタラビン、ハイドロコーチゾンを以下の用量で髄注（絶対量mg）	
		メトトレキサート　シタラビン　ハイドロコーチゾン
		1～2歳未満　7.5　15　15
		2～3歳未満　10　20　20
		3歳以上　12.5　25　25
	(2) 初診時白血球2万／μL以上の症例は化学療法終了時18Gy全脳照射を追加（2歳未満：12Gy）	

[症例構成]



[結果]

全症例の5年生存率は65.4±7.8％、5年EFSは56.5±7.9％と優れた成績が得られている。

強化療法1コース終了後に割付けたAllo（同種骨髄移植）群とnon-allo（非移植）群の5年DFSは、Allo群69.4±15.0％、non-allo群59.3±9.6％で有意差はなく、またnon-allo群において強化療法4コース終了後に割付けたChemo（化学療法）群、ABMT（自家骨髄移植）群、PBSCT（末梢血幹細胞移植）群でも差は認められなかった。現在最良の治療法と考えられている骨髄移植と同等な成績であることから、本療法の有効性が示唆された。

共通プロトコールANLL91の成績

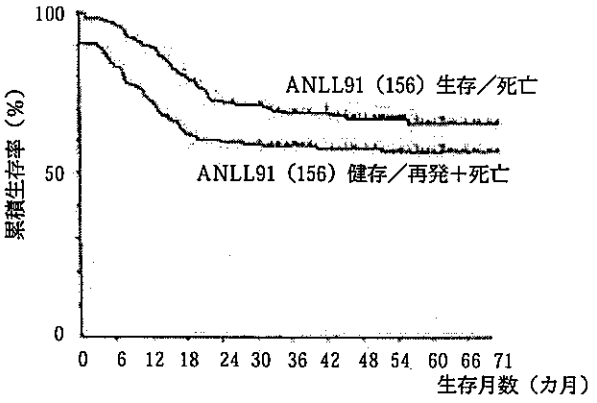
CR率	寛解導入療法（156 例）：87.8％ 強化療法第1コース施行（142例）：89.7％
5年生存率	65.4±7.8％
5年EFS	56.5±7.9％

強化療法第1コース終了後、2群に割付

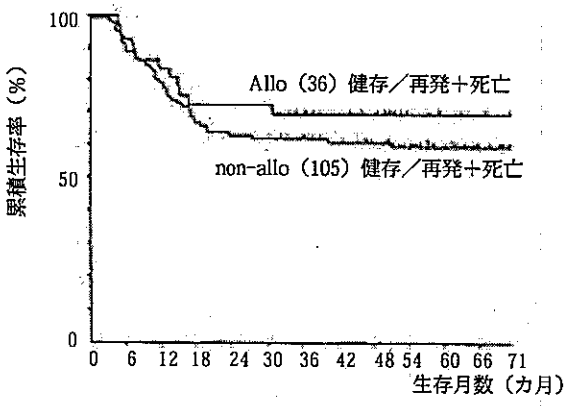
	Allo群（36例）	non-allo群（105例）
5年DFS	69.4±15.0％	59.3±9.6％

non-allo群において強化療法第4コース終了後、3群に割付

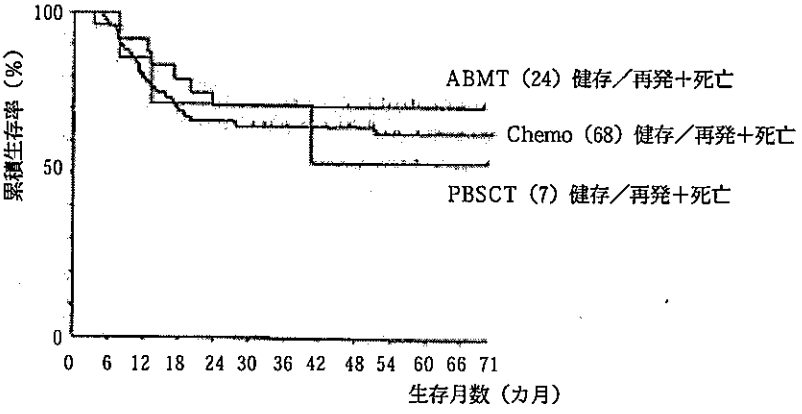
	Chemo群（68例）	ABMT群（24例）	PBSCT群（7例）
5年DFS	62.4±11.8％	70.8±18.2％	53.6±39.4％



登録例156例の生存率とEFS



Allo群とnon-allo群のDFS比較



Chemo群、ABMT群、PBSCT群のDFS比較

また、小児白血病研究会（JACLS）では、前述の共通プロトコールANLL91の成績を踏まえ、現在、全国レベルのグループ研究としてJACLS AML-99が計画されている。JACLS AML-99では、ANLL91と同様に、寛解後の強化療法（地固め療法）としてシタラビン大量療法（3g／m^2及び2g／m^2）が用いられている。

報告者〔国名〕	小児白血病研究会（Japan Association of Childhood Leukemia Study；JACLS）（JACLS AML-99）[日]	
研究期間	1999～	
対象	AML	
試験デザイン	多施設共同無作為比較試験	
寛解導入療法	寛解導入療法A	エトポシド（150mg／m^2、2時間点滴静注）day1～5 シタラビン（200mg／m^2、12時間点滴静注）day6～12 ミトキサントロン（5mg／m^2、1時間点滴静注、12時間髄注）day6～10
	寛解導入療法B	エトポシド（100mg／m^2、2時間点滴静注）day1～3 エトポシド（200mg／m^2、2時間点滴静注）day11～13 シタラビン（500mg／m^2、20時間点滴静注）day4～6、11～13 イダルビシン（8mg／m^2、1時間点滴静注、12時間髄注）day4～6
	EIA regimen （寛解導入療法AでM3のとき）	エトポシド（200mg／m^2、2時間点滴静注）day8～10 シタラビン（500mg／m^2、24時間点滴静注）day1～3 シタラビン（500mg／m^2、20時間点滴静注）day8～10 ミトキサントロン（8mg／m^2、1時間点滴静注、12時間髄注）day1～3
強化療法	強化療法（1～4コースは共通）	
	第1コース	シタラビン（3g／m^2、3時間点滴静注、12時間毎1日2回）day1～3 エトポシド（100mg／m^2、2時間点滴静注）day1～5 イダルビシン（10mg／m^2、1時間点滴静注、12時間髄注）day1
	第2コース	エトポシド（150mg／m^2、2時間点滴静注）day1～3 シタラビン（200mg／m^2、24時間点滴静注）day4～8 ミトキサントロン（5mg／m^2、1時間点滴静注、12時間髄注）day4～6
	第3コース	シタラビン（2g／m^2、3時間点滴静注、12時間毎1日2回）day1～5 エトポシド（100mg／m^2、2時間点滴静注）day1～5
	第4コース	シタラビン（3g／m^2、3時間点滴静注、12時間毎1日2回）day1～3 エトポシド（100mg／m^2、2時間点滴静注）day1～5 イダルビシン（10mg／m^2、1時間点滴静注、12時間髄注）day1
	第5コース low risk用 第3コースと同じ	シタラビン（2g／m^2、3時間点滴静注、12時間毎1日2回）day1～5 エトポシド（100mg／m^2、2時間点滴静注）day1～5
	第5'コース intermediate、high risk用 第2コースと同じ	エトポシド（150mg／m^2、2時間点滴静注）day1～3 シタラビン（200mg／m^2、24時間点滴静注）day4～8 ミトキサントロン（5mg／m^2、1時間点滴静注、12時間髄注）day4～6
	第6'コース intermediate、high risk用	エトポシド（200mg／m^2、2時間点滴静注）day1～3、8～10 シタラビン（500mg／m^2、20時間点滴静注）day1～3、8～10

(2) Pediatric Oncology Group (POG) の治療成績

アメリカのPOGは、初回寛解期の小児AML患者を対象として、シタラビン大量療法（3g／m^2）を含む強力地固め化学療法と自家骨髄移植との比較を行った。

全症例の3年EFS及び3年生存率は各々34±2.5％及び42±2.6％であった。強力地固め化学療法及び自家骨髄移植に無作為に割付けた患者について、3年EFSは36±5.8％及び38±6.4％で、両群間に有意差は認められず、骨髄移植と同等な成績であることから、本治療法の有効性が示唆された。

<table>
<tr><td>報告者〔国名〕</td><td colspan="2">Pediatric Oncology Group (POG) [米]
Ravindranath, Y., et al.: N. Eng. J. Med., 334: 1428－1434, 1996.</td></tr>
<tr><td>研究期間</td><td colspan="2">1988.6～1993.3</td></tr>
<tr><td>対象</td><td colspan="2">未治療AML 666例（≦21歳）</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td colspan="2">多施設共同無作為比較試験</td></tr>
<tr><td rowspan="3">寛解導入療法</td><td>1コース</td><td>ダウノルビシン（45mg／m^2）day1、2、3
シタラビン（100mg／m^2、点滴静注）＋チオグアニン（100mg／m^2、経口）day1～7
シタラビン（40mg／m^2、髄注）day1、8</td></tr>
<tr><td>2コース</td><td>シタラビン（3g／m^2、3時間点滴静注）12時間毎6回
骨髄に白血病の残存所見が認められる場合、15日目より開始、
他は好中球1000／mL以上、血小板数100000／mL以上</td></tr>
<tr><td>寛解到達後</td><td>エトポシド（250mg／m^2）day1、2、3
アザシチジン（300mg／m^2）day4、5
シタラビン（40mg／m^2、髄注）day1、7</td></tr>
<tr><td rowspan="6">強力地固め療法</td><td colspan="2">CR例中117例に強力地固め療法</td></tr>
<tr><td>1コース</td><td>ダウノルビシン（45mg／m^2）day1
シタラビン（3g／m^2、3時間点滴静注）12時間毎6回</td></tr>
<tr><td>2コース</td><td>ダウノルビシン（45mg／m^2）2日間
シタラビン（100mg／m^2、点滴静注）＋チオグアニン（100mg／m^2）5日間</td></tr>
<tr><td>3コース</td><td>エトポシド（250mg／m^2）day1、2、3
アザシチジン（300mg／m^2）day4、5</td></tr>
<tr><td>4コース</td><td>シタラビン（3g／m^2、3時間点滴静注）12時間毎6回</td></tr>
<tr><td>5コース</td><td>（2コースに同じ）</td></tr>
<tr><td>6コース</td><td>（3コースに同じ）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td colspan="2">〔効果〕
<table>
<tr><td>CR率</td><td>85％（552／649例）</td></tr>
<tr><td>3年EFS</td><td>34±2.5％</td></tr>
<tr><td>3年生存率</td><td>42±2.6％</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td></td><td>強力地固め療法
（117例）</td><td>自家骨髄移植群
（115例）</td></tr>
<tr><td>3年EFS</td><td>36±5.8％</td><td>38±6.4％</td></tr>
<tr><td>3年生存率</td><td>44％</td><td>40％</td></tr>
<tr><td>再発率</td><td>58％</td><td>31％</td></tr>
<tr><td>治療関連死</td><td>2.7％</td><td>15％</td></tr>
</table>
寛解導入無効例：97例（死亡26例、抵抗性白血病71例）</td></tr>
</table>

②他の併用療法との比較

小児癌・白血病研究グループ（CCLSG）は、小児AMLの治療研究として最近10年間の治療成績を報告し、プロトコールANLL-9205を過去のANLL-861、8912と比較した。シタラビンの大量療法（2g／m^2）を地固め療法として用いたANLL-9205の治療成績（3年EFS：58.8±9.0％）は過去の多剤併用療法を主体としたANLL-861／8912の治療成績（3年EFS：35.9±6.6％／30.7±7.8％）より優れていたことを報告している。

<table>
<tr><td>報告者〔国名〕</td><td>小児癌・白血病研究グループ（Children's Cancer and Leukemia Study Group；CCLSG）[日]
藤本孟男、他：臨床血液，38：505－512，1997.</td></tr>
<tr><td>研究期間</td><td>1984.10～1994.9</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>未治療AML 152例（＜20歳）</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同試験</td></tr>
<tr><td>治療</td><td>プロトコールANLL-9205
プロトコールANLL-861
プロトコールANLL-8912</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>[効果]
<table>
<tr><td></td><td>ANLL-9205</td><td>ANLL-861</td><td>ANLL-8912</td></tr>
<tr><td>CR率</td><td>91.3％（42／46例）</td><td>76.6％（49／64例）</td><td>71.4％（30／42例）</td></tr>
<tr><td>3年EFS</td><td>58.8±9.0％</td><td>35.9±6.6％</td><td>30.7±7.8％</td></tr>
<tr><td>再発例（骨髄／中枢）</td><td>7例／2例</td><td>18例／5例</td><td>11例／3例</td></tr>
<tr><td>死亡数</td><td>11例</td><td>38例</td><td>16例</td></tr>
</table>
[副作用]
治療中の感染死：ANLL-9205　2例
ANLL-861　2例
ANLL-8912　0例</td></tr>
</table>

プロトコールANLL-9205

<table>
<tr><td>寛解導入療法</td><td>AVC1</td><td>THP-アドリアマイシン（50mg／m^2）day1
ビンクリスチン（1mg／m^2）day2
シタラビン（160mg／m^2）day1～7　　1コース（1週目）</td></tr>
<tr><td>地固め療法</td><td>AVC1</td><td>1コース（5週目）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">強化維持療法</td><td>AVC2</td><td>THP-アドリアマイシン（35mg／m^2）day1
ビンクリスチン（1mg／m^2）day2
シタラビン（160mg／m^2）day1～5　　3コース（9、17、25週目）
髄注（メトトレキサート、シタラビン、ハイドロコーチゾン）day1</td></tr>
<tr><td>C</td><td>シタラビン（2g／m^2、12時間毎）day1～5
エトポシド（100mg／m^2）day1～3　　3コース（13、21、29週目）
髄注（メトトレキサート、シタラビン、ハイドロコーチゾン）day1</td></tr>
</table>

プロトコールANLL-861（3年間）

寛解導入療法	A	アドリアマイシン（20mg／m^2）day1 シクロフォスファミド（75mg／m^2）day1～4 シタラビン（75mg／m^2）day1～4 ビンクリスチン（2mg／m^2）day1	2コース（1、3週目）
		ビンクリスチン（2mg／m^2）day8、22 プレドニゾロン（60mg／m^2）day1～28	
地固め療法	B1	エノシタビン（150mg／m^2）day1～7 6-メルカプトプリン（50mg／m^2、経口）day1～7 ダウノルビシン（25mg／m^2）day1、2 プレドニゾロン（40mg／m^2）day1～7	2コース（6、9週目）
強化維持療法 （A→B2を3年間繰り返し）	A	アドリアマイシン（20mg／m^2）day1 シクロフォスファミド（75mg／m^2）day1～4 シタラビン（75mg／m^2）day1～4 ビンクリスチン（2mg／m^2）day1 プレドニゾロン（120mg／m^2）day1～4	12週目から10週毎3年間
	B2	エノシタビン（150mg／m^2）day1～5 ACM（20mg／m^2、経口）day1～5 ビンクリスチン（2mg／m^2） day1 プレドニゾロン（120mg／m^2）day1～7	17週目から10週毎3年間
		期間中6-メルカプトプリン（75mg／m^2、経口）	

プロトコールANLL-8912（2年間）

寛解導入療法	A	アドリアマイシン（20mg／m^2）day1 シクロフォスファミド（100mg／m^2）day1～4 シタラビン（100mg／m^2）day1～4 ビンクリスチン（2mg／m^2）day1	2コース（1、3週目）
		ビンクリスチン（2mg／m^2）day8、22 プレドニゾロン（60mg／m^2）day1～28	
地固め療法	B1	エノシタビン（170mg／m^2）day1～7 6-メルカプトプリン（50mg／m^2、経口）day1～7 ダウノルビシン（25mg／m^2）day1、2 プレドニゾロン（60mg／m^2）day1～7	2コース（6、9週目）
強化維持療法 （A→B2を2年間繰り返し）	A	アドリアマイシン（20mg／m^2）day1 シクロフォスファミド（100mg／m^2）day1～4 シタラビン（100mg／m^2）day1～4 ビンクリスチン（2mg／m^2）day1 プレドニゾロン（120mg／m^2）day1～4	12週目から10週毎2年間
	B2	エノシタビン（170mg／m^2）day1～5 ACM（20mg／m^2、経口）day1～5 ビンクリスチン（2mg／m^2）day1 プレドニゾロン（120mg／m^2）day1～7	17週目から10週毎2年間
		期間中6-メルカプトプリン（75mg／m^2、経口）	

4.2 ALL

①東京小児がん研究グループ（TCCSG）の報告

東京小児がん研究グループ（TCCSG）は335例の未治療小児ALL患者を対象として、地固め療法にシタラビン大量療法（0.5～2g／m^2）を含む併用療法を行い、1年で治療終了とした。4年EFS及び生存率はそれぞれ58.4±4.4％及び81.7±2.5％であった。特に、超ハイリスク群に対して、シタラビン大量療法（2g／m^2）を早期強化療法及び地固め療法に用いることにより、標準リスク群及びハイリスク群とほぼ同様の4年EFSが得られた。

<table>
<tr><td>報告者［国名］</td><td colspan="2">東京小児がん研究グループ（TCCSG）TCCSG L92-13プロトコール［日］
土田昌宏：小児内科，29：233－243，1997.
Toyoda, Y., et al.：Am. Soc. Hematol., 15：333, 1997.</td></tr>
<tr><td>研究期間</td><td colspan="2">1992.8～1995.2</td></tr>
<tr><td>対象</td><td colspan="2">未治療ALL 335例　＞1歳、＜16歳</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td colspan="2">多施設共同試験</td></tr>
<tr><td>寛解導入療法</td><td colspan="2">ビンクリスチン（1.5～2.0mg／m^2：静注）1回／週×4週
プレドニゾロン（60～80mg／m^2：経口）1回／日×4～6週
L-アスパラギナーゼ（6000U／m^2：静注）3～4回／週×3週
ピラルビシン（20mg／m^2：静注）1回／週or2週×2～4週
CNS予防
メトトレキサート（MTX）、ハイドロコーチゾン（HDC）、シタラビン（CA）を次の量で2剤（MTX、HDC）あるいは3剤髄注（絶対量mg）
<table>
<tr><td></td><td>MTX</td><td>HDC</td><td>CA</td></tr>
<tr><td>1歳以下</td><td>6</td><td>12</td><td>12</td></tr>
<tr><td>1歳</td><td>7.5</td><td>15</td><td>15</td></tr>
<tr><td>2歳</td><td>10</td><td>20</td><td>20</td></tr>
<tr><td>3歳以上</td><td>12.5</td><td>25</td><td>25</td></tr>
</table>
標準リスク群：2剤髄注1回／週×1週
ハイリスク群：2剤髄注1回／週×2週
超ハイリスク群：3剤髄注1回／週×3週</td></tr>
<tr><td rowspan="3">早期強化療法</td><td>標準リスク群</td><td>シタラビン（75mg／m^2：点滴静注）5回／週×3～4週
6-メルカプトプリン（40mg／m^2：経口）1回／日×3～4週
ミトキサントロン（10mg／m^2：静注）1回／日×1日
3剤髄注1回／週×3週</td></tr>
<tr><td>ハイリスク群</td><td>シタラビン（75mg／m^2：点滴静注）5回／週×3～4週
6-メルカプトプリン（40mg／m^2：経口）1回／日×3～4週
シクロフォスファミド（1000mg／m^2：静注）1回／日×1日
3剤髄注1回／週×3週</td></tr>
<tr><td>超ハイリスク群</td><td>シタラビン（2g／m^2：12時間毎点滴静注）2回／日×3日
ミトキサントロン（5mg／m^2：静注）1回／日×2日　　2コース
2剤髄注1回／週</td></tr>
<tr><td rowspan="3">CNS直接予防療法</td><td>標準リスク群</td><td>メトトレキサート（3g／m^2：点滴静注）、ロイコボリン及び2剤髄注1回／週×2週</td></tr>
<tr><td>ハイリスク群</td><td>以下の2群に無作為割付
・メトトレキサート（3g／m^2：点滴静注）、ロイコボリン及び2剤髄注1回／週×2週
・18Gy頭蓋照射
6-メルカプトプリン（40mg／m^2：経口）1回／日×4週及び2剤髄注1回／週×3週</td></tr>
<tr><td>超ハイリスク群</td><td>18Gy頭蓋照射
シクロフォスファミド（1000mg／m^2：静注）1回／日×1日
6-メルカプトプリン（40mg／m^2：経口）1回／日×2週
シタラビン（75mg／m^2：点滴静注）5回／週×3～4週
3剤髄注1回／週×3週</td></tr>
<tr><td>中間維持療法</td><td colspan="2">6-メルカプトプリン（40mg／m^2：経口）1回／日
標準リスク群及びハイリスク群：21週まで
超ハイリスク群：24週まで</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>地固め療法</td><td>ビンクリスチン（1.5mg／m²：静注）1回／週×2週
プレドニゾロン（60mg／m²：経口）1回／日×3週
L-アスパラギナーゼ（10000IU／m²：皮下注）2回／週×2週
ピラルビシン（20mg／m²：静注）1回／週×2週
シタラビン　標準リスク群：0.5g／m²：点滴静注 1回／日×4日、2コース
ハイリスク群：1g／m²：点滴静注 1回／日×4日、2コース
超ハイリスク群：2g／m²：点滴静注 1回／日×4日、2コース
ミトキサントロン（5mg／m²：静注）　標準リスク群：1回／日×1日、2コース
ハイリスク群、超ハイリスク群：1回／日×2日、2コース
2剤髄注1回／週、2コース</td></tr>
<tr><td>再地固め療法</td><td>ハイリスク群、超ハイリスク群
エトポシド（150mg／m²：経口）1回／日×4日
L-アスパラギナーゼ（1000IU／m²：静注）1回／日×4日
エノシタビン（150mg／m²：静注）1回／日×4日</td></tr>
<tr><td>化学維持療法
（52週まで継続）</td><td>6-メルカプトプリン（40mg／m²：経口）1回／日
標準リスク群、ハイリスク群：メトトレキサート（25mg／m²：経口）1回／週
超ハイリスク群：メトトレキサート（75mg／m²：静注）1回／4週</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>[効果]
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>全体
（335例）</th><th>標準リスク群
（122例）</th><th>ハイリスク群
（113例）</th><th>超ハイリスク群
（100例）</th></tr>
<tr><td rowspan="3">4年EFS</td><td>男</td><td>50.2％</td><td>54.2％</td><td>41.4％</td><td>55.8％</td></tr>
<tr><td>女</td><td>68.4％</td><td>67.1％</td><td>69.9％</td><td>73.8％</td></tr>
<tr><td>計</td><td>58.4±4.4％</td><td>61.1±6.0％</td><td>62.8±5.1％</td><td>63.5±5.5％</td></tr>
<tr><td colspan="2">4年生存率</td><td>81.7±2.5％</td><td>92.0±3.2％</td><td>82.7±3.1％</td><td>70.2±5.0％</td></tr>
</table>
再発：骨髄 71例、中枢 3例、精巣 7例、骨髄+中枢 4例、骨髄+精巣 4例、その他 4例、合計 93例</td></tr>
</table>

②通常用量頻回投与との比較

CCLSGは、188例のハイリスクALLに対し、患者を二つの治療法（A群、B群）に無作為に振り分け、A群はシタラビン通常用量頻回投与（75mg／m²）、B群はシタラビン大量療法（1.5g／m²）を含む治療を行い、3年EFSはA群70.6±4.8％、B群56.7±5.9％であり、通常用量頻回投与群の有効性を報告している。

従来のハイリスクALL811プロトコールにシタラビンとL-アスパラギナーゼを加えたことと、早期強化療法を強くしたことがハイリスクALL患者の予後が向上した原因とされている。本研究では早期強化療法におけるシタラビンの通常用量と大量療法との比較を行ったが、大量療法の有効性は認められなかった。

本論文については、a.通常用量頻回投与群に6-メルカプトプリン、大量療法群にL-アスパラギナーゼが併用されており、またシクロフォスファミドの用量が両群間で異なる等、シタラビン以外の条件が一定でないこと、b.大量療法群の白血球数減少の度合い及びその期間が一般的に報告されている数値より低いことから用法・用量が不十分であった可能性があることを考慮すると、必ずしも正確な比較がなされているとは言い切れない面もある。

<table>
<tr><td>報告者〔国名〕</td><td>小児癌・白血病研究グループ（CCLSG）ハイリスクALL874プロトコール［日］
藤本孟男、他：臨床血液，34：128－136，1993.</td></tr>
<tr><td>研究期間</td><td>1987.4～1991.11</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>未治療ハイリスクALL 188例（≦15歳）</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同無作為比較試験（A群、B群に無作為割付）</td></tr>
<tr><td>寛解導入療法</td><td>プレドニゾロン（60mg／m^2、経口）day1～28
ビンクリスチン（2.0mg／m^2、静注）×4
アドリアマイシン（25mg／m^2、静注）×3
L-アスパラギナーゼ（2000IU／m^2、筋注or静注）×9
治療開始28日目に骨髄像を判定し、寛解の得られなかった症例は、更に2週間プレドニゾロン、アドリアマイシン、L-アスパラギナーゼによる治療を42日目まで追加</td></tr>
<tr><td rowspan="3">早期強化療法
（地固め療法）</td><td>メトトレキサート（1.5mg／m^2、24時間持続静注）day1
メトトレキサート（3.0mg／m^2、24時間持続静注）day8、15</td></tr>
<tr><td>A群：　シクロフォスファミド（400mg／m^2、静注）day1、14
シタラビン（75mg／m^2、1日2回静注）day2～5、15～18
6-メルカプトプリン（60mg／m^2、経口）day1～28</td></tr>
<tr><td>B群：　シクロフォスファミド（1200mg／m^2、1時間持続静注）day1、14
シタラビン（1.5g／m^2、3時間持続静注、12時間毎1日2回）day2、3、15、16
L-アスパラギナーゼ（2000IU／m^2、筋注）day3、16</td></tr>
<tr><td>再寛解導入療法</td><td>プレドニゾロン（40mg／m^2、経口）day1～28
ビンクリスチン（2.0mg／m^2、静注）×4
アドリアマイシン（25mg／m^2、静注）×3
L-アスパラギナーゼ（2000IU／m^2、筋注）×5</td></tr>
<tr><td>寛解維持療法</td><td>プレドニゾロン（120mg／m^2、経口）day1～5
ビンクリスチン（2.0mg／m^2、静注）
6-メルカプトプリン（175mg／m^2、経口）day1～5　　2週毎に繰り返し
メトトレキサート（225mg／m^2、静注）</td></tr>
<tr><td>中枢神経系白血病
予防</td><td>メトトレキサート（8～12mg／m^2、髄注）day1、28、36　　頭蓋照射するまで6週毎に
ハイドロコーチゾン（30～50mg／m^2、髄注）day1、28、36　　繰り返し</td></tr>
<tr><td>中期再寛解導入及び
強化療法</td><td>完全寛解導入1年後に3年間実施
再寛解導入療法（プレドニゾロン、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼ、アドリアマイシン）
強化療法（シタラビン、シクロフォスファミド、6-メルカプトプリン）
寛解維持療法（プレドニゾロン、ビンクリスチン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>［効果］
<table>
<tr><th></th><th>A群</th><th>B群</th></tr>
<tr><td>CR率</td><td>89.4％（93／104例）</td><td>98.7％（78／79例）</td></tr>
<tr><td>3年EFS</td><td>70.6±4.8％</td><td>56.7±5.9％</td></tr>
</table>
再発：A群　16例（骨髄再発13、中枢神経単独再発1、骨髄中枢神経同時再発2）
B群　33例（骨髄再発28、中枢神経単独再発2、骨髄中枢神経同時再発2、腎再発1）

［副作用］
A群：アナフィラキシー症状（6例）、脳神経症状（2例）、発熱（1例）
寛解導入療法中1例死亡（敗血症）
B群：膵炎（1例）、歩行障害（1例）
寛解導入療法中1例死亡（消化管出血）</td></tr>
</table>

③施行時期の比較

九州山口小児がん研究グループ（KYCCSG）は、ハイリスクALLと診断された125例の小児患者を対象に、再寛解導入療法（地固め療法）にシタラビン大量療法（1g／m^2）を従来の治療（AL851）より早期に施行（ALHR88では15週目、AL851では21週目）した。その結果、ALHR88及びAL851の3年EFSは、74.3±5.2％及び61.8±6.6％であり、シタラビン大量療法を早期に行う方が予後に好影響を与える結果であった。また、小児男児で問題となる精巣再発も防止が可能であったと報告している。

報告者〔国名〕	九州山口小児がん研究グループ（KYCCSG）[日] Matsuzaki, A., et al.: Medical and Pediatric Oncology, **26**: 10－19, 1996.
研究期間	1985.4～1990.7
対象	未治療ハイリスクALL 125例（≦16歳）
試験デザイン	多施設共同試験
治療	プロトコールALHR88、プロトコールAL851
結果	[効果]

	ALHR88			AL851
	計	A arm	B arm	
CR率	97.1％（68／70例）	100％（56／56例）	85.7％（12／14例）	92.7％（51／55例）
3年EFS	74.3±5.2％	80.4±5.3％	50.0±13.4％	61.8±6.6％
5年EFS	62.5±6.1％	68.9±6.7％	35.7±12.8％	49.1±6.7％
9年EFS	－	－	－	47.1±6.8％

導入失敗例6例：5例（ALHR88が1例、AL851が3例）は敗血症、1例（AL851）は急性腎不全

プロトコールALHR88

寛解導入療法	プレドニゾロン（60mg／m^2、経口）14日間連続 ビンクリスチン（2mg／m^2、静注）1週間毎に2回 ダウノルビシン（25mg／m^2、静注）day3、4
	B arm（骨髄芽球比率25％以上又はT細胞ALL） プレドニゾロン（60mg／m^2、経口）14日間連続 ビンクリスチン（2mg／m^2、静注）1週間毎に2回 シタラビン（500mg／m^2、点滴静注）4回 L-アスパラギナーゼ（10000IU／m^2、点滴静注）1回 A arm（それ以外） プレドニゾロン（60mg／m^2、経口）14日間連続 ビンクリスチン（2mg／m^2、静注）1週間毎に2回 L-アスパラギナーゼ（10000IU／m^2、点滴静注）1回
地固め療法	メトトレキサート（500mg／m^2、点滴静注）day30、44
中枢神経系白血病予防	メトトレキサート（6～12mg、髄注） 頭蓋放射線照射
再寛解導入療法（地固め療法）15週目より開始	デキサメタゾン（8mg／m^2、経口）7日間隔14日間 ビンクリスチン（2mg／m^2、静注）1週毎に4回 アドリアマイシン（25mg／m^2、静注）2週毎に2回 L-アスパラギナーゼ（10000IU／m^2、点滴静注）4回 シタラビン（1g／m^2、点滴静注）12時間毎に4回 シタラビン投与終了後L-アスパラギナーゼ（10000IU／m^2、筋注）
寛解維持療法	中枢神経系白血病予防療法中に顆粒球数が2000／μL以上より開始 a）6-メルカプトプリン（120mg／m^2、経口）day1～4 →シクロフォスファミド（600mg／m^2、点滴静注）day5 b）シクロフォスファミド（70mg／m^2、経口）day1～4→ダウノルビシン（45mg／m^2、静注）day5 c）メトトレキサート（10mg／m^2、経口）day1～4→ビンクリスチン（2mg／m^2、静注）day5 2週間毎にa→b→a→c、8週間を1サイクル

プロトコールAL851

寛解導入療法	プレドニゾロン（60mg／m^2、経口）28日間連続 ビンクリスチン（2mg／m^2、静注）1週間毎に4回 ダウノルビシン（25mg／m^2、静注）day3、4 L-アスパラギナーゼ（10000IU／m^2、点滴静注）day11～17
地固め療法	メトトレキサート（500mg／m^2、点滴静注）day30、44
中枢神経系白血病予防	メトトレキサート（6～12mg、髄注）day11、29、44、51、58、65 頭蓋放射線照射（51日目より24Gyを16等分して実施）
寛解維持療法	中枢神経系白血病予防療法中に顆粒球数が2000／μL以上より開始 a）6-メルカプトプリン（120mg／m^2、経口）day1～4 →シクロフォスファミド（600mg／m^2、点滴静注）day5 b）シクロフォスファミド（70mg／m^2、経口）day1～4→ダウノルビシン（45mg／m^2、静注）day5 c）メトトレキサート（10mg／m^2、経口）day1～4→ビンクリスチン（2mg／m^2、静注）day5 2週間毎にa→b→a→c、8週間を1サイクル
再寛解導入療法（地固め療法）21週目より開始	寛解維持療法1サイクル終了後2週目より開始 デキサメタゾン（8mg／m^2、経口）28日間 ビンクリスチン（2mg／m^2、静注）1週毎に4回 アドリアマイシン（25mg／m^2、静注）2週毎に2回 シタラビン（1g／m^2、点滴静注）12時間毎に4回 シタラビン投与終了後L-アスパラギナーゼ（6000IU／m^2、筋注）
寛解維持療法	上記の通り

④成人との比較

イタリアのCooperrative Italian Trialでは、再発・難治性ALL患者を対象に、シタラビン大量療法（3g／m^2）とイダルビシンの併用療法で、小児のCR率が68％と良好な成績を得ている。

毒性の少ない寛解導入療法に続いて交叉耐性のない薬剤を用いた地固め療法及び骨髄移植を行うことにより、この極めてリスクの高い集団における疾患コントロールを改善できると報告している。

報告者〔国名〕	Cooperative Italian Trial［伊］ Giona, F., et al.：Ann. Oncol., 1：51－55, 1990.
研究期間	1985.8～1989.4
対象	再発・難治ALL 88例〔小児31例（年齢中央値11歳（1.6～14.9歳））、成人57例〕
試験デザイン	多施設共同試験
寛解導入療法	シタラビン（3g／m^2、3時間点滴静注）12時間毎6回 イダルビシン（12mg／m^2、30分間点滴静注）day1、2、3
地固め療法	CR到達後29例に実施 シタラビン（3g／m^2、3時間点滴静注）12時間毎4回 イダルビシン（12mg／m^2、30分間点滴静注）2回
結果	［効果］ CR率：計 59％（52／88例）、小児 68％（21／31例）、成人 54％（31／57例） 寛解導入無効例：26％（23／88例） 内13例死亡：感染症9例、低Na性昏睡2例、出血1例、腎不全1例 ［副作用］ WHOグレード3以上（うちグレード4） 悪心・嘔吐 2（0）例　粘膜炎 14（1）例　下痢 2（0）例 肝毒性 4（1）例　腎毒性 0（1）例　心毒性 1（1）例 神経毒性 1（1）例　高血糖 2（0）例

また、The University "La Sapienza" においても、再発・難治性ALL患者に対し、シタラビン大量療法（3g／m^2）とイダルビシンの併用で、小児においてCR率84％の成績を報告している〈p.222〉。

⑤難治性小児ALL

アメリカのChildren's Cancer Group（CCG）では、初回再発症例で再寛解導入療法により2回目の寛解が得られなかった極めて予後の悪い症例に対して、シタラビン大量療法（3g／m^2）とL-アスパラギナーゼの併用により、42％のCR率を得たと報告している。

報告者〔国名〕	Children's Cancer Group（CCG）〔米〕 (Harris, R. E., et al.：Medical and Pediatric Oncology, **30**：233－239, 1998.)
研究期間	1980. 4～1992. 4
対象	1年以内の初回再発ALL（＜21歳）でビンクリスチン、プレドニゾロン、L-アスパラギナーゼ、イダルビシン、ダウノマイシンによる再寛解導入不能症例 52例
試験デザイン	多施設共同試験
寛解導入療法	シタラビン（3g／m^2／12時間、3時間点滴） day1～2、8～9 L-アスパラギナーゼ（6000IU／m^2、i.m.） day2、9　　1コース
結果	[効果] CR率：42％（22／52例） 6ヵ月生存率：36％ 6ヵ月EFS：27％ [副作用] 早期死亡　19％（10／52例）　感染症　33％（17／52例）　真菌症　33％（17／52例）

また、アメリカのPOGでは、小児B-ALL及びⅣ期small noncleaved-cellリンパ腫に対し、生存率20％未満であった治療レジメンにシタラビン大量療法（3g／m^2）を組み込むことにより、89％のCR率と、65％の4年EFSが得られている。

報告者〔国名〕	Pediatric Oncology Group（POG）〔米〕 (Bowman, P., et al.：J. Clin. Oncol., **14**：1252－1261, 1996.)
研究期間	1986. 10～1992. 10
対象	B-ALL（2.4～17.1歳） 74例、リンパ腫（1.3～19.2歳） 59例
試験デザイン	多施設共同試験
寛解導入・地固め療法	シクロフォスファミド（300mg／m^2／12時間） day1～3 ビンクリスチン（1.5mg／m^2（最大2g／m^2）） day4、11 アドリアマイシン（50mg／m^2） day4 メトトレキサート（12mg／m^2、髄注） day4、11 シタラビン（50mg／m^2、髄注） day1～3、11　　1、3コース目 シタラビン（3g／m^2／12時間、3時間点滴） day2～3 メトトレキサート（200mg／m^2、i.v.）及び（800mg／m^2、持続点滴） day1 ロイコボリン（30mg／m^2、i.v.） day2 （メトトレキサート投与終了18時間後より、以後12時間毎に3mg／m^2を3回） メトトレキサート（12mg／m^2、髄注） day1 シタラビン（50mg／m^2、髄注） day1　　2、4コース目
結果	[効果] CR率：B-ALL 89％（66／74例）、リンパ腫 96％（57／59例） 4年EFS（全症例）：B-ALL 65±8％、リンパ腫 79±9％ 診断時CNS浸潤（＋）症例数：B-ALL 19例、リンパ腫 17例 4年EFS（CNS浸潤（－）症例）：B-ALL 69±9％、リンパ腫 80±10％ 4年EFS（CNS浸潤（＋）症例）：B-ALL 53±16％、リンパ腫 77±18％ [副作用] 早期死亡　7％（9／133例）（6例：感染症、3例：代謝性合併症） CR中の死亡　5％（6／133例）（5例：感染症、1例：空気塞栓症） 真菌感染症　10％（13／133例）　代謝機能障害　21％（28／133例） 末梢神経障害（対麻痺）　2％（3／133例）　中枢神経系毒性（脳脊髄障害）　2％（3／133例）

5. 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

臨床第Ⅱ相試験及び国内外で実施されたシタラビン大量療法の基礎及び臨床成績を総合的に勘案し、シタラビン大量療法の効能・効果及び用法・用量を設定した。

5.1 効能・効果及びその設定根拠

5.1.1 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。

5.1.2 設定根拠

シタラビン大量療法は、腫瘍細胞内のAra-CTP濃度を高めることにより薬剤耐性を克服し得るものと考えられており、外国（ドイツ、イギリス、フランス等）では効能の承認があり、急性白血病（AML及びALL）に対する一般的治療法として既に確立されている。我国における臨床第Ⅱ相試験において再発・難治性急性白血病（AML及びALL）に対する本療法の再現性が示唆された。国内及び外国においても、再発・難治性急性白血病に対するサルベージ療法として、通常用量のシタラビンを含む多剤併用療法の治療成績を上回る可能性が示唆されている。また、外国において本療法は、再発・難治性急性白血病に対するサルベージ療法だけでなく、初回寛解導入療法及び地固め療法としても広く実施され、予後の改善に寄与している〈p.5～8〉。

また、地固め療法については、臨床第Ⅱ相試験においてCRに到達した症例のうち、地固め療法として治験薬を単独で寛解導入療法と同一投与量及び同一投与スケジュール（一部投与回数の減量あり）で継続投与した5例において、継続投与中に再発を認めずCRを持続し、1例を除き特に重篤な有害事象を認めなかった。特にそのうちの2例においては、治験開始から30ヵ月以上に亘り生存している〈p.186〉。外国においては大規模無作為比較試験が実施されており、未治療例の地固め療法において、通常用量に比べ無病生存率（DFS）を延長することが報告されている〈p.209～217〉。

しかしながら、未治療例に対する寛解導入療法は、急性骨髄性白血病では現在のところアントラサイクリン系抗癌剤と通常用量シタラビンの併用療法が標準的と考えられている。現在までに報告された外国の試験結果によれば、未治療例に対する寛解導入療法におけるシタラビン大量療法の優位性は確立していない。今後、予後不良因子を持つ急性骨髄性白血病や二次性白血病等、薬剤に難反応性であることが予想される症例に対してシタラビン大量療法の適応の可能性があると思われる。一方、急性リンパ性白血病では未治療例に対する寛解導入療法にビンクリスチン、アントラサイクリン系抗癌剤、L-アスパラギナーゼ等の併用療法が広く用いられており、標準的治療と考えられている。外国ではシタラビン大量療法は予後不良因子を持つ症例に対して良好な治療成績が報告されているのみである。

従って、シタラビン大量療法における効能・効果に未治療例に対する寛解導入療法を含めるべきではないと判断した。

①急性骨髄性白血病（AML）

臨床第Ⅱ相試験におけるCR率は53.3％（16／30例）であり、国内外における本療法の単独療法の治療成績（国内：平均47％、外国：平均44％）とほぼ同程度であった〈p.185〉。外国では併用療

法で42～63％のCR率を得ており、再発・難治性AMLに対する本療法の有効性が示唆されている〈p.199～203〉。また、初回寛解導入療法又は地固め療法に用いることによって寛解持続率（RFS）、無病生存率（DFS）等の延長を認めている〈p.204～217〉。

②急性リンパ性白血病（ALL）

ALLを申請効能・効果とする判断根拠は以下のとおりである。

- 臨床第Ⅱ相試験で、症例数は少ないもののCR率22.2％（2／9例）、CR＋PR率33.3％（3／9例）であり、単独療法における反応性が示唆された。
- ALLに対するシタラビン大量療法については、単独療法の効果は不十分（CR：0／5例、PR：1／5例）であり〈p.189～191〉、単独療法ではほとんど用いられていない現状を考慮すると、外国における報告同様、他の抗腫瘍剤との併用によりCR率の向上が見込まれると考えられた。
- 成人ALL自体が難治性であると考えられている中で、特に薬剤に対し難反応性を示す症例や非常に予後不良な症例に対し、従来の治療法に比べ高い反応性を示すことより、長期生存、治癒に向けた治療の可能性を広げることができると考えられた。

臨床第Ⅱ相試験における評価可能例は9例と少ないが、症例登録状況（AML：36例、ALL：10例）は、疾患の比率（AML：ALL＝4：1）からみて妥当なものであり、AMLに比べてALLの集積が特に悪かった訳ではない（疾患の比率から単純計算すると、ALLが目標症例数である16例集積される頃にはAMLは64例集積されることになる）。目標症例数設定〈p.147 表ト－2（2）「目標症例数設定の根拠」の項参照〉の際、統計学的側面を重視した結果、臨床的に実施可能である症例数に対する配慮が欠けていたことは否めない。

ALLの中間目標症例数（8～10例）である10例集積時点で、中間評価における治験継続の条件（CR 1例以上、0例の場合は治験中止）を十分充たしており（CR2例、PR1例）、試験を中止する必要はなかったが、以下のような理由で試験を終了することとした。

- 目標症例数（16例）を集積するためには1年程度の試験期間延長が必要であったと考えられるが、本剤は希少疾病用医薬品であり、早期の製造承認取得が切望されていることを考慮すると、試験期間延長は望ましくないと考えられた。
- ALLに対し本療法は単独療法ではほとんど用いられていないのが現状であり、これ以上単独療法で試験を続行することは倫理的にも問題があると判断した（併用療法における評価については、承認取得後、医師主導の研究グループでの評価を待つことが望ましいと考えられた）。
- 10例（評価可能症例9例）中、2例のCRと1例のPRが認められており、本療法の単独療法における反応性が示唆された。

臨床第Ⅱ相試験におけるCR率は22.2％（2／9例）であり、国内外における本療法の単独療法の治療成績（国内：平均24％、外国：平均29％）とほぼ同程度であった〈p.185〉。単独療法における反応性を評価するために設定したPRを含めて評価すると、寛解率（CR＋PR）は33.3％（3／9例）であり、その90％信頼区間は9.8～65.5％である〈p.160 表ト－12〉。この信頼区間の下限9.8％は、目標症例数設定の際、閾値完全寛解率とした15％〈p.147 表ト－2（2）「目標症例数設定の根拠」の項参照〉には及ばないものの10％近い値を示しており、精度は低いものの、単独療法の反応性の評価には足るものであると判断した。

また、このPRの1例は、前治療で標準的寛解導入療法を2コース施行しても完全寛解不能であったことに加えて、一般に予後不良因子とされているフィラデルフィア染色体（Ph）陽性の難反応例であり、このような症例においても本療法の反応性が認められた。CR 2例のうち1例もPh陽性例であり、一般にALLの中でも特に難反応性といわれる症例に対し、本療法は単独療法でもある程度の反応性を示すことが示唆された。

ALL治療において、本療法は多剤併用療法における重要な薬剤の一つとして位置付けられており、外国では併用療法で32～77％のCR率をあげている〈p.199～203〉。従って、ALLについては「他の抗腫瘍剤と併用する」旨を規定した。

また、予後不良であるハイリスクALLの初回寛解導入療法又は地固め療法として本療法を含む併用療法を用いることで予後が改善される傾向にある。さらに、ALLに合併することが多い中枢神経系白血病（CNS-L）の予防及び治療にも有効である。再発・難治性ALLの様に薬剤に抵抗性を示す症例やハイリスクALLの様に非常に予後不良な症例を一時的ではあってもCRに導入することで、骨髄移植を受ける機会が与えられる等、本療法により長期生存、治癒への可能性を広げることができると考えられた〈p.218～226〉。

以上のことから、シタラビン大量療法の効能・効果を以下のように設定した。

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。

5.2 用法・用量及びその設定根拠

5.2.1 用法・用量

1. 急性骨髄性白血病

通常、成人には、シタラビンとして1回2g／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3g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

2. 急性リンパ性白血病

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g／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2g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態により適宜減量する。

5.2.2 設定根拠

①薬理作用・薬物動態面

i) 抗腫瘍効果に及ぼす投与間隔の影響

ラットの急性白血病モデルでシタラビン（200mg／kg）を急速静注時、投与間隔が9～12時間で抗腫瘍効果が最大となることが確認された。シタラビンの間欠的投与法により、休止期（G_0期）の白血病細胞をDNA合成期（S期）に導入するため、S期細胞の割合が高まり抗腫瘍効果を高めることができると考えられている〈p.103～105〉。

ii) 持続静脈内投与時間

急性白血病患者に12時間毎にシタラビン3g／m^2を1、3及び6時間かけて持続静脈内投与した時の血漿中シタラビン濃度推移（シミュレーション）を比較したところ、トラフ濃度がシタラビンの有効濃度以下であり、腫瘍細胞の増殖同調化による抗腫瘍作用に寄与しているものと考えられた〈p.130～131〉。また、点滴時間とdose limiting factorである中枢神経系毒性（構音障害、拮抗運動反復不全(dysdiadochokinesia)、運動失調、傾眠）との間には関連性があり、1時間以上に点滴時間を延長することで消失することが報告されている〈p.227〉。

iii) 大量療法時に必要な血漿中シタラビン濃度

再発白血病患者に対し血漿中シタラビン濃度と活性代謝物Ara-CTPの細胞内濃度を比較したところ、細胞内Ara-CTPの十分な蓄積を得るにのは約10 μMの血漿中シタラビン濃度が必要なことが示唆されている〈p.129～130〉。

②臨床第Ⅱ相試験

i) 外国での承認用量

ドイツ、フランス等における承認用法・用量は、難治性AML及びALL、慢性骨髄性白血病の急性転

化に対して「シタラビン2～3g／m²を12時間毎に1～3時間かけて2～6日間静注する」となっている。

ii) 薬物動態に関する差

日本人と欧米人（アメリカ、ドイツ）のシタラビン大量療法時の薬物動態試験成績を比較した結果、薬物動態に関して日本人と欧米人との間に差は少なかった〈p.121～128〉。

iii) dose limiting factorとしての中枢神経系毒性

本療法の特異的な副作用として中枢神経系毒性（構音障害、拮抗運動反復不全（dysdiadochokinesia）、運動失調、傾眠）があり、成人急性白血病（AML及びALL）患者の約10％に初回投与後6～8日目に出現する。そのほとんどは軽度で2～3週間以内に回復するものであるが、高齢者ほど重篤なものが多く、非可逆性を示す症例もある。この重篤で非可逆的な中枢神経系毒性がシタラビン大量療法のdose limiting factorとなっている。1回投与量2g／m²と3g／m²の中枢神経系毒性発現頻度を比較すると、3g／m²では中枢神経系毒性の発現率が高く、治療効果の明らかな改善が認められないという報告もある。また、高齢者では中枢神経系毒性の発現頻度がより高いことが示唆されている〈p.227～228〉。

iv) 臨床試験における用法・用量

本試験では成人急性白血病（AML及びALL）患者に対し、安全性、特に中枢神経系毒性について重視し、外国の用法・用量から最も血漿中濃度の低くなる条件を選択した。即ち、1回投与量を外国の承認用量の下限である2g／m²、持続投与時間を承認用法の上限である3時間とした。また、60歳以上の患者に対しては減量投与（1回投与量1.5g／m²まで）も可能とした。

従って、臨床試験での用法用量は、

「シタラビン1回2g／m²を3時間かけて点滴静注し、12時間毎に12回投与する（1コース）。

ただし、60歳以上の患者については1.5g／m²の減量投与も可能とする。

1コースで完全寛解に到達しない症例については、3週間以上の間隔をあけて骨髄機能回復後、更に1コース施行する（最大2コースで治験中止）。」とした。

v) 臨床試験成績〈p.141～188〉

本試験の結果、完全寛解（CR）率はAML 53.3％（16／30例）、ALL 22.2％（2／9例）であり、主な副作用はp.173、表トー26のとおりであった。国内外の有効性及び安全性の成績と比較したところ、ほぼ同様な成績であり、シタラビン大量療法の再現性が示唆された。

③投与希釈液

投与希釈液については、繁用されている5％ブドウ糖液あるいは生理食塩液とし、投与用量は持続投与時間が3時間であることから実施可能性のある300～500mLとした。

なお、これらは臨床第Ⅱ相試験で主として使用された投与方法である。

④適宜減量

臨床第Ⅱ相試験では、高齢者や患者の状態によっては減量投与で同様な有効性と安全性が得られている。安全性を重視するためには、年齢（高齢者）や患者の状態（末梢血、骨髄の状態）により減量する方が望ましいと考えられる。

⑤小児に対する用法・用量

i) 小児における安全性

小児では成人よりも抗癌剤に対する忍容性が高く、シタラビン大量療法におけるdose limiting factorとなる中枢神経系毒性も軽度であることを示唆する臨床成績が報告されている〈p.95～96〉。

ii) 小児における体内動態

シタラビン大量療法時の小児での体内動態（血漿中シタラビン濃度）を成人と比較した結果、小児では成人に比べて全身クリアランス値が小さく、血漿中シタラビン濃度が高いという報告がある〈p.134～137〉。

iii) 小児における臨床試験成績

急性骨髄性白血病（AML）

厚生省がん研究助成金「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法の確立に関する研究」班（共通プロトコールANLL91）において、未治療小児AML患児156例を対象として、シタラビン大量療法（3g／m^2、1日2回3～5日間投与）を含む多剤併用療法を骨髄移植療法と比較した結果、同等な成績が得られている。また、外国においても、初回寛解症例を対象として、シタラビン大量療法（3g／m^2、1日2回3日間投与）を含む強力地固め療法群と自家骨髄移植群を比較し、同等な成績を得たことが報告されている〈p.232～237〉。

急性リンパ性白血病（ALL）

東京小児癌研究グループ（TCCSG）において、未治療小児ALL患児335例を対象として、地固め療法にシタラビン大量療法（0.5～2g／m^2、1日1回4日間投与）を含む多剤併用療法を行ったところ、4年EFS及び生存率は58.4％及び81.7％であった。特に、超ハイリスク群の患児に、シタラビン大量療法（2g／m^2、1日2回3日間投与）を早期強化療法及び地固め療法に用いることにより、標準リスク群及びハイリスク群の患児とほぼ同様の4年EFSが得られている。また、外国においても、再発・難治性小児ALLに対する寛解導入療法においてシタラビン大量療法（3g／m^2、1日2回3～5日間投与）を含む併用療法で、成人に比べ良好なCR率が報告されている〈p.238～243〉。

以上のように、小児急性白血病（AML及びALL）に対するシタラビン大量療法を含めた多剤併用療法の有効性が報告されており、その際の用法・用量はAMLでは3g／m^2、1日2回3日間投与、ALLでは0.5～3g／m^2、1日2回3日間投与であった。

なお、成人より小児のシタラビンの全身クリアランスが小さいにもかかわらず、小児の最大1回投与量（3g／m^2）が成人の1回投与量（2g／m^2）より高くなっている点については、小児における忍容性が成人より高いためと考えられる〈p.95～96〉が、1コースあたりの総投与量は成人よりも少なくなっている。

従って、小児に対する用法・用量については、他の抗腫瘍剤と併用した場合に有効性の認められた下記の用法・用量を設定した。

AML：3g／m^2、1日2回3日間投与

ALL：2g／m^2、1日2回3日間投与

しかしながら、小児に対する本療法の安全性については明確ではないところもあり、使用上の注意において以下のとおり、注意を喚起することとする。

1. 慎重投与

（5）小児（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

（4）小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

（5）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。

⑥持続投与時間（点滴時間）

持続投与時間について有効性の面から考慮すると、腫瘍細胞の増殖同調化を生じさせ、薬物の有効性を高めるためには、薬物濃度が一旦有効濃度以下に低下するような間欠投与が望ましいと考えられる〈p.130〉。急性白血病患者に12時間毎にシタラビン3g／m^2を1、3及び6時間かけて持続静脈内投与した時の血漿中シタラビン濃度推移（シミュレーション）を比較したところ、各投与スケジュールにおいて、血漿中シタラビン濃度は有効濃度以上に達した後、トラフ濃度で有効濃度以下に低下することが示された〈p.130〉。すなわち、3g／m^2投与の場合、有効性の観点からは投与時間を6時間まで延ばすことも可能であると考えられる。しかし、それ以上の長時間持続投与ではトラフ濃度が有効濃度以下に低下しない可能性もあり、有効性の面から望ましくないと考えられる。また、長時間の持続投与は患者の負担も大きく、薬剤の暴露時間が増加することから骨髄抑制が遷延し、それに伴う感染症・敗血症等の発現が増加する可能性が考えられるため、安全性面においても問題が生じるものと考えられる。

一方、一般に持続投与時間を短縮するとCmaxの上昇に伴う副作用が増加すると考えられる。シタラビンは血液-脳関門に対して通過性を示し、また脳脊髄液中ではシタラビンを代謝するデアミナーゼ活性が肝臓、血液等、他の組織より低いことが知られているため、一旦移行したシタラビンは比較的長時間脳脊髄液中に存在する〈p.132～133〉。このことは中枢神経系白血病の予防・治療には有効であると考えられるが、逆にシタラビン大量療法に特有の副作用として低用量で認められない中枢神経系毒性が認められる。これらのことから、持続投与時間の短縮によるCmaxの上昇に伴い、脳脊髄液中シタラビン濃度も上昇するため、中枢神経系毒性の発現の可能性が増加すると考えられる。

以上のように、リスク-ベネフィットの観点から、持続投与時間が長時間の場合はベネフィットの低下及びリスクの増加、また短時間の場合はリスクの増加という問題が生じることが推察される。

従って、持続投与時間（点滴時間）の短縮・延長に関しては用法・用量に関連する使用上の注意において以下のとおり、注意を喚起することとする。

用法用量に関連する使用上の注意

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。

以上のことから、外国の承認用法・用量を基に臨床第Ⅱ相試験の結果を中心に考慮し、シタラビン大量療法における用法・用量を以下のように設定した。

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2g／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3g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

2. 急性リンパ性白血病

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g／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2g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態により適宜減量する。

6. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

既承認のシタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意を参考に、シタラビン大量療法用製剤の使用上の注意（案）を整備した。使用上の注意（案）の設定に際しては、平成9年4月25日薬発第607号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、同種同効薬、抗腫瘍性抗生物質製剤及び外国で承認されているシタラビン大量療法製剤の使用上の注意を参考にして、シタラビン大量療法に関する非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づき作成した。

使用上の注意（案）	設定根拠
警　告 **シタラビン大量療法** 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白血病の治療に十分な知識と経験を持つ医師（同種骨髄移植療法の経験のある医師等）のもとで行うこと。	1. 本療法により重度の骨髄抑制が起こり、感染症等の併発や病状の悪化を助長する可能性があるため設定した。
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。	2. 第Ⅱ相試験では全例で骨髄抑制が起こり、これが強く現れたり、遷延することによって、41例中7例に早期死亡例（2ヵ月以内の死亡）が発現し、その内、「本剤との因果関係あり」とされた症例が3例、「本剤との因果関係を否定できない」とされた症例が2例認められた。
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）で治療を行う等、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。	3. 本療法により重度の骨髄抑制が起こり、感染症等の併発や病状の悪化を助長する可能性があるため設定した。なお、第Ⅱ相試験では41例中7例に早期死亡例（2ヵ月以内の死亡）が発現し、その内、「本剤との因果関係あり」とされた症例が3例、「本剤との因果関係を否定できない」とされた症例が2例認められた。
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。	4. 本療法により重度の骨髄抑制が起こり、感染症等の併発や病状の悪化を助長する可能性があるため設定した。なお、第Ⅱ相試験では41例中7例に早期死亡例（2ヵ月以内の死亡）が発現し、その内、「本剤との因果関係あり」とされた症例が3例、「本剤との因果関係を否定できない」とされた症例が2例認められた。
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（「重要な基本的注意」の項参照）。	5. 本療法により重度の骨髄抑制が起こり、感染症等の併発や病状の悪化を助長する可能性があるため設定した。
6. 本療法施行にあたっては、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択すること。 なお、本療法施行時には、添付文書を熟読すること。	6. 本療法により重度の骨髄抑制が起こり、重篤な感染症を合併している患者及び骨髄機能抑制のある患者等に関し、患者選択が必要なことより設定した。
禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者 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。］	1. シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。 2. 本療法により重度の骨髄抑制が起こる可能性があり、感染症を悪化させるため設定した。
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 骨髄機能抑制のある患者（「警告」の項参照）	本療法により重度の骨髄抑制が起こり、感染症等の併発や病状の悪化を助長する可能性があるため設定した。なお、第Ⅱ相試験では41例中7例に早期死亡例（2ヵ月以内の死亡）が発現し、その内、「本剤との因果関係あり」とされた症例が3例、「本剤との因果関係を否定できない」とされた症例が2例認められた。

使用上の注意（案）	設定根拠
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 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。	持続投与時間（点滴時間）の短縮・延長に関しては注意を喚起する必要があることから設定した。
使用上の注意 **1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） （1）肝障害のある患者 ［副作用が強くあらわれるおそれがある。］ （2）腎障害のある患者 ［副作用が強くあらわれるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照］ （3）感染症を合併している患者 ［骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。「警告」、「重要な基本的注意」の項参照］ （4）高齢者（「高齢者への投与」の項参照） （5）小児（「重要な基本的注意」の項参照） （6）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当すること及び第Ⅱ相試験（安全性評価対象症例数41例）で認められた副作用に基づき設定した。
2. 重要な基本的注意 （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。 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。 ①38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合、感染症を疑い、血液培養による感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗生物質を投与する。 また、抗細菌性抗生物質が無効の場合は、好中球減少時にも有効な抗真菌剤を早期より併用する。 ②G-CSFは、承認されている範囲内で、積極的に投与する。 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（「相互作用」の項参照）。 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。 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）を行う等、患者の状態を十分に観察し、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。 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等、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。	（1）第Ⅱ相試験（安全性評価対象症例数41例）で認められた副作用発現率（例数）に基づき設定した。 1）白血球数、好中球数、血小板数の最低値（nadir）から回復までの期間が2～3週間であったため、患者管理が重要と考えられ設定した。 ①全例に発熱を認めたため、感染症及び真菌症対策として施行した経験から設定した。 ②全例に白血球数減少を認めたため、感染症及び真菌症対策として施行した経験から設定した。 2）併用療法の施行にあたり、注意を喚起する必要があることから設定した。 3）投与中に急激に白血球数が減少する等、高度の骨髄機能抑制を起こして死亡した患者を1例経験したことから設定した。 4）本剤の投与により重度の骨髄抑制が起こる可能性があり、頻回に臨床検査を実施することで患者の状態が把握でき適切な処置が行えるよう設定した。 5）継続投与の5例中1例に死亡例が発現したため、十分に患者の状態を把握するために設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>（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。</td><td>（2）外国製剤の使用上の注意に記載されており、本療法に特有な副作用であることから、第Ⅱ相試験（安全性評価対象症例数41例）で認められた副作用発現状況に基づき設定した。
結膜炎（39.0％）が投与開始後、中央値6日（2～10日）で発現、副腎皮質ホルモン点眼剤等により、中央値6.5日（1～18日）で消失したが、治療関連死の1例は死亡するまで（37日間）持続した。
発疹（56.1％）が投与開始後、中央値5.5日（2～13日）で発現、副腎皮質ホルモン剤等により、中央値10.5日（1～27日）で消失又は軽快した。</td></tr>
<tr><td>（3）腎障害のある患者では、中枢神経系障害が多く発生するとの報告があるので、減量を考慮する等注意して投与すること。</td><td>（3）外国において中枢神経系毒性が腎障害患者に多く発現するという報告があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>（4）小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。</td><td>（4）シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。</td></tr>
<tr><td>（5）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。</td><td>（5）シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>他の抗腫瘍剤
放射線照射</td><td>併用により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、減量する等慎重に行うこと。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">フルシトシン</td><td>骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、併用する場合には患者の状態を観察しながら、減量する等慎重に投与すること。</td><td>骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。</td></tr>
<tr><td>フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。</td><td>フルシトシンの血中濃度の低下による。</td></tr>
</table></td><td>シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 **シタラビン大量療法** 臨床第Ⅱ相試験において、本療法との因果関係が否定できない死亡例が5例（感染症、真菌性肺炎・敗血症、心不全、成人呼吸窮迫症候群、肝不全）認められた。 安全性評価対象症例41例中、発現した副作用は食欲不振（95.1％）、嘔気（90.2％）、嘔吐（80.5％）、下痢（58.5％）等の消化器症状、その他発熱（90.2％）、全身倦怠感（92.7％）であった（承認時）。	第Ⅱ相試験（安全性評価対象症例数41例）で確認された副作用発現頻度に基づき設定した。
(1) **重大な副作用** **1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害** 白血球減少、血小板減少、出血、貧血、巨赤芽球様細胞の発現等の副作用が強くあらわれるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の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（「警告」の項参照）。	1）シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法により頻度及び重症度が増加する可能性があるため設定した。
2) ショック ショック（頻度不明）を起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められる場合は投与を中止し、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。	2）シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。
3) シタラビン症候群 シタラビン症候群（頻度不明）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ので、十分観察を行うこと。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。	3）外国製剤の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。
4) 成人呼吸窮迫症候群 成人呼吸窮迫症候群（2.4％）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部Ｘ線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。	4）第Ⅱ相試験（安全性評価対象症例数41例）で1例に成人呼吸窮迫症候群が発現し、死亡した症例が認められたため設定した。
5) 高ビリルビン血症を伴う肝障害 高ビリルビン血症を伴う肝障害（2.4％）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	5）第Ⅱ相試験（安全性評価対象症例数41例）で1例に高ビリルビン血症が発現し、死亡した症例が認められたため設定した。
6) 完全房室ブロック 完全房室ブロック（2.4％）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	6）第Ⅱ相試験（安全性評価対象症例数41例）で1例に完全房室ブロックが発現した症例が認められたため設定した。
7) 中枢神経系障害、消化管潰瘍、肝膿瘍、急性膵炎、肺浮腫、間質性肺炎、有痛性紅斑 一般に可逆的である言語障害、運動失調、傾眠、昏睡、白質脳症等の中枢神経系障害、消化管潰瘍、肝膿瘍、急性膵炎、肺浮腫、間質性肺炎、有痛性紅斑があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	7）外国製剤の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠

(2) その他の副作用

種類＼頻度	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、傾眠、言語障害	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		GPT上昇、GOT上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、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

第Ⅱ相試験（安全性評価対象症例数41例）で確認された副作用発現頻度及び臨床検査値異常変動発現頻度に基づき設定した。

皮　膚

脱毛（症） 56.1％、発疹 56.1％

精神神経系

頭痛 34.1％、活動低下 29.3％、傾眠 12.2％、言語障害 7.3％、めまい 2.4％、知覚不全 2.4％

末梢神経障害：外国の報告で認められており、本療法にも該当することから設定した。

消化器

食欲不振 95.1％、嘔気 90.2％、嘔吐 80.5％、下痢 58.5％、口内炎 4.9％、血便 4.9％、イレウス 2.4％、しゃっくり 2.4％、舌痛 2.4％、肛門周囲炎 2.4％

腹痛：シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。

肝　臓

GPT上昇 31.7％、GOT上昇 29.3％、LDH上昇 29.3％、ビリルビン上昇 26.8％、肝機能異常 26.8％、Al-P上昇 24.4％、γ-GTP上昇 22.0％

代謝異常

電解質異常 26.8％、血中尿酸上昇・低下 24.4％

循環器

頻脈 9.8％、低血圧 9.8％、ECG異常 4.9％、高血圧 2.4％、心膜炎 2.4％

血液凝固系

フィブリノーゲン増加 41.5％、凝固時間延長・短縮 22.0％、FDP増加 12.2％、播種性血管内凝固症候群 4.9％、血痰 2.4％、出血 2.4％

腎　臓

BUN上昇・低下 17.1％、尿糖陽性 9.8％、クレアチニン上昇 7.3％、尿蛋白陽性 7.3％、尿潜血 4.9％、尿円柱 2.4％、尿中結晶 2.4％、腎機能異常 2.4％

その他

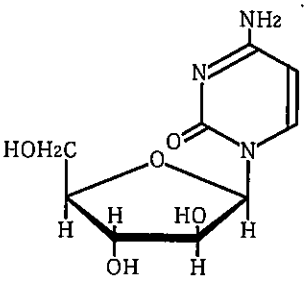
倦怠（感） 92.7％、発熱 90.2％、CRP上昇 68.3％、低蛋白血症 43.9％、結膜炎 39.0％、体重増加・減少 14.6％、CK上昇・低下 14.6％、感染 14.6％、敗血症 12.2％、ウロビリノーゲン陽性 9.8％、薬物性発熱 4.9％、筋（肉）痛 4.9％、胸膜炎 2.4％、腹水 2.4％、IgG減少 2.4％

血栓性静脈炎：シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 高齢者への投与 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^2までの減量投与も考慮し、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。 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。	外国において中枢神経系毒性が高齢者に多く発現するという報告があり、1回投与量1.5g／m^2に減量する必要性が示唆されている。 第Ⅱ相試験においても60歳以上の高齢者は75％（1.5g／m^2）まで減量投与をしても有効であったため設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。] (2) 授乳婦 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。 [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]	シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。
7. 過量投与 外国において、4.5g／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。	外国製剤の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。
8. 適用上の注意 本剤には「一点カットアンプル」を採用しているが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。	シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。
9. その他の注意 本剤の通常量療法では、承認外投与経路である髄腔内投与でメトトレキサートと併用された症例（しばしば放射線照射も併用されている）で、まれに白質脳症等の中枢神経系障害が報告されている。	シタラビン通常用量製剤（キロサイド注）の使用上の注意に記載されており、本療法にも該当することから設定した。

現 行

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	4－アミノ－1－β－D－アラビノフラノシル－2（1*H*）－ピリミジノン（別名 シタラビン）の製剤
構造式	
効能・効果	1. 急性白血病（赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）。 2. 消化器癌（胃癌、胆のう癌、胆道癌、膵癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、肺癌、乳癌、女性性器癌（子宮癌、卵巣癌等）等。ただし他の抗腫瘍剤（5-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、クロモマイシンA3、アメトプテリン〈メトトレキサート〉、ビンクリスチン、ビンブラスチン等）と併用する場合に限る。 3. 膀胱腫瘍
用法・用量	1. 急性白血病 (1) 寛解導入 急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常1日小児0.6～2.3mg／kg、成人0.8～1.6mg／kgを250～500mlの5％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は20mlの20％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常2～3週間連続投与を行う。 (2) 維持療法 寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を1週1回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。 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（5-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、クロモマイシンA3、アメトプテリン〈メトトレキサート〉、ビンクリスチン等）と併用するときは、シタラビンとして通常1回0.2～0.8mg／kgを1週間に1～2回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。 (2) 局所動脈内注射 局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常1日0.2～0.4mg／kgを他の抗腫瘍剤（5-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、ビンクリスチン、ビンブラスチン等）と併用して持続注入ポンプで投与する。 3. 膀胱腫瘍 膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤（マイトマイシンC等）と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常100～300mgを10～40mlの生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して1日1回又は週2～3回膀胱内に注入する。 年齢、症状により適宜増減する。 併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

劇薬等の指定	劇薬	製剤	指定	製剤	要指示	製剤

市販名及び有効成分・分量	製剤：キロサイド注（1管中にシタラビン20、40、60、100、200mg含有）

毒性

	LD50（mg／kg）		経口	皮下	腹腔内	静脈内
急性	マウス	♂	3250	＞10000	＞10000	＞7000
		♀	3150	＞10000	＞10000	＞7000
	ラット	♂	＞5000	＞5000	＞5000	＞5000
		♀	＞5000	＞5000	＞5000	＞5000

	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg／kg／日）	無毒性量（mg／kg／日）	主な所見
亜急性	ラット	4週間	静脈内	22、66、200、600	＜22	体重増加の抑制、立毛・被毛の光沢消失、赤血球・白血球・血小板の減少、胸腺・リンパ節の萎縮、骨髄の低形成、副腎皮質の肥大

	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg／kg／日）	無毒性量（mg／kg／日）	主な所見
慢性	ラット	26週間	静脈内	8、40、200	＜8	体重増加の抑制、立毛・被毛の光沢消失、白血球・赤血球・血小板の減少、胸腺・リンパ節の萎縮、骨髄の低形成、副腎皮質の肥大

副作用

副作用調査症例数：198例

副作用の種類	例数（％）
悪心、嘔気、嘔吐	38（19.2）
食欲不振	7（ 3.5）
白血球減少	4（ 2.0）
腹部膨満感	3（ 1.5）
出血、出血傾向	3（ 1.5）
等	

単独投与時の副作用、承認時及び承認時以降（昭和51年4月30日まで）の調査による

会社	日本新薬株式会社　製剤：製造

追　加

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）における下記療法 ・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法） ・地固め療法 ただし、急性リンパ性白血病については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。
用法・用量	1. 急性骨髄性白血病 通常、成人には、シタラビンとして1回2g／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3g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。 2. 急性リンパ性白血病 通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g／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2g／m^2を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。 なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	製剤：キロサイドN注（1管中にシタラビン400mg含有）
毒　　性	
副　作　用	副作用発現率 41／41＝100％　　臨床検査異常発現率 39／41＝95.1％ 副作用の種類　例数 食欲不振　39 倦怠（感）　38 嘔気　37 発熱　37 嘔吐　33 等 臨床検査異常の種類　例数 CRP上昇　28 血漿フィブリノーゲン増加　17 血清GPT上昇　13 血清GOT上昇　12 LDH上昇　12 等
会　　社	日本新薬株式会社　　製剤：製造