トリセノックス注 10㎎

同種同効品一覧表

日本新薬株式会社

同種同効品の選択理由

現在、我国では急性前骨髄球性白血病（Acute promyelocytic leukemia；APL）の治療に対して急性白血病の適応をもつ種々の抗癌剤が使用されているが、本剤と同じ APL の適応を有する抗癌剤は

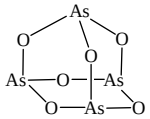
トレチノイン製剤：ATRA）のみであり、また APL が含まれる急性骨髄性白血病（Acute myelocytic leukemia；AML）に対して適応を有するのはキロサイド N 注（シタラビン大量療法）と

（塩酸イダルビシン）のみである。

一方、本剤の米国 FDA の審査報告書には APL または AML に対して適応を有する薬剤として、8 種類の薬剤（シタラビン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ミトキサントロン、イダルビシン、トレチノイン、ダウノルビシン、6-チオグアニン（国内未承認））が記載されており、6-チオグアニンを除く 7 種類の薬剤は我国においても APL 治療に繁用されている。したがって、本剤の同種同効品として下記の薬剤を記載することとした。

表１　トリセノックス注１０ｍｇ（三酸化ヒ素）
表２　キロサイドＮ注（シタラビン大量療法）
表３　キロサイド注（シタラビン）
表４　（シタラビン）
表５　（塩酸ドキソルビシン）
表６　（シクロホスファミド）
表７　（塩酸ミトキサントロン）
表８　（塩酸イダルビシン）
表９　（トレチノイン製剤）
表１０　（塩酸ダウノルビシン）

表１　　トリセノックス注１０ｍｇ（三酸化ヒ素）

一般名	三酸化ヒ素
販売名	トリセノックス注１０ｍｇ
会社名	日本新薬株式会社
承認年月日	―
再評価／再審査 年月日	―
規制区分	毒薬
化学構造式	 As_2O_3：197.84
剤型・含量	剤型：水性注射液 本剤は 1 管（10mL）中三酸化ヒ素 10mg を含有する。添加物として水酸化ナトリウム 12mg 及び pH 調節剤を含有する。
効能・効果	再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 染色体検査（t(15;17)転座）又は遺伝子検査（PML-RARα遺伝子）により急性前骨髄球性白血病と診断された患者に使用すること。本剤により完全寛解を得た後に再発した急性前骨髄球性白血病に対して、本剤の有効性・安全性は確立していない。
用法・用量	通常、三酸化ヒ素として、0.15mg/kg を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 100～250mL とし、1～2 時間かけて投与する。 １．寛解導入療法：骨髄寛解が得られるまで 1 日 1 回静脈内投与する。合計の投与回数は 60 回を超えないこと。 ２．寛解後療法：寛解が得られた場合には、寛解導入終了後 3～6 週間後に開始する。5 週間の間に 1 日 1 回、計 25 回静脈内投与する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ １．　投与にあたっては 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して使用し、他の薬剤又は輸液と混合しないこと。 ２．　本剤投与時に、急性の血管収縮・拡張に伴う症状（低血圧、めまい、頭部ふらふら感、潮紅、頭痛等）が認められた場合には 4 時間まで投与時間を延長することができる。 ３．　寛解後療法の用法・用量を複数回繰り返し（本剤の 25 回を超える投与）実施した場合の有効性・安全性は確立していない（投与経験が極めて少ない）。
使用上の注意	**警　告** １．本剤による治療は危険性を伴うため、原則として、投与期間中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（特に急性前骨髄球性白血病（APL））の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで治療を行うこと。 ２．本剤は QT 延長、完全房室ブロック等の不整脈をおこすことがある。QT 延長は致命的となりうる torsade de pointes（TdP）タイプの心室性不整脈を引き起こすことがあるので失神や頻脈あるいは不整脈が認められた場合には、休薬し、症状によっては投与中止も考慮に入れること。投与開始前には 12 誘導心電図を実施し、血清中電解質（カリウム、カルシウム、マグネシウム）及びクレアチニンについて検査すること。電解質異常が認められている場合には是正し、QT 延長をきたす併用薬剤の投与を避けること。本剤投与中は 12 誘導心電図を最低週 2 回実施し、さらに心電図モニター等による監視も考慮すること。（「重大な副作用」の項参照） ３．本剤は APL 分化症候群（APL differentiation syndrome）と呼ばれるレチノイン酸症候群と類似した副作用が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。このような症状があらわれた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） ４．本剤使用にあたっては、「禁忌」、「原則禁忌」、「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、本剤使用時には、添付文書を熟読すること。

禁　忌（次の患者には投与しないこと）
１．ヒ素に対して過敏症の既往歴のある患者
２．妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

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）
妊娠する可能性のある婦人（「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（１）QT 延長の既往歴のある患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症、心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者
[QT 延長の危険性が増大する。]
（２）QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]
（３）心疾患（心筋梗塞、心筋障害等）又はその既往歴のある患者
[症状が悪化するおそれがある。]
（４）肝障害のある患者
[代謝機能の低下により、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。]
（５）腎障害のある患者
[排泄機能の低下により、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。]
（６）高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]
（７）小児等
[「小児等への投与」の項参照]

２．重要な基本的注意
（１）本剤は動物実験で催奇形性を示唆する所見が認められており、胎児等への影響が疑われるので、女性患者については使用上の注意を厳守し、次の点に留意すること。
(ｱ) 投与開始に当たっては、妊娠していないことを確認する。
(ｲ) 妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導する。
(ｳ) 投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止する。
（２）本剤は動物実験で雄性生殖能に及ぼす影響が認められていることから、男性患者の使用に際しては、投与期間中及び最終投与後少なくとも３ヶ月は避妊させること。
（３）本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、生化学的検査（電解質等）、血液学的検査及び血液凝固能検査は寛解導入療法では最低週 2 回、寛解後療法では最低週 1 回実施すること。臨床状態が不安定な患者には更に頻回行うこと。
（４）本剤は QT 延長、完全房室ブロック等の不整脈を引き起こすことがあるので、治療中は 12 誘導心電図を最低週２回実施し、さらに心電図モニター等による監視も考慮した上で、異常所見が認められた場合には、休薬し、症状によっては投与中止も考慮に入れること。投与終了後も本剤による QT 延長等の不整脈が認められる場合は、症状が認められなくなるまで、心電図モニターや 12 誘導心電図による検査を行い、適切な処置を行うこと。なお、心電図検査での適切な読影や異常時の処置法については循環器内科専門医の助言を得ることが望ましい。
（５）本剤により APL 分化症候群（発熱、呼吸困難、体重増加、肺浸潤、胸水又は心嚢液貯留等によって特徴づけられ、白血球増加症を伴う場合と伴わない場合がある）が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。なお、このような症状があらわれた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行うこと。
（６）本剤により高度の白血球増加症が引き起こされることがあるので、観察を十分に行い、末梢白血球数が 30,000 /mm³ を超えた場合には、休薬し、経過観察や白血球数に応じた化学療法剤の使用等の適切な処置を行うこと。なお、化学療法剤の使用にあたっては、危険性を伴うので、十分注意すること（本剤と化学療法剤の併用についての有効性と安全性は確立されていない）。
（７）急性前骨髄球性白血病に併発する播種性血管内凝固症候群（DIC）では、線溶活性亢進を伴う致命的な出血傾向（脳出血、肺出血等）が報告されている。本剤投与中にこのような症状があらわれた場合には、血小板輸血等の適切な処置を行うこと。
（８）本剤は肝機能異常を起こすことがあるので、肝機能検査を投与前、投与中は定期的に行い、異常が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。
（９）本剤は血糖値の上昇を起こすことがあるので、検査を投与前、投与中は定期的に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
（１０）神経障害は無機ヒ素の長期曝露による毒性として知られている。本剤は錯感覚、感覚減退等の神経障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状が重度な場合には、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

３．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
ドロペリドール 抗精神病薬 クロルプロマジン、ハロペリドール、ピモジド、チオリダジン等 抗うつ薬 イミプラミン等 抗不整脈薬 アミオダロン、ベプリジル、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジン、ソタロール等 フロセミド プロブコール ファモチジン プロピベリン 消化管運動亢進薬 シサプリド、ドンペリドン等 抗菌薬 クラリスロマイシン、エリスロマイシン、スパルフロキサシン等 抗真菌薬 フルコナゾール等 ペンタミジン	QT 延長、心室性不整脈（TdP を含む）を起こすおそれがある	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 延長あるいは心室性不整脈（TdP を含む）を起こすことがあるため
利尿薬 トリクロルメチアジド等 アムホテリシンＢ	電解質異常を引き起こす	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 延長の原因となる電解質異常を起こすことがあるため

（「薬物動態（薬物相互作用）」の項参照）

４．副作用

（１）重大な副作用

１．心電図 QT 延長：

本剤は QT 延長、完全房室ブロック等の不整脈を引き起こすことがあり、QT 延長は致命的となりうる torsade de pointes（TdP）タイプの心室性不整脈を引き起こすことがある。TdP の危険因子は、QT 延長の程度、QT 延長を起こす薬剤の併用、TdP の既往、先在する QT 延長、うっ血性心不全、虚血性心疾患、カリウム排泄型利尿薬の投与、低カリウム血症や低マグネシウム血症等である。本剤による治療を開始する前には、12 誘導心電図を実施し、血清中電解質（カリウム、カルシウム、マグネシウム）及びクレアチニンについて検査すること。電解質異常が既に認められている場合には是正し、QT 延長をきたす併用薬剤の投与を避けること。それでも 500msec 以上の QTc が認められた場合は、本剤による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を開始すること。本剤投与中については、12 誘導心電図を最低週 2 回実施し、さらに心電図モニター等による監視も考慮した上で、カリウム濃度を 4mEq/dL 以上、マグネシウム濃度を 1.8mg/dL 以上に維持すること。QT 間隔が 500msec を超えた患者は、随伴する危険因子が有る場合にはただちにこれを是正する処置を講じ、本剤による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を継続すること。失神や頻脈あるいは不整脈が認められた場合には、血清中電解質を検査し、QTc 間隔が 460msec 以下になり電解質異常が是正され、失神や頻脈あるいは不整脈が認められなくなるまで本剤による治療を一時的に中断すること。米国においてアムホテリシン B を併用していた１例で、本剤による寛解導入療法中に TdP が発症したとの報告がある。

２．APL 分化症候群：

本剤は APL 分化症候群（APL differentiation syndrome）と呼ばれるレチノイン酸症候群と類似した副作用が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行うこと。このような症状があらわれた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行うこと。

３．白血球増加症：

本剤により高度の白血球増加症が引き起こされることがあるので、観察を十分に行い、末梢白血球数が 30,000 /mm³ を超えた場合には、休薬し、経過観察や白血球数に応じた化学療法剤の使用等の適切な処置を行うこと。なお、化学療法剤の使用にあたっては、危険性を伴うので、十分注意すること（本剤と化学療法剤の併用についての有効性と安全性は確立されていない）。

（２）その他の副作用

米国の Phase Ⅰ / Ⅱ試験及び PhaseⅢ試験 52 例で発現した副作用一覧

	50%以上 （26 例以上）	5～50%未満 （3～25 例）	5%未満 （1～2 例）
循環器		頻脈、心電図 QT 補正間隔延長、心電図 QT 延長、心電図異常、潮紅	不整脈、徐脈、心筋症、動悸、心嚢液貯留、心膜炎、洞性頻脈、低血圧、起立性低血圧、血圧低下、機能性心雑音
呼吸器		呼吸困難、労作性呼吸困難、胸水	無気肺、咳嗽、呼吸困難増悪、低酸素症、胸膜痛、肺胞出血、頻呼吸、喘鳴音、咽喉頭疼痛、捻髪音
消化器		下痢、悪心、嘔吐 食欲減退	腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、血性下痢、口内乾燥、消化不良、便失禁、鼓腸、排便回数増加、歯肉出血、口唇潰瘍、軟便、食欲不振
肝臓		ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加	血中ビリルビン増加、血中 LDH 増加
腎臓			乏尿、腎機能障害、着色尿、血中クレアチニン増加、BUN 減少、BUN 増加、尿中蛋白陽性
電解質異常		低カルシウム血症、低カリウム血症、血中マグネシウム減少、	高カリウム血症、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、
血液		貧血、白血球増加症、好中球減少症	発熱性好中球減少症、血小板減少症 点状出血、斑状出血
血管障害			蒼白、血管炎、
皮膚		皮膚炎、そう痒症	神経皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、顔面浮腫、局所性表皮剥脱、眼窩周囲浮腫、紅斑性皮疹、そう痒性皮疹、鱗屑性皮疹、皮膚色素過剰、多汗症、皮膚病変
代謝・栄養障害	高血糖		低血糖症、ケトアシドーシス
全身状態		浮腫、胸痛、疲労、疼痛、発熱、体重増加	胸部不快感、倦怠感、悪寒、腫脹、体重減少
精神神経系		浮動性めまい、頭痛、感覚減退、錯感覚、振戦	不眠症、不安、抑うつ気分、うつ病、痙攣、末梢性ニューロパシー、味覚異常、トンネル状視野、聴覚障害
感染症			単純ヘルペス、副鼻腔炎、上気道感染
筋・骨格		関節痛、骨痛、筋痛	局所腫脹、背部痛、関節滲出液、顎痛、四肢痛、重感
眼			眼瞼炎、眼刺激、眼瞼下垂、眼痛、霧視
血液凝固系			APTT 延長
その他		末梢性浮腫	骨髄生検異常、中耳滲出液、水疱、裂傷

国内治療研究 14 例で発現した副作用一覧（参考資料）

	50%以上 （8 例以上）	10～50%未満 (2～7 例)	10%未満 （1 例）
循環器	不整脈、動悸、心電図 QT 延長	頻脈	うっ血性心不全
呼吸器			労作性呼吸困難
消化器	悪心 食欲不振	胃不快感、下痢、口唇乾燥、上腹部痛、嘔吐	歯痛、胃腸不快感、消化不良、腸運動過剰、腹痛、腹部膨満
肝臓		ALT 増加、AST 増加、血中 LDH 増加、血中 ALP 増加	
血液		白血球増加症	脾腫
皮膚		皮膚乾燥、顔面浮腫、発疹	紅色汗疹、紅斑性皮疹
全身状態	倦怠感	浮腫、悪寒	胸部不快感、発熱
精神神経系	感覚減退	頭痛	うつ病、不快気分、不眠症 味覚異常、反射減弱、振戦、錯感覚
感染症			咽喉頭炎
筋・骨格			筋骨格硬直、筋脱力

眼			結膜出血
血液凝固系		APTT 延長、 APTT 短縮	血中フィブリノゲン減少
その他		血中リン増加、末梢性浮腫、注入部位腫脹、APL 分化症候群	注入部位紅斑、注入部位疼痛

５．高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。

６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（１）動物実験で催奇形作用が報告されているので、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。
［動物実験により、無機ヒ素は胎盤通過性を有し、胚吸収の増加、神経管異常、無眼球症、小眼球症が認められた。］
（２）妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。患者には、胎児への毒性の可能性について十分に説明し理解させ、避妊を徹底するよう指導すること。
［米国において投与中に妊娠した 1 例で流産の報告がある。］
（３）授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。
［ヒ素は、乳汁中に移行するため授乳中の乳児に対する重篤な副作用の可能性がある。］

７．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

８．過量投与

（１）徴候・症状；重篤な急性ヒ素中毒（例：痙攣、筋脱力感、錯乱状態等）
（２）処置；重篤な急性ヒ素中毒を示唆する症状が発現した場合は、本剤の投与を速やかに中止し、キレート治療等を検討すること。参考：通常のキレート療法はジメルカプロール 1 回 2.5mg/kg を最初の 2 日間は 4 時間ごとに 1 日 6 回，3 日目には 1 日 4 回，以降 10 日間あるいは回復するまで毎日 2 回筋肉内注射する。その後、ペニシラミン 250 mg を経口で最高 1 日 4 回（≦1,000 mg/day）まで投与してもよい。

９．適用上の注意

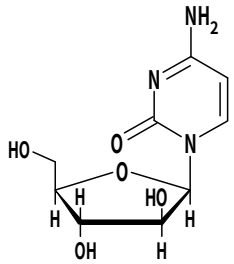
（１）本剤は 10mL の使い切りアンプルである。残った溶液をその後の投与に使用しないこと。
（２）投与に際して本剤が血管外に漏出した場合は、直ちに投与を中止し可能な限り局所から残薬を回収すること。
（３）他の薬剤又は輸液と混合しないこと。

１０．その他の注意

変異原性・がん原性・生殖発生毒性：
三価のヒ素は染色体異常に起因する遺伝毒性を誘発する。疫学的にヒトに対するヒ素の発がん作用が知られているが、ヒ素の発がんメカニズムの詳細については不明である。生殖発生毒性に関しては、ヒ素は胎盤を通過することが知られており、母体に影響を及ぼす投与量において、奇形を含む発育毒性を誘発すると考えられている。また、動物で雄性生殖能に及ぼす影響が認められている。

添付文書作成年月	―
備考	

表２　　キロサイドＮ注（シタラビン大量療法）

一般名	シタラビン
販売名	キロサイド N 注
会社名	日本新薬株式会社
承認年月日	2000 年（平成 12 年）1 月 18 日
再評価／再審査 年月日	－
規制区分	劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
化学構造式	 $C_9H_{13}N_3O_5$：243.22
剤型・含量	剤型：水性注射液 1 管(20 mL)中にシタラビン 400mg を含有
効能・効果	シタラビン大量療法 再発又は難治性の下記疾患 ・急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病） ・悪性リンパ腫 ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。
用法・用量	**シタラビン大量療法** **1. 急性骨髄性白血病** 通常､成人には､シタラビンとして 1 回 2g/m² 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/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。 **2. 急性リンパ性白血病** 通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 2g/m² 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/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。 **3. 悪性リンパ腫** 通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 2g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500mL とし、1 日 1～2 回 3 時間かけて点滴で 1～2 日間（最大 2 回）連日静脈内投与する。 小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 2g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。 なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。 ＜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。
使用上の注意	**【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。 **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。 **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）。

【**警告**（前ページの続き）】

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。

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）。

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。

【**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。〕

【**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）

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）

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。

① 38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合、感染症を疑い、血液培養による感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与する。
また、抗菌剤が無効の場合は、好中球減少時にも有効な抗真菌剤を早期より併用する。

② G-CSF は、承認されている範囲内で、積極的に投与する。

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。

(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。

(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。

(4) 本療法によって高度な肝障害が引き起こされることがあり、また肝障害が遷延する傾向がある。このため、肝障害出現時には、肝機能の回復が認められるまで、適切な間隔にて肝機能検査を行うこと。肝障害出現時、肝機能の悪化や回復の遷延を引き起こす可能性のある薬剤は慎重に投与すること。

(5) 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。

(6) 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。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗腫瘍剤 放射線照射	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。	骨髄機能抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。
フルシトシン	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。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。

4. 副作用

シタラビン大量療法

再発又は難治性急性白血病を対象とした臨床第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）

(1) 重大な副作用

1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害

汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、網赤血球減少、巨赤芽球様細胞の発現等の副作用が強くあらわれるので、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）。

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。

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。

4) 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（頻度不明）

急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎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・間質性陰影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

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。

6) 不整脈、心不全（頻度不明）

完全房室ブロック（2.4%）や除脈あるいは心筋障害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。

7) 消化管障害

消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害（頻度不明）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。

8) 中枢神経系障害（頻度不明）

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。

9) 肝膿瘍（頻度不明）

肝膿瘍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。

10) 急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑（頻度不明）

急性膵炎、肺浮腫、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。

(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		ALT（GPT）上昇、 AST（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、頚部浮腫、顔面浮腫

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/m² 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。

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。]

7. 過量投与

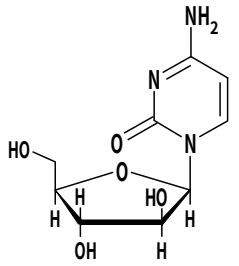
外国において、4.5g/m² を 1 時間かけて静脈内注入し、12 時間毎に 12 回投与した結果、不可逆的な中枢神経系障害があらわれたとの報告がある。

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。

	9. その他の注意 (1) シタラビンの通常量療法では、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。 (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。 (3) 染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている。
添付文書作成年月	2002 年（平成 14 年）11 月改訂（第 4 版）
備考	

表３　　キロサイド注（シタラビン）

一般的名称	シタラビン
販売名	キロサイド注
会社名	日本新薬株式会社
承認年月日	1971 年（昭和 46 年）3 月 2 日
再評価／再審査 年月日	－／1991 年（平成 3 年）12 月 12 日
規制区分	劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
化学構造式	 $C_9H_{13}N_3O_5$：243.22
剤型・含量	剤型：水性注射液 1mL 中にシタラビン 20mg を含有
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 A_3、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 20 mL の 20%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常 2～3 週間連続投与を行う。 **(2) 維持療法** 寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を 1 週 1 回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。 **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 A_3、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。 **(キロサイド注の膀胱内注入法)** 1) カテーテルで十分に導尿し、膀胱内を空にする。 2) キロサイド注を単独注入の場合はシタラビンとして 200～400mg を、また、他の抗腫瘍剤との併用注入の場合は 100～300mg を 10～40mL の生理食塩液又は注射用蒸留水で 5～20mg/mL になるよう混合する。 3) この液を前記のカテーテルより膀胱内に注入し、1～2 時間排尿を我慢させる。
使用上の注意	**【禁忌**（次の患者には投与しないこと）**】** 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

使用上の注意

【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) 骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。］
(2) 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。］
(3) 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。］
(4) 感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により、感染を増悪させるおそれがある。
(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(6) 小児（「重要な基本的注意」の項参照）
(7) 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）

2. 重要な基本的注意

(1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
(2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
(3) 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。
(4) 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。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
他の抗腫瘍剤 **放射線照射**	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがあるので、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。	骨髄機能抑制等の相加・相乗効果による。
他剤併用療法 **5-フルオロウラシル** **マイトマイシン C** **副腎皮質ホルモン等**	副作用の項に記載したもの以外に、静脈炎、脱毛があらわれることがある。	
フルシトシン	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。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。

4. 副作用

1) 静・動脈内注射
本剤単独投与の場合（評価症例 198 例）の副作用は、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器障害が最も多く出現した（26.8%）。なお他の抗腫瘍剤との併用時（評価症例 3494 例）には、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢等の消化器障害（42.7%）及び白血球減少、栓球減少等の血液障害（24.6%）が主な副作用であった。（承認時～1976 年 4 月迄の集計）

2) 膀胱内注入
本剤単独投与の場合（評価症例 341 例）は、白血球減少（1.76%）、膀胱刺激症状（1.76%）が出現した。マイトマイシン C との併用の場合（評価症例 917 例）には膀胱刺激症状（11.1%）、白血球減少（2.18%）及び発疹（1.20%）が主な副作用であった。（再審査終了時）

なお、自発報告のみで認められた副作用は頻度不明とした。

(1) **重大な副作用**

1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害
汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（12.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.8%）、網赤血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明）等があらわれることがあるので、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。

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。

3) 消化管障害
消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害（頻度不明）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。

4) 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎

急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（以上頻度不明）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) 急性心膜炎、心のう液貯留

急性心膜炎、心のう液貯留（以上頻度不明）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。

(2)**その他の副作用**

種類＼頻度	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚			発疹等	脱毛（症）、 有痛性紅斑
消化器	悪心・嘔吐、 食欲不振	腹痛・下痢	口内炎等	
精神神経系			倦怠感、 頭痛等	
肝臓			肝障害	
腎臓				腎機能異常
泌尿器		膀胱内注入療法の場合、頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状		
その他			発熱	結膜炎、 血栓性静脈炎

5. 高齢者への投与

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など患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。

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。]

7. 過量投与

大量投与により、まれに白質脳症等の中枢神経系障害、シタラビン症候群（発熱、筋肉痛、骨痛）があらわれることがある。

8. 適用上の注意

(1) 皮下・筋肉内投与時

本剤の皮下・筋肉内投与後、神経麻痺又は硬結等をきたすことがあるので、下記のことに注意すること。なお、乳児、小児、高齢者、衰弱者においては特に注意すること。

1) 注射部位については、神経走行部位（特に橈骨神経、尺骨神経、坐骨神経等）を避けて慎重に投与すること。

2) くりかえし注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児・小児においては連用しないことが望ましい。

3) 注射針刺入時、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は、直ちに針を抜き部位を変えて注射すること。

(2) アンプルカット時

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。

9. その他の注意

(1) 本剤の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。

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

(3) 染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている。

添付文書作成年月	2001 年（平成 13 年）9 月改訂（第 3 版）
備考	