＊2021年3月改訂（第2版、効能変更）
2020年8月改訂
貯法：室温保存
有効期間：3年

骨髄異形成症候群
急性骨髄性白血病治療剤
劇薬、処方箋医薬品注）
注射用アザシチジン

ビダーザ®注射用100mg

Vidaza® for Injection

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22300AMX00418000
販売開始	2011年3月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z11

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビダーザ注射用100mg
有効成分	1バイアル中 アザシチジン100mg
添加剤	D-マンニトール100mg

3.2 製剤の性状

販売名	ビダーザ注射用100mg	
剤形	凍結乾燥注射剤	
性状	白色のケーキ状の塊又は粉末	
	懸濁液注1）	溶解液注2）
pH	5.5～8.0	5.5～8.0
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約0.7	約0.3

注1）本剤1バイアルを注射用水4mLで均一に懸濁させた液
注2）本剤1バイアルを注射用水10mLで溶解させた液

＊4. 効能又は効果

○骨髄異形成症候群
○急性骨髄性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.5参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはアザシチジンとして75mg/m²（体表面積）を1日1回7日間皮下投与又は10分かけて点滴静注し、3週間休薬する。これを1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 原則として皮下投与を行うこと。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、点滴静注を行うこと。

7.2 本剤の投与については、以下の基準を目安に、適切に減量、治療開始の延期（休薬）及び投与中止の判断を行うこと。

7.2.1 グレード3以上の非血液毒性が発現した場合、治療開始前の状態に回復するまで休薬する。次サイクル開始予定日から21日以内に回復しない場合、又は当該毒性が重篤化した場合は投与を中止する（グレードはCTCAEに準じる）。

7.2.2 血液学的検査値による投与量調節［8.1参照］

（1）治療開始前値が白血球数≧3,000/mm³、好中球数≧1,500/mm³かつ血小板数≧75,000/mm³の全てを満たす患者

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
好中球数＜1,000/mm³ 又は 血小板数＜50,000/mm³	①治療開始前値からの減少量の50%が回復注）した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復注）しない場合、次サイクル投与量を50%量に減量する

（2）治療開始前値が白血球数＜3,000/mm³、好中球数＜1,500/mm³又は血小板数＜75,000/mm³のいずれかに該当する患者

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
白血球数、好中球数又は血小板数のいずれかが治療開始前値の50%以下に減少 （ただし、同時にいずれかに輸血等の処置なしで当該サイクル開始時よりも増加が認められる場合は該当しない）	①治療開始前値からの減少量の50%が回復注）した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復注）しない場合、下表に従う

骨髄細胞密度	次サイクル投与量
＞50%	100%量で継続する
15～50%	21日以内に回復注）しない場合、50%量に減量する
＜15%	21日以内に回復注）しない場合、33%量に減量する

注）回復：血球数≧最低値＋［0.5×（治療開始前値－最低値）］

7.2.3 腎機能及び血清電解質による投与量調節［8.2参照］

当該サイクル	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
血清重炭酸塩 ＜20mEq/L（静脈血）	次サイクル投与量を50%量に減量する
BUN又は血清クレアチニンが施設基準値上限を超え、治療開始前値の2倍以上に上昇	施設基準値又は治療開始前値に回復した後、次サイクル投与量を50%量に減量する

〈骨髄異形成症候群〉

7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈急性骨髄性白血病〉

＊7.4 ベネトクラクス以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少、好中球減少及び貧血があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は血液検査（血球数算定、白血球分画測定等）を定期的に行い、患者の状態を十分観察すること。[7.2.2、11.1.1参照]

8.2 腎障害があらわれることがあるので、定期的に血清重炭酸塩（静脈血）や腎機能の推移を確認すること。[7.2.3、11.1.8参照]

8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.4参照]

＊8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪することがある。[11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

転移性癌による広範な腫瘍病変を有する患者（特に血清アルブミン値＜3.0g/dLの患者）に対し本剤を投与中、進行性肝性昏睡により死亡に至った例が報告されている。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 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。動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、本剤を投与した雄で精巣毒性が認められ、交配した雌の妊娠率の低下、異常胚の増加及び胚死亡の増加が認められている。

＊9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。[2.2、9.4.1参照]

＊9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 骨髄抑制

好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）（49.5%）、血小板減少症（32.6%）、白血球減少症（20.0%）、貧血（13.7%）、赤血球減少症（4.8%）、リンパ球減少症（5.2%）、単球減少症（1.1%）、汎血球減少症（0.7%）、無顆粒球症（頻度不明）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

＊11.1.2 感染症

肺炎（11.7%）、敗血症（4.2%）等の感染症があらわれることがある。

＊11.1.3 出血

脳出血（頻度不明）、頭蓋内出血（頻度不明）、消化管出血（0.3%）、眼出血（頻度不明）、血尿（0.7%）、処置後出血（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺疾患（頻度不明）

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.3参照]

＊11.1.5 心障害

心房細動（1.3%）、心不全（0.9%）等の心障害があらわれることがある。観察を十分に行い、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

バイタルサインのモニタリングや自他覚症状など、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊11.1.7 肝機能障害、黄疸

ALT増加（5.2%）、AST増加（4.8%）、ALP増加（3.5%）、血中ビリルビン増加（4.2%）、γ-GTP増加（0.3%）等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

＊11.1.8 腎不全（0.7%）、腎尿細管性アシドーシス（頻度不明）

腎不全、腎尿細管性アシドーシス等の腎障害があらわれることがある。[8.2参照]

＊11.1.9 低血圧

低血圧（1.5%）、起立性低血圧（頻度不明）があらわれることがある。

＊11.1.10 腫瘍崩壊症候群（0.3%）

異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.4参照]

＊11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
＊感染症		咽頭炎（上咽頭炎含む）、菌血症、口腔カンジダ症、尿路感染、肺感染、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、口腔ヘルペス	敗血症性ショック、副鼻腔炎（急性副鼻腔炎含む）、感染、皮膚感染、腸球菌感染、帯状疱疹、歯周炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、膀胱炎、消化管感染、歯肉炎、肛門膿瘍、白癬感染、気道感染、医療機器関連感染、肛門直腸蜂巣炎、気管支肺アスペルギルス症、憩室炎、せつ、喉頭炎、肝膿瘍、下気道感染、リンパ管炎、偽膜性大腸炎、中咽頭カンジダ症、大腸菌性尿路感染、好中球減少性感染、クレブシエラ感染、カンジダ感染	単純ヘルペス、鼻炎、ブラストミセス症、トキソプラズマ症、四肢膿瘍、直腸周囲膿瘍

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
＊血液		ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少	血小板増加症、骨髄機能不全、好塩基球増加症、顆粒球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、好酸球増加症、白血球増加症、アンチトロンビンⅢ減少、血球減少症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、芽球細胞数増加	
＊代謝異常	食欲減退	低カリウム血症、LDH増加、低リン酸血症、低アルブミン血症、血中ブドウ糖増加、総蛋白減少、高尿酸血症、低ナトリウム血症	高リン酸塩血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中重炭酸塩減少・増加、血中尿酸減少、水分過負荷、血中クロール増加、糖尿病、痛風、高カルシウム血症	血中クロール減少
＊精神神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常	不眠症、錯乱状態、回転性めまい、睡眠障害、譫妄、うつ病、睡眠の質低下	不安、嗜眠、意識障害
＊眼		結膜出血	眼乾燥、視力障害、眼瞼炎、眼充血、結膜充血	
＊循環器			高血圧、動悸、心膜炎、頻脈（洞性頻脈含む）、心房粗動、心室性期外収縮	
＊呼吸器		鼻出血、呼吸困難、口腔咽頭痛、咳嗽	胸水、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、急性呼吸不全、労作性呼吸困難、喀血、呼吸不全、低酸素症、肺障害、鼻閉、肺臓炎、湿性咳嗽、鼻漏	肺浸潤
＊消化器	悪心、便秘、嘔吐、下痢	口内炎、腹痛、腹部膨満、上腹部痛、痔核、消化不良、口唇炎（口角口唇炎含む）	腹部不快感、口腔内出血、口腔内潰瘍形成、胃炎（慢性胃炎含む）、口唇乾燥、歯周病、肛門周囲痛、下腹部痛、胃食道逆流性疾患、歯肉出血、裂肛、嚥下障害、歯肉痛、歯肉腫脹、舌炎、口腔内痛、歯痛、軟便、アフタ性潰瘍、齲歯、口内乾燥、腸炎、胃潰瘍、メレナ、舌苔、痔出血、肛門びらん	
＊皮膚		発疹、そう痒症（全身性そう痒症含む）、紅斑、点状出血、アレルギー性皮膚炎	紫斑、脱毛症、皮膚乾燥、斑状出血、斑状丘疹状皮疹、水疱（血性水疱含む）、紅斑性皮疹、接触皮膚炎、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、皮膚反応、皮膚潰瘍、皮膚腫瘤、皮膚炎、皮下出血、寝汗、全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、蕁麻疹	皮膚小結節、皮膚硬結、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群）
＊腎臓及び尿路系		血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、尿中血陽性	急性腎障害、腎機能障害、尿閉、頻尿、慢性腎臓病、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加	排尿困難
＊その他	注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）、発熱	疲労、倦怠感、体重減少、脱力感、浮腫（末梢性浮腫含む）、挫傷、四肢痛、粘膜の炎症、血腫、背部痛、CRP増加	疼痛、悪寒、脱水、関節痛、筋痙縮、筋力低下、胸痛、末梢腫脹、転倒、筋肉痛、末梢性ニューロパチー、異常感、全身健康状態低下、胆石症、骨痛、錯感覚、失神、胸部不快感、炎症、非心臓性胸痛、胆嚢炎、関節炎、腱鞘炎、失神寸前の状態、痙攣発作、振戦、蒼白、静脈炎、表在性静脈炎、血管炎、ほてり	カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、感染等）、脾腫、筋骨格痛、頚部痛、筋骨格系胸痛

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。

14.1.2 注射液の調製法

(1) 皮下投与の場合、1バイアルにつき注射用水4mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて均一に懸濁させる。

(2) 点滴静注の場合、1バイアルにつき注射用水10mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて完全に溶解する。溶解液の必要量を生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）又は乳酸リンゲル液50mLに混合すること。

14.1.3 5%ブドウ糖注射液、ヘタスターチ及び重炭酸塩を含む溶液とは配合禁忌である（本剤の分解を促進する可能性がある）。

14.1.4 本剤のバイアルは1回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

14.1.5 本剤は用時調製し、調製から1時間以内に投与を終了すること。[安定性が低下するため]

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下投与では、投与直前に注射用シリンジ内の懸濁液を、両掌に挟んで激しく転がすなどの方法で再度均一に懸濁させること。なお、皮下投与では、懸濁液を冷蔵条件下（2～8℃）で8時間まで保存することができる。冷蔵条件から取り出した懸濁液は、30分以内に投与することとし、室温に戻した後、投与直前に上記の方法で再度懸濁させて投与すること。

14.2.2 皮下投与の場合、投与量に応じて、複数箇所に分けて投与すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（マウス及びラット）で、造血器系、リンパ系器官、肺、乳腺、精巣、皮膚（投与部位周囲）等に腫瘍発生が報告されている。

＊15.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験、並びにヒトリンパ芽球及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で変異原性、マウスリンパ腫及びハムスター胚由来線維芽細胞を用いた小核試験で小核誘発性、マウス白血病細胞を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性が報告されている。［9.4.3参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人MDS患者（n=9）に本剤75mg/m^{2}を1日1回7日間（28日毎）皮下投与又は10分かけて点滴静注し、1サイクルと2サイクルの投与経路をクロスオーバーして、各サイクル1日目の血漿中濃度を測定した。皮下投与後を点滴静注後と比較するとC_{max}は約1/3に、$t_{1/2,\beta}$は約2倍となった。AUCの比較により算出した皮下投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は91.1%であった[1]。薬物動態パラメータは下表の通り。

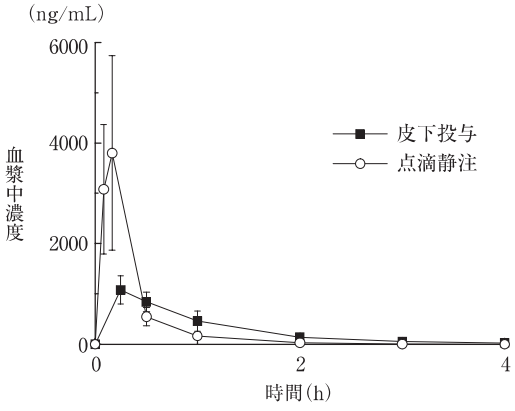
薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/m^2)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	BA (%)
皮下投与	75	1120 ±210	0.361 ±0.253	1180 ±250	1.05 ±0.61	91.1[注1] (80.7～103)
点滴静注	75	4170 ±1850	0.158 ±0.028	1440 ±520	0.441 ±0.041	—

平均値±標準偏差（n=9）

注1）幾何平均　括弧内は90%信頼区間（n=8）

点滴静注後の平均分布容積は76±26Lで、全身クリアランスは147±47L/hであった。皮下投与後の見かけ上の平均クリアランスは167±49L/hであった[2]（外国人データ）。



MDS患者に本剤を75mg/m^{2}皮下投与又は点滴静注した後の血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差、n=9）

16.3 分布

^{14}C-アザシチジン（0.1、1又は10μg/mL）のヒト血清タンパク結合率は7.42～8.79%であり濃度依存性は認められなかった。また、血球移行率は30.4～33.2%であった[3,4]。

16.4 代謝

本剤は、自然加水分解によって代謝されると考えられており、ヒト肝S9画分においては、加水分解物である*N*-ホルミルグアニルリボシルウレア及びグアニルリボシルウレア、並びにその脱アミノ体であるホルミルリボフラノシルビウレット及びリボフラノシルビウレットの生成が確認された。また、本剤は、シチジンデアミナーゼによる脱アミノ化によってアザウリジンに代謝されると考えられている。初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、アザシチジンは100μmol/L（臨床における皮下投与及び点滴静注後のC_{max}のそれぞれ22倍及び6倍）で、CYP1A2及びCYP2E1をそれぞれ19.4%及び27.1%阻害したが、アザシチジンが臨床においてP450に基づく薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられた[5,6]。

16.5 排泄

本剤及びその代謝物は主に尿中に排泄されると考えられている。癌患者に^{14}C-アザシチジンを皮下投与及び静脈内投与した場合、投与後48時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ50%及び85%であり、糞中排泄率は1%未満であったと報告されている[7,8]（外国人データ）。雄性ラットに^{14}C-アザシチジンを皮下又は静脈内投与した場合、投与後168時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ89.5%及び96.4%であり、糞中排泄率は6.1%及び3.3%であった[9]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30mL/分未満）に本剤75mg/m^{2}を1日1回5日間[注2]皮下投与したときの1日目と5日目のC_{max}及びAUCは、腎機能正常患者（クレアチニンクリアランスが80mL/分以上）と比べて1日目はそれぞれ1.4倍及び1.7倍、5日目は1.1倍及び1.4倍であった[10]（外国人データ）。［9.2参照］

注2）承認用量は、75mg/m^{2}を1日1回7日間投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈骨髄異形成症候群〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

本剤75mg/m^{2}を1日1回7日間（28日毎）皮下投与又は10分かけて点滴静注した。4サイクル及び最終サイクル終了時に有効性（主要評価項目：血液学的改善）を評価し、4サイクル終了時に血液学的改善以上の有効性が認められた患者については、最大18サイクルまで投与継続可能と規定した。

投与例53例の成績（最良総合効果）を下表に示す[11]。

試験対象患者[注1]：

- FAB分類によるMDS（RA、RARS、RAEB、RAEB-T）
- RA及びRARSの場合、ヘモグロビン＜10g/dLかつ3ヵ月以内の赤血球輸血歴、血小板数＜50,000/mm^{3}もしくは出血症状、又は好中球数＜1,000/mm^{3}かつ易感染状態のうち、一つ以上該当
- RAEB-Tの場合、二次性（治療関連）MDSは対象外

血液学的寛解及び血液学的改善率	全例 (n=53)	IPSS分類[注2]			
		Low (n=0)	Int-1[注3] (n=23)	Int-2[注4] (n=15)	High (n=15)
寛解（CR＋PR＋marrowCR）	28.3% (15/53)	—	21.7 (5/23)	33.3 (5/15)	33.3 (5/15)
完全寛解（CR）	15.1% (8/53)	—	17.4 (4/23)	13.3 (2/15)	13.3 (2/15)
部分寛解（PR）	0% (0/53)	—	0 (0/23)	0 (0/15)	0 (0/15)
骨髄寛解（marrowCR）	13.2% (7/53)	—	4.3 (1/23)	20.0 (3/15)	20.0 (3/15)
血液学的改善	54.9% (28/51)	—	60.9 (14/23)	46.2 (6/13)	53.3 (8/15)
赤血球系改善	45.7% (21/46)	—	47.6 (10/21)	41.7 (5/12)	46.2 (6/13)
血小板系改善	66.7% (22/33)	—	62.5 (10/16)	71.4 (5/7)	70.0 (7/10)
好中球系改善	48.3% (14/29)	—	30.0 (3/10)	55.6 (5/9)	60.0 (6/10)

IWG2006（国際ワーキンググループ2006）判定基準による判定

副作用は、53例中53例（100.0%）に認められた。主な副作用は、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）47例（88.7%）、血小板減少症46例（86.8%）、白血球減少症45例（84.9%）、ヘモグロビン減少39例（73.6%）、便秘37例（69.8%）、赤血球減少症、注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）各36例（67.9%）、ヘマトクリット減少32例（60.4%）、リンパ球減少症28例（52.8%）、倦怠感27例（50.9%）、発熱22例（41.5%）、ALT増加、食欲不振 各20例（37.7%）、発疹、ALP増加 各19例（35.8%）、AST増加、血中アルブミン減少 各18例（34.0%）であった。［5.参照］

17.1.2 外国第Ⅲ相比較試験（AZA-001試験）

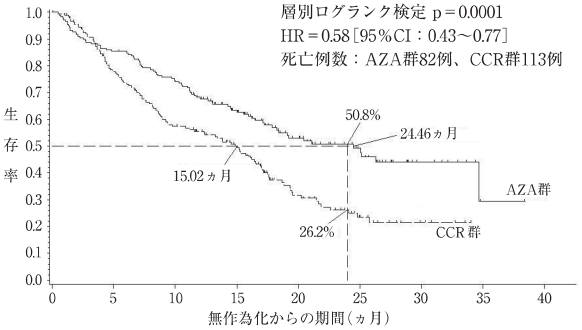
本剤は単独で75mg/m^{2}を1日1回7日間（28日毎）皮下投与された。投与期間は最低6サイクル、疾患の増悪や治療継続困難な有害事象の発現が認められない限り投与継続可能と規定した。

358例がAZA（本剤）群179例、CCR[注5]（通常治療）群179例に割り付けられた。

試験対象患者[注1]：

・IPSSでInt-2又はHighかつFAB分類でRAEB又はRAEB-T
・IPSSでInt-2又はHighかつ以下の基準に該当するmodified CMML
末梢血単球数＞1×10^9/L、白血球数＜13×10^9/L、骨髄所見で一系統以上の異形成、骨髄芽球10～29%
・造血幹細胞移植を行う見込みのない患者
・二次性（治療関連）MDSは対象外

主要評価項目である生存期間（中央値）は、CCR群15.02ヵ月に対し、AZA群24.46ヵ月であり9.44ヵ月の差が認められた（層別ログランク検定、p=0.0001）[12]。



イベント発生の可能性がある症例数

AZA：179	152	130	85	52	30	10	1	0
CCR：179	132	95	69	32	14	5	0	0

略語：AZA＝アザシチジン、CCR＝通常治療、CI＝信頼区間、HR＝ハザード比

AZA-001試験の生存期間のカプランマイヤー曲線

	治療群	全例	IPSS分類[注2]	
			Int-2[注4]	High
生存期間［ヵ月］（例数）	AZA	24.46（179）	34.7（76）	19.2（82）
	CCR	15.02（179）	16.9（70）	14.5（85）

副作用は、175例中169例（96.6%）に認められた。主な副作用は、血小板減少症90例（51.4%）、好中球減少症83例（47.4%）、注射部位紅斑73例（41.7%）、悪心71例（40.6%）、貧血55例（31.4%）であった。［5.参照］

〈急性骨髄性白血病〉

＊17.1.3 国内第Ⅱ相比較試験（NS17A-P2試験）

65歳以上で造血幹細胞移植の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病（AML）に対し、本剤75mg/m^2を1日1回7日間（28日毎）皮下投与又は点滴静注した。

主解析対象を予後不良集団（FASU）[注6]とし、該当する28例がAZA（本剤）群14例、CCR[注7]（通常治療）群14例に割り付けられた。また、予後不良集団以外の未治療AMLにおいては、全例（16例）に本剤を投与した。

主要評価項目である全生存期間（中央値）は、主解析対象とされた予後不良集団（FASU）（本剤群14例、CCR群14例）において、CCR群8.8ヵ月（95%信頼区間：1.2ヵ月～NA）に対し、AZA群9.6ヵ月（95%信頼区間：4.9～18.7ヵ月）であり、事前に設定した達成基準[注8]を満たさなかった（ハザード比：1.04、95%信頼区間：0.43～2.56、ログランク検定、p=0.9250）[13),注9)]。

なお、FASUから中央診断で予後不良と判断されなかった症例（2例）を除いた集団（mFAS）及びmFASのうち、強力な寛解導入療法の適応とならない患者集団における結果は下表のとおりであった。

	全体		IC不適応[注10]	
治療群	AZA	CCR	AZA	CCR
例数	14	12	11	9
中央値（月）	9.6	5.3	12.3	5.6
ハザード比［95%信頼区間］	0.82［0.33,2.03］		0.71［0.25,2.05］	
p値[注11]	0.664		0.529	

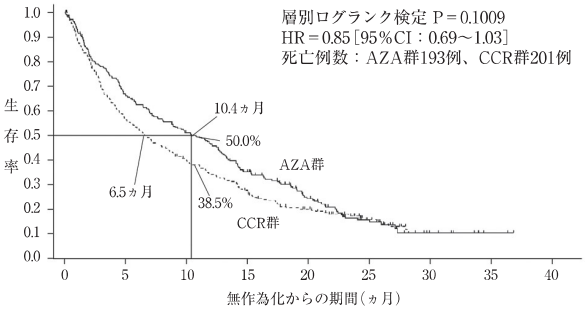
副作用は、30例中27例（90.0%）に認められた。主な副作用は、発熱性好中球減少症12例（40.0%）、血小板減少症11例（36.7%）、好中球減少症8例（26.7%）、貧血8例（26.7%）、便秘6例（20.0%）、注射部位反応6例（20.0%）及び食欲減退6例（20.0%）であった。［5.参照］

＊17.1.4 外国第Ⅲ相比較試験（AZA-AML-001試験）

65歳以上で造血幹細胞移植の適応とならない未治療のAMLに対し、本剤75mg/m^2を1日1回7日間（28日毎）皮下投与した。488例がAZA（本剤）群241例、CCR[注12]（通常治療）群247例に割り付けられた。

主要評価項目である全生存期間（中央値）は、CCR群6.5ヵ月（95%信頼区間：5.0～8.6ヵ月）に対し、AZA群10.4ヵ月（95%信頼区間：8.0～12.7ヵ月）であり（ハザード比：0.85、95%信頼区間：0.69～1.03、層別ログランク検定、p=0.1009）、AZA群はCCR群に対して統計学的に有意な延長を示さなかった[14),15),注13)]。

なお、強力な寛解導入療法の適応とならない患者集団（本剤群198例、CCR群203例）における全生存期間（中央値）は、CCR群5.7ヵ月（95%信頼区間：4.3～7.1ヵ月）に対し、AZA群9.9ヵ月（95%信頼区間：7.0～12.6ヵ月）であった（ハザード比：0.84、95%信頼区間：0.68～1.05、ログランク検定、p=0.1220）。



イベント発生の可能性がある症例数

AZA 241	157	120	80	44	18	4	2	0
CCR 247	134	93	62	40	19	5	1	0

AZA-AML-001試験の全生存期間のカプランマイヤー曲線

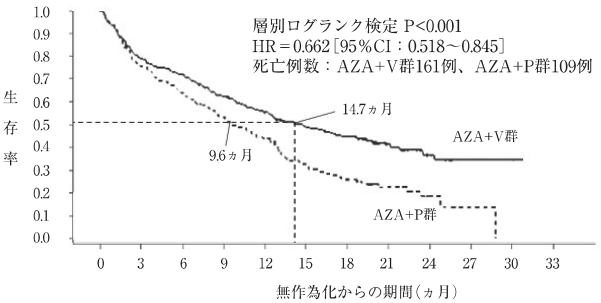
副作用は、236例中188例（79.7%）に認められた。主な副作用は、悪心64例（27.1%）、好中球減少症47例（19.9%）及び血小板減少症41例（17.4%）であった。［5.参照］

＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相比較試験（Viale-A［M15-656］試験）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者に対し、ベネトクラクスとの併用（AZA+V群）又はプラセボとの併用（AZA+P群）で、本剤75mg/m^2を1日1回7日間（28日毎）皮下投与又は静脈内投与した。ベネトクラクス及びプラセボは、第1、2及び3日目にそれぞれベネトクラクス100、200及び400mg又はプラセボを1日1回食後に経口投与した後、ベネトクラクス400mg又はプラセボを1日1回継続投与した。

433例（日本人患者37例を含む）がAZA+V群287例、AZA+P群146例に割り付けられた。

主要評価項目である全生存期間（中央値）は、AZA+P群9.6ヵ月（95%信頼区間：7.4～12.7ヵ月）に対し、AZA+V群14.7ヵ月（95%信頼区間：11.9～18.7ヵ月）であり（ハザード比：0.662、層別ログランク検定、p<0.001）、AZA+V群はAZA+P群に対して統計学的に有意な延長を認めた[16),注14)]。もう1つの主要評価項目である治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解［CR］＋血球数回復が不完全な完全寛解［CRi］）率は、AZA+P群25.3%（20/79例、95%信頼区間：16.2～36.4%）に対し、AZA+V群で65.3%（96/147例、95%信頼区間：57.0～73.0%）であり（Cochran-Mantel-Haenszel検定、p<0.001）、AZA+V群はAZA+P群に対して統計学的に有意に高値であった[注15]。



イベント発生の可能性がある症例数

AZA+V：286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	0
AZA+P：145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	0	0

Viale-A試験の全生存期間のカプランマイヤー曲線

副作用は、本剤が投与された427例中354例（82.9%）に認められた。主な副作用は、血小板減少症134例（31.4%）、好中球減少症128例（30.0%）及び悪心123例（28.8%）であった[注14]。[5.参照]

注1）RA：不応性貧血、RARS：鉄芽球性不応性貧血、RAEB：芽球増加を伴う不応性貧血、RAEB-T：移行期の芽球増加を伴う不応性貧血、CMML：慢性骨髄単球性白血病
注2）国際予後スコアリングシステム
注3）Intermediate-1
注4）Intermediate-2
注5）CCR（conventional care regimen）：支持療法単独105例/少量シタラビン49例/シタラビン＋アントラサイクリン25例
注6）予後不良集団：以下のいずれかに該当するAML
・WHO分類による骨髄異形成関連変化を伴うAML
・NCCNガイドラインによる予後不良の細胞遺伝学的異常を有するAML
注7）CCR（conventional care regimen）：支持療法単独1例/少量シタラビン10例/シタラビン＋アントラサイクリン3例
注8）達成基準は、本薬群のCCR群に対するハザード比が1未満であることとされた。
注9）データカットオフ日：2020年4月24日
注10）強力な寛解導入療法の適応とならない患者
注11）ログランク検定
注12）CCR（conventional care regimen）：支持療法単独45例/少量シタラビン158例/シタラビン＋アントラサイクリン44例
注13）データカットオフ日：2014年1月22日
注14）データカットオフ日：2020年1月4日
注15）データカットオフ日：2018年10月1日

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はDNA及びRNAに取り込まれることで、主にタンパク質合成を阻害し、殺細胞作用を示す[17]。なお、MDSでは、がん抑制遺伝子プロモーター領域のDNAの高メチル化、及び当該がん抑制遺伝子の発現抑制が報告されており[18]、DNAに取り込まれたアザシチジンは、DNAのメチル化を阻害することにより、細胞増殖抑制作用を示す可能性も報告されている[19]。

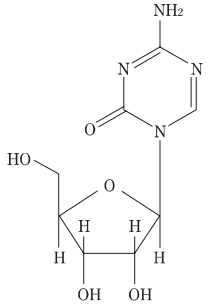
18.2 細胞増殖抑制作用

18.2.1 アザシチジンは、*in vitro*試験においてMDSから急性骨髄性白血病に移行した患者由来のSKM-1細胞株に対して増殖抑制作用を示した[20]。

18.2.2 アザシチジンは、SKM-1細胞株を皮下移植したNOD/SCIDマウスに対し、腫瘍増殖抑制作用を示した[20]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アザシチジン（Azacitidine）（JAN）
化学名：4-Amino-1-β-D-ribofuranosyl-1，3，5-triazin-2（1*H*）-one
分子式：$C_8H_{12}N_4O_5$
分子量：244.20
化学構造式：



性状：白色～微灰色の固体。
本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又は*N*-メチルピロリドンにやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。
融点：約227℃（分解）

22．包装

1バイアル

＊23．主要文献

1）国内のMDS患者にアザシチジンを皮下または静脈内投与した場合の薬物動態（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.7.1.2.2）
2）海外のMDS患者にアザシチジンを皮下または静脈内投与した場合の薬物動態（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.7.1.2.1）
3）*in vitro*ヒト血清タンパク結合率（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.6.4.4.2）
4）*in vitro*ヒト血球移行率（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.6.4.4.5）
5）Daher GC，*et al*.：Pharmacol Ther. 1990;48:189-222
6）*in vitro*代謝試験（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.6.4.5.2）
7）Troetel WM，*et al*.：Cancer Chemother Rep. 1972;56:405-11
8）Israili ZH，*et al*.：Cancer Res. 1976;36:1453-61
9）雄性ラットに静脈内投与又は皮下投与した後の尿及び糞中排泄率（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.6.4.6.3）
10）Laille E，*et al*.：Pharmacotherapy. 2014;34:440-51
11）Uchida T，*et al*.：Cancer Sci. 2011;102:1680-6
12）骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの外国第Ⅲ相比較試験（AZA-001試験）（承認年月日：2011年1月21日、CTD 2.7.3.3.2.1）
13）急性骨髄性白血病患者に対するアザシチジンの国内第Ⅱ相比較試験（NS17A-P2試験）（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.2）
14）急性骨髄性白血病患者に対するアザシチジンの外国第Ⅲ相比較試験（AZA-AML-001試験）（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.1）
15）Dombret H，*et al*.：Blood. 2015;126:291-9
16）DiNardo CD，*et al*.：N Engl J Med. 2020;383:617-29
17）Hollenbach PW，*et al*.：PLoS ONE. 2010;5:e9001
18）Hofmann WK，*et al*.：Leuk Res. 2006;30:1347-53
19）Khan R，*et al*.：Exp Hematol. 2006;34:35-43
20）Kimura S，*et al*.：Anticancer Res. 2012;32:795-8

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル　0120-321-372
TEL　075-321-9064
FAX　075-321-9061

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

Pfizer

2023年5月改訂（第1版）

008

日本標準商品分類番号
874235

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

抗腫瘍性抗生物質製剤
日本薬局方　注射用イダルビシン塩酸塩

毒薬、処方箋医薬品注)

イダマイシン®静注用5mg

Idamycin® for Intravenous Use 5mg

承認番号	22000AMX02057
販売開始	1995年6月

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において白血病の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで行うこと。

1.2 本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.3 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。
本剤を投与したすべての患者に強い骨髄抑制が起こり、その結果致命的な感染症（敗血症、肺炎等）及び出血（脳出血、消化管出血等）等を引き起こすことがあるので、下記につき十分注意すること。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.2参照]

1.3.1 本剤の投与後に認められる骨髄抑制は重篤かつ長期に持続することもあるので、感染予防や致命的な出血の予防に十分な対策を講じること。

1.3.2 重篤な感染症を合併している患者には投与しないこと。[2.3参照]

1.3.3 本剤投与時に前治療又は他の薬剤による骨髄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投与しないこと。

1.3.4 投与開始後は、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、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し、必要な処置を行うこと。

1.4 本剤は心筋障害作用を有するため、慎重に患者を選択し、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与し、下記の患者には投与しないこと。

1.4.1 心機能異常又はその既往歴のある患者［2.1参照］

1.4.2 他のアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（塩酸ダウノルビシンでは総投与量が25mg/kg、塩酸エピルビシンでは総投与量がアントラサイクリン系薬剤未治療例で900mg/m²等）に達している患者［2.4、8.6、9.1.4、10.2、11.1.1参照］

1.5 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。[2.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれることがある。］[1.4.1参照]

2.2 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［1.5参照］

2.3 重篤な感染症を合併している患者［1.3.2、9.1.2参照］

2.4 他のアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（塩酸ダウノルビシンでは総投与量が体重当り25mg/kg、塩酸エピルビシンでは総投与量がアントラサイクリン系薬剤未治療例で体表面積当り900mg/m²等）に達している患者［心筋障害が増強されるおそれがある。］[1.4.2、8.6、9.1.4、11.1.1参照]

2.5 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］

2.6 重篤な腎障害のある患者［9.2.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1バイアル中 日局 イダルビシン塩酸塩	5mg（力価）
添加剤	乳糖水和物	52.5mg

3.2 製剤の性状

色・性状	黄赤色の塊で、1バイアルを5mLの日局注射用水で溶解した注射液は黄赤色澄明である
剤形	用時溶解して用いる注射剤
pH	5.0～7.0
浸透圧比	約0.1（生理食塩液対比）

4. 効能又は効果

急性骨髄性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）

6. 用法及び用量

1バイアル5mg（力価）に5mLの日局注射用水を加え溶解する。
通常、成人にはイダルビシン塩酸塩として12mg（力価）/m²（体表面積）を1日1回、3日間連日静脈内投与する。骨髄機能が回復するまで休薬し、投与を繰り返す。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の強い骨髄抑制により、白血球数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）で治療を行うなど十分な対策を講じること。[1.3、11.1.2参照]

8.2 投与開始後は、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を注意深く観察すること。[1.3、11.1.2参照]

8.3 本剤の投与の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等適切な対応をとること。使用が長期間にわたると骨髄抑制が強くあらわれ、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。[1.3、11.1.2参照]

8.4 治療中、白血球数及び免疫能低下のため高度な口内炎が長期にわたることがあるので、口腔内殺菌液等による頻回の含嗽により口腔内を清潔に保ち、口内炎の発現及び悪化を防御すること。[11.1.3、17.1.1参照]

8.5 心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（心機能検査、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。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。[11.1.1参照]

8.6 アントラサイクリン系薬剤では一般に蓄積性の心毒性が発現するので、総投与量に注意して投与すること。ただし、これまでの臨床試験において、本剤の総投与量と心毒性発現の間に一定の傾向が認められていないため、本剤の投与限界量を明確に規定することはできない。なお、外国添付文書では以下のように記載されている。

・平均累積量93mg/m²を投与した患者では、心機能に有意な変化は示されなかった。〔イギリス〕

・本剤の総投与量は、120mg/m²を超えてはならない。（他のアントラサイクリン系薬剤による前治療のある場合は、それまでのダウノルビシン、又はドキソルビシンの用量の¼が加算される）〔ドイツ〕

また、他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある患者、心臓部あるいは縦隔に放射線療法を受けた患者では、特に注意すること。[1.4.2、2.4、9.1.4、9.7.2、10.2、11.1.1参照]

8.7 本剤の投与により免疫機能が低下している患者に、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種すると、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中にこれらのワクチンを接種しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

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、本剤投与時に前治療又は他の薬剤による骨髄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投与しないこと。[1.3参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

感染症をコントロールしてから投与すること。感染症が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、重篤な感染症を合併している患者には投与しないこと。[1.3、2.3参照]

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

9.1.4 他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者（他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量に達している患者を除く）

[1.4.2、2.4、8.6、10.2、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。[2.6、16.6.1参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。[2.5、16.6.2参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験で催奇形性（ラット：腰肋、頸肋、椎骨弓の癒合・形成不全・欠損）、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の増加等）が報告されている。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。小児等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。なお、使用成績調査（調査症例数1,283例）において、小児（15歳未満）での副作用発現率は100.0%（9/9例）であった。

9.7.2 乳幼児及び小児では、本剤投与後も定期的に心機能検査を実施することが望ましい。アントラサイクリン系薬剤による心毒性を起こしやすいとの報告がある。[8.6、11.1.1参照]

9.8 高齢者

用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝され、一部は腎臓から排泄されるが、高齢者では肝・腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能の低下に伴い、心毒性、骨髄抑制があらわれやすい。[11.1.1、11.1.2参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等 [1.4.2、8.6、9.1.4、11.1.1参照]	これらの薬剤が過去に投与されている場合、あるいは併用療法を行う場合は、心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
心臓部あるいは縦隔への放射線照射 [8.6参照]	心筋障害が増強するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄低形成の遷延及び副作用が増強するおそれがある。また、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心筋障害（3.9%）

心筋障害、更に心不全等があらわれることがある。[1.4.2、2.4、8.5、8.6、9.1.4、9.7.2、9.8、10.2参照]

11.1.2 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少（52.8%）、血小板減少（66.5%）、顆粒球減少（66.9%）、貧血（63.5%）、出血傾向（24.6%）があらわれることがある。重篤な感染症（敗血症、肺炎等）又は出血（脳出血、消化管出血等）等を引き起こした場合は、投与を中止すること。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等適切な処置を行うこと。なお、高度な骨髄抑制の持続により、重篤な感染症（敗血症、肺炎等）や出血（脳出血、消化管出血等）等を併発し、死亡した例が報告されている。[1.3、8.1、8.2、8.3、9.8参照]

11.1.3 口内炎（22.4%）

高度な口内炎により食事摂取が困難な場合は栄養輸液投与等の適切な措置を行うこと。[8.4参照]

11.1.4 ショック（1.4%）

11.1.5 完全房室ブロック等の不整脈（2.4%）

11.2 その他の副作用

	20%以上	1～20%未満	1%未満	頻度不明
心臓		頻脈、心電図異常	心膜炎	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢		腹部不快感、腹痛、口腔内の疼痛、食道炎、胃炎	腸炎、消化管潰瘍、消化管出血
過敏症		紅斑、発疹		そう痒、蕁麻疹
皮膚	脱毛			色素沈着、放射線照射リコール反応
肝臓		肝障害（AST・ALT上昇、総ビリルビン上昇、Al-P上昇等）		
腎臓		腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇等）		
精神神経系		頭痛		
注射部位		血管痛	静脈炎	血栓
その他	発熱	疼痛、胸部圧迫感	全身の筋肉痛	脱水、ほてり

注）使用成績調査を含む

13. 過量投与

本剤を3日間で135mg/m²を投与した1例と3日間で本剤を45mg/m²と塩酸ダウノルビシン90mg/m²を投与した1例に死亡が報告されている。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、溶解時のpHにより安定性が低下したり、他の薬剤と混合することにより沈殿を生じることがあるので、混注を避け、日局注射用水に溶解して投与すること。

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること。調製した溶液は2～8℃で48時間、常温で24時間は化学的に安定であるが、2～8℃でも24時間以上保存しないことが望ましい。

14.1.3 本剤には、21G又はそれより細い針を使用すること。太い針を使用すると、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなり、また、同一ヵ所に複数回刺した場合にも、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなる。

14.1.4 本剤が眼や皮膚に付着した場合には直ちに水で洗浄し、適切な処置を行うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 静脈内投与により、血管痛、静脈炎、血栓を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること（5～10分）。また、同一部位への反復投与によって血管の硬化が起こることがある。

14.2.2 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に疼痛、灼熱感、炎症、腫脹、壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように十分に注意して投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

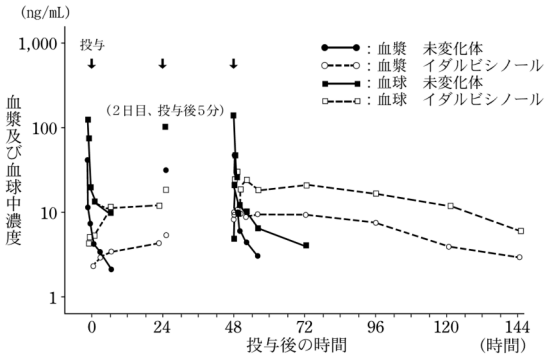
15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。また、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた染色体異常試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

急性白血病患者21例を対象として、5、7.5、10、12.5、15mg/m²を3日間静脈内投与[注)]したとき、未変化体（イダルビシン）は投与後速やかに減少し、24時間後にはほとんど血漿中より消失した。主代謝物であるイダルビシノールの血漿中濃度は2～4時間後には未変化体の濃度を超え、3日間投与後96時間でも血漿中に認められた。投与3日目における未変化体の消失半減期は、血漿で6.40～9.85時間、血球で8.48～16.34時間であり、イダルビシノールの消失半減期は、血漿で43.46～51.01時間、血球で36.61～54.70時間であった[1)]。



10mg/m²を3日間静脈内投与した1症例
(急性骨髄性白血病、男性、48才、体重70.5kg)

16.5 排泄

急性白血病患者21例を対象として、5、7.5、10、12.5、15mg/m²を3日間静脈内投与[注)]したとき、投与後7日までの累積尿中排泄率は、未変化体2.04%、イダルビシノール11.53%で合計13.57%であった[1)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害を有する患者では、腎機能が正常な患者に比較して、未変化体の血漿クリアランスが有意に低下した。また、イダルビシノールの血漿中消失半減期及び平均滞留時間も有意に延長した[2)]（外国人データ）。[9.2.1、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

高度の肝機能障害を有する患者で、未変化体の血漿からの消失が遅延する例がみられた[3)]（外国人データ）。[9.3.1、9.3.2参照]

注）本剤の承認用法・用量は、イダルビシン塩酸塩として12mg（力価）/m²（体表面積）を1日1回、3日間連日静脈内投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

臨床試験は急性白血病患者193例を対象として、1988年11月から1992年12月まで全国41施設で実施された。投与スケジュールは5～15mg/m²の3日間連日投与[注)]であった。

有効率は、単剤投与で42.6%(20/47例)、他剤併用投与で83.7%(41/49例)、全体では63.5%（61/96例）であった。病型別の有効率は、急性骨髄性白血病で64.8%（57/88例）、慢性骨髄性白血病の急性転化で50.0%（4/8例）であった。

主な副作用は、食欲不振67.2%(88/131例)、悪心・嘔吐59.4%(79/133例)、発熱58.2%(78/134例)、感染56.0%(75/134例)、脱毛54.8%(63/115例)、口内炎42.5%（57/134例）であった。高度な（grade3,4）口内炎の発現は11例にみられ、16日間持続した例が認められた。[8.4参照]

前治療のない急性骨髄性白血病を対象とした後期第Ⅱ相比較試験において、本剤の有用性が認められた[4～7)]。

有効率：(完全寛解例＋不完全寛解例) /評価可能例 (%)

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

前治療のない急性骨髄性白血病患者を対象とした第Ⅲ相試験において、他剤併用投与で完全寛解率は69.9%(51/73例)であった。また、予後調査を行った結果3年生存率は46.1%(95%信頼区間32.4－59.8%)であった。主な副作用は、感染（70.1%）、脱毛（症）（62.3%）、下痢(46.8%)、嘔吐（44.2%）及び発疹（35.1%）であった。また、重篤な副作用として、死亡に至った敗血症が1例に認められた[8)]。

注）本剤の承認用法・用量は、イダルビシン塩酸塩として12mg（力価）/m²（体表面積）を1日1回、3日間連日静脈内投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダウノルビシンの4位が脱メトキシル化された構造のため、脂溶性が増し、その結果、速やかに、かつ高濃度に細胞内へ取り込まれる。DNAと結合した後、核酸ポリメラーゼ活性を阻害し、また、トポイソメラーゼⅡ阻害によりDNA鎖を切断する[9～13)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

マウスP388白血病細胞及びヒト腫瘍細胞系であるHL60、CCRF-CEM、K562細胞等に対して、IC_{50}値で比較すると、本剤の細胞増殖抑制効果は塩酸ダウノルビシン及び塩酸ドキソルビシンより優れていた[9,10,14)]。

18.2.2 *In vivo*

実験腫瘍マウス白血病（L1210、P388、グロス）に対し、抗腫瘍効果を示した。また、ダウノルビシン耐性マウスP388白血病に対してやや有効であった。主代謝物イダルビシノールもマウス白血病に抗腫瘍効果を示した[14～16)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

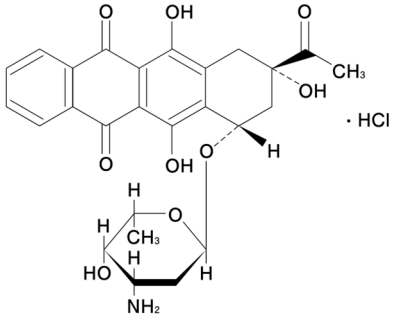
一般的名称：イダルビシン塩酸塩（Idarubicin Hydrochloride）

化学名：(2*S*,4*S*)-2-Acetyl-4-(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-1,2,3,4,-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride

分子式：$C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$

分子量：533.95

性状：黄赤色の粉末である。
　メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（95）に溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
化学構造式：



22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1) 藤田　浩：癌と化学療法. 1992；19（6）：791-798
2) Camaggi C M, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 1992；30（4）：307-316
3) Lu K, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 1986；17（2）：143-148
4) 小川　一誠ほか：癌の臨床. 1991；37（13）：1497-1504
5) 小川　一誠ほか：癌と化学療法. 1993；20（7）：897-906
6) 小川　一誠ほか：癌と化学療法. 1993；20（7）：907-914
7) 正岡　徹ほか：癌と化学療法. 1993；20（13）：1995-2005
8) 社内資料：前治療のない成人急性骨髄性白血病に対する第Ⅲ相試験　［L20071016110］
9) Fukushima T, et al.：Int J Hematol. 1993；57（2）：121-130
10) Kuffel M J, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 1992；30（1）：51-57
11) Zunino F, et al.：Biochem Biophys Res Commun. 1976；69（3）：744-750
12) Spadari S, et al.：Anticancer Res. 1986；6（5）：935-940
13) Supino R, et al.：Cancer Res. 1977；37（12）：4523-4528
14) Tsuruo T, et al.：Anticancer Res. 1993；13（2）：357-361
15) Casazza A M, et al.：Tumori. 1980；66：549-564
16) Casazza A M.：Cancer Treat Rep. 1979；63（5）：835-844

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

＊＊2022年3月改訂（第2版）
＊2020年5月改訂

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
874239

抗悪性腫瘍剤
抗腫瘍性抗生物質結合抗CD33モノクローナル抗体
ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品注）

マイロターグ®点滴静注用5mg

MYLOTARG® Injection 5mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22000AMX00004
販売開始	2005年9月

1. 警告

1.1 臨床試験において本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設及び急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師のもとで行うこと。「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」及び「9.特定の背景を有する患者に関する注意」を慎重に考慮し、治療が適切と判断された患者にのみ本剤を投与すること。

1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していない。本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。［15.1参照］

1.3 本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.4 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれることがあり、その結果、致命的な感染症及び出血等が惹起されることがあるので、本剤の使用にあたっては、感染症及び出血等に十分に注意すること。また、臨床試験において血小板数の回復が比較的遅延することが認められているので、特に注意すること。［8.2-8.4、9.1.1、11.1.3-11.1.5参照］

1.5 本剤の投与により、重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、致命的な過敏症及び肺障害も報告されている。ほとんどのinfusion reactionの症状は本剤投与開始後24時間以内に発現している。本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。本剤投与中及び投与終了後4時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。末梢血芽球数の多い患者は肺障害及び腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前に末梢血白血球数を30,000/μL未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。［2.、7.1、8.1、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.11参照］

1.6 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（VOD）を含む肝障害が報告されている。造血幹細胞移植（HSCT）の施行前又は施行後に本剤を投与する患者及び肝障害のある患者は、VODを発症するリスクが高く、肝不全及びVODによる死亡例が報告されているため、VODを含む肝障害の症状に対して患者を注意深く観察すること。［5.1、8.5、9.1.4、9.3、11.1.8参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［1.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	マイロターグ点滴静注用5mg	
有効成分	1バイアル中 ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え） 5mg	
添加剤	精製白糖	77.7mg
	デキストラン40	45.5mg
	塩化ナトリウム	29.2mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.5mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	3.0mg

3.2 製剤の性状

本剤は白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）である。

pH	7.0～7.6［1mg/mL注射用水］
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約0.8 ［1mg/mL注射用水］

本剤を構成する抗体は、マウス骨髄腫細胞（NS0細胞）を用いて製造される。製造工程で、ウシの血清由来成分（ウシ胎児血清、ウシ血清アルブミン）及びヒトの血漿由来成分（ヒトトランスフェリン）を使用している。

4. 効能又は効果

再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の使用にあたっては本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。また、本剤の使用は他の再寛解導入療法の適応がない以下のいずれかの患者を対象とすること。

・再寛解導入療法（シタラビン大量療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者
・高齢者（60歳以上の初回再発患者）
・再発を2回以上繰り返す患者
・同種造血幹細胞移植後の再発患者［1.6参照］
・急性前骨髄球性白血病患者で、再寛解導入療法（トレチノイン療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される患者

5.2 以下の患者群に対して、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

・骨髄異形成症候群から進行した急性骨髄性白血病患者
骨髄異形成症候群に本剤を用いた海外の臨床試験において、本剤の有効性が示されず、かつ、致死的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上に極めて重大な懸念があることが示されている。
・抗悪性腫瘍剤に関連して発症した二次性の急性骨髄性白血病患者
・60歳以上の高齢者において、第2再発以降の患者での再寛解導入療法
・本剤を投与した後の再発患者

5.3 本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリー検査により患者の白血病細胞がCD33陽性であることを確認すること。

6. 用法及び用量

通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン1回量9mg/m^2（たん白質量として表記）を2時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも14日間の投与間隔をおいて、2回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の1時間前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の前投与を行い、その後も必要に応じ解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の追加投与を考慮する。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤（メチルプレドニゾロン等）を投与するとinfusion reactionが軽減されることがある。なお、本剤は前投与を実施しない場合の安全性は確立していない。［1.5、8.1、11.1.1参照］

7.2 高尿酸血症を予防するため、必ず適切な処置（水分補給又はアロプリノール投与等）を行うこと。

7.3 本剤は3回以上投与した場合の有効性・安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含むinfusion reactionがあらわれることがあるため、本剤は、緊急

時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。本剤投与中及び投与終了後4時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。[1.5、7.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.11参照]

8.2 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれることがあり、特に血小板数の回復が比較的遅延することが認められているので、頻回に臨床検査（血液検査）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤の使用にあたっては、無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で施行するなど、十分に考慮すること。[1.4、9.1.1、11.1.3参照]

8.3 感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[1.4、9.1.1、11.1.4参照]

8.4 出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[1.4、11.1.5参照]

8.5 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患(VOD)を含む肝障害(急激な体重増加、右上腹部痛、肝脾腫大、腹水、ビリルビン増加、肝機能検査値異常等）があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[1.6、9.1.4、9.3、11.1.8参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

8.7 腫瘍崩壊症候群（TLS）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪することがある。[1.4、8.2、8.3、11.1.3、11.1.4参照]

9.1.2 肺疾患のある患者

肺障害が増悪することがある。また、重篤な肺障害を発症するリスクが高いと考えられる。[8.1、11.1.11参照]

9.1.3 末梢血白血球数が30,000/μL以上の患者

本剤投与前に末梢血白血球数を30,000/μL未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。末梢血芽球数が多い患者は重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含むinfusion reactionの発現するリスクが高いと考えられる。[1.5、8.1、11.1.1、11.1.2、11.1.11参照]

9.1.4 造血幹細胞移植（HSCT）の施行前又は施行後に本剤を投与する患者

VODを含む肝障害の発現に注意し、肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。VODを発症するリスクが高く、肝不全及びVODによる死亡例が報告されている。なお、海外の第Ⅱ相臨床試験の結果では、本剤投与前にHSCTを施行した患者におけるVOD発症リスク19%（5/27）及び本剤投与後にHSCTを施行した患者におけるVOD発症リスク16%（8/50）は、移植を施行していない患者におけるVOD発症リスク1%（2/200）よりも高かった。また、使用成績調査におけるVODの発現率は5.6%（42/753）であり、本剤投与前にHSCTを施行した患者においては11.6%（15/129)、本剤投与後にHSCTを施行した患者においては5.9%（2/34)、移植を施行していない患者においては3.6%（21/577）であった。[1.6、8.5、9.3、11.1.8参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。なお、腎障害患者を対象とする試験は実施されていない。

9.3 肝機能障害患者

VODを含む肝障害の発現に注意し、肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。VODを発症するリスクが高く、肝不全及びVODによる死亡例が報告されている。なお、総ビリルビンが2mg/dLを超す患者を対象とする試験は実施されていない。[1.6、8.5、9.1.4、11.1.8参照]

9.4 生殖能を有する者

＊**9.4.1** 性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.3、15.2.4参照]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5参照]

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で胎児の外表・内臓・骨格異常、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の増加等）及び母体毒性（体重減少、摂餌量の低下）が報告されている。従って、妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。[9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。なお、ヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

本剤はCYP3A4により代謝される可能性が示唆されているため、CYP3A4により代謝を受ける又は阻害作用を有する薬剤と相互作用を生じる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン 　メチルプレドニゾロン等 マクロライド系抗生物質 　ジョサマイシンプロピオン酸エステル等 ケトライド系抗生物質 　テリスロマイシン ストレプトグラミン系抗生物質 　キヌプリスチン・ダルホプリスチン 抗真菌剤 　イトラコナゾール等	臨床症状については不明である。	本剤はCYP3A4により代謝される可能性が示唆されているため、これらの薬剤が本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 infusion reaction（88.0%）

悪寒、発熱、悪心、嘔吐、頭痛、低血圧、高血圧、低酸素症、呼吸困難、高血糖及び重症肺障害等があらわれることがある。ほとんどのinfusion reactionは、本剤投与開始後24時間以内に悪寒、発熱、低血圧及び呼吸困難等の症状として発現している。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.5、7.1、8.1、9.1.3参照]

11.1.2 重篤な過敏症（0.9%）

重篤な過敏症（アナフィラキシーショックを含む）があらわれることがあり、致命的な過敏症も報告されている。[1.5、8.1、9.1.3参照]

11.1.3 血液障害（骨髄抑制等）（72.9%）

汎血球減少、白血球減少、好中球減少（発熱性好中球減少症を含む）、リンパ球減少、無顆粒球症、血小板減少、貧血等があらわれることがある。[1.4、8.2、9.1.1参照]

11.1.4 感染症（33.4%）

日和見感染症、敗血症（敗血症性ショックを含む）、肺炎、口内炎（カンジダ性口内炎を含む）及び単純ヘルペス感染等の感染症があらわれることがある。[1.4、8.3、9.1.1参照]

11.1.5 出血（29.7%）

脳出血、頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、眼出血（強膜、結膜、網膜）、血尿及び鼻出血があらわれることがある。[1.4、8.4参照]

11.1.6 播種性血管内凝固症候群（DIC）（1.9%）

11.1.7 口内炎（16.4%）

重篤な口内炎があらわれることがある。

11.1.8 肝障害（37.9%）

静脈閉塞性肝疾患（VOD)、黄疸、肝脾腫大、高ビリルビン血症、肝機能検査値異常（AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、AL-P上昇等)、腹水があらわれることがある。[1.6、8.5、9.1.4、9.3参照]

11.1.9 腎障害（6.3%）

腎障害、腎機能検査値異常（クレアチニン上昇、BUN増加等）があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.10 腫瘍崩壊症候群（TLS）（1.6%）

TLSに続発して腎障害が発現することが報告されている。[8.7参照]

11.1.11 肺障害、間質性肺炎（13.6%）

呼吸困難、肺浸潤、胸水、非心原性肺水腫、呼吸不全、低酸素症、急性呼吸窮迫症候群及び間質性肺炎等があらわれることがあり、本剤の投与により肺障害を発現し死亡に至った症例が報告されている。これらの副作用はinfusion reactionに続発して生じるものである。なお、infusion reactionの続発症とは考えにくい間質性肺炎等の肺障害も報告されている。[1.5、8.1、9.1.2、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
皮膚		発疹	そう痒、毛包炎、爪囲炎
消化器	悪心（59.3%）、嘔吐（48.9%）、食欲不振、下痢、腹痛、便秘	歯肉出血	消化不良、歯周炎、メレナ、腹部膨満、吐血、口渇、胃炎、口唇炎、しゃっくり、血腫（口唇、口腔内）
精神・神経		めまい	不眠、しびれ（感覚鈍麻）、不安、抑うつ、浮遊感（異常感）
呼吸器		咳嗽、咽頭炎	ラ音、鼻炎、嗄声、呼吸音の変化、喉頭炎
循環器	不整脈（頻脈等）、低血圧	高血圧	心拍数減少、動悸、心電図異常、心不全、心筋虚血
血液	点状出血、凝固線溶系異常		斑状出血、紫斑、皮下出血
代謝異常	LDH上昇、低カリウム血症	低カルシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高血糖	低蛋白血症、尿酸減少、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、尿酸増加、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、低コレステロール血症、低血糖、BUN減少、高カルシウム血症、低クロール血症、低トリグリセリド血症、高クロール血症、高ナトリウム血症、高リン酸塩血症
生殖器			腟出血、不正子宮出血
その他	発熱（77.0%）、悪寒（60.6%）、頭痛、脱力感、倦怠感		浮腫、体重減少、疼痛（耳痛、四肢痛、肛門周囲痛）、筋痛、胸痛、投与部位反応（炎症、感染、出血）、背部痛、体重増加、味覚異常、関節痛、ほてり、顔面腫脹、冷感

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は透析によって除去できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製は、安全キャビネット内で行うことが望ましい。なお、本剤は光による影響を受けやすいため、日光を避け、安全キャビネット内の蛍光灯を遮蔽すること。本剤の溶液は溶解しているたん白質の光拡散により濁って見えることがある。

＊＊14.1.2 溶解方法

1バイアルに日局注射用水5mLを加え1mg/mLとし、泡立てないように静かに回転させながら溶解する。本剤が完全に溶解していることを確認した後、速やかに希釈すること。希釈前にやむを得ず溶解液を保存する場合は、2～8℃で16時間、あるいは30℃未満で3時間まで保存することができる。凍結を避けること。

＊＊14.1.3 希釈方法

必要量を日局生理食塩液100mLで希釈する。溶液を混和する際は点滴バッグを激しく振とうしないこと。希釈後、異物及び変色がないことを確認し、速やかに点滴バッグを遮光すること。希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈液を保存する場合は、希釈から投与終了までの時間[注1)]を2～8℃で24時間以内とすること。あるいは、希釈から投与終了までの時間[注2)]を30℃未満で6時間以内とすること。凍結を避けること。

注1）投与前に常温に戻す時間及び投与時間を含む。
注2）投与時間を含む。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は光による影響を受けやすいため、遮光した点滴バッグを用いて投与すること。

14.2.2 孔径1.2μm以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルター（ポリエーテルスルフォン製等）を用いたインラインフィルターを通し末梢静脈又は中心静脈ラインを使用すること。同一の点滴ラインで他の薬剤を使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

18歳から60歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、標準的な初回寛解導入療法（ダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法）への本剤の上乗せ投与時の有用性、並びに、地固め療法（大量シタラビン療法）後の本剤追加投与時の有用性を検討したところ、本剤の寛解導入療法への上乗せ投与、並びに、地固め療法後の追加投与による有効性は認められず、寛解導入期に生じた治療との関連が否定できない致死的有害事象の発現率は、本剤上乗せ群で有意に高かったため、当該試験が早期中止された（本剤上乗せ群5.7%（16/283）、対照群1.4%（4/281）、p＝0.01、2010年4月データ固定時）。[1.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

＊15.2.1 *in vivo*のマウス骨髄小核試験の遺伝毒性試験において陽性の結果が報告されている。また、本剤から遊離する細胞毒性物質であるN-Ac-γ-カリケアマイシンジメチルヒドラジド（DMH）は細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示した。[9.4.3参照]

＊15.2.2 本剤のがん原性試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の6.4倍の曝露量で肝臓に前腫瘍性病変（オーバル細胞の過形成）が認められた。また、本剤と同様にN-Ac-γ-カリケアマイシンDMHが結合した抗体薬物複合体であるイノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）において変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。

＊15.2.3 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の2.5倍以上（ラット）又は6.5倍以上（サル）の曝露量で精細管萎縮又は変性等が、サルを用いた反復投与毒性試験において、卵巣萎縮等が認められた。[9.4.1参照]

＊15.2.4 ラットを用いた試験において雄受胎率の低下が認められた。[9.4.1参照]

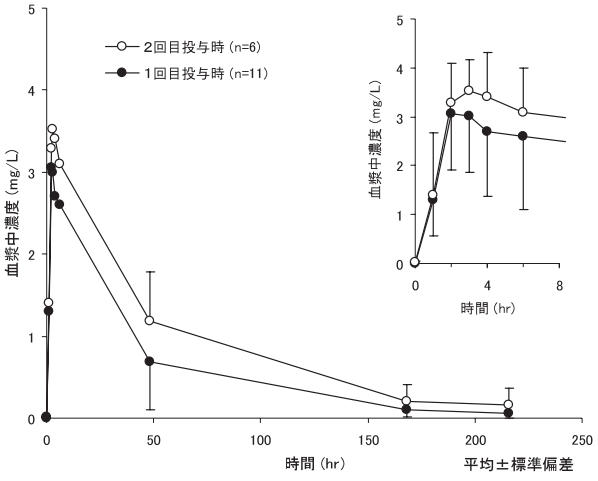
15.2.5 イヌ循環器系に対してゲムツズマブオゾガマイシン4mg/m^{2}の静脈内投与では影響は認められなかったが、13mg/m^{2}では心拍数増加及び心電図への影響が認められ、また、40mg/m^{2}では、血圧低下、心拍数の増加傾向、心拍出量減少及び心電図への影響が認められたとの報告がある。

15.2.6 CD33抗原を発現していないラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、ゲムツズマブオゾガマイシンの非特異的な取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来するものと考えられる毒性が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

CD33陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病患者11例に本剤9mg/m^{2}を2時間静脈内持続投与したときの総カリケアマイシン誘導体、非結合カリケアマイシン誘導体及びhP67.6濃度を測定した。血漿中hP67.6濃度推移及びその薬物動態パラメータを以下に示す[1)]。



平均±標準偏差

投与回数	C_{max} (mg/L)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ (mg・hr/L)	$t_{1/2}$ (hr)
1回目	3.248±1.195	2.02（中央値）	133.4±94.0	51±25
2回目	3.640±0.859	3.02（中央値）	223.1±135.9	59±36

平均±標準偏差（1回目：n=11，2回目：n=6）

16.4 代謝

CD33陽性の初回再発急性骨髄性白血病患者4例について本剤9mg/m²の2時間静脈内持続投与後の尿中代謝物を調査した結果、主要尿中代謝物は不活性なカリケアマイシンの誘導体であった[2]（海外データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

再発又は難治性の急性骨髄性白血病を対象として、本剤と他の治療法と、臨床症状の改善や生存期間の延長などについて比較した試験はない。

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

CD33陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病に対する第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を国内で実施した。Ⅰ相部分においては、本剤の9mg/m²までの忍容性を確認することを目的に実施され、6[注1]、7.5[注1]又は9mg/m²を2時間点滴静脈内投与した（計20例）。Ⅱ相部分においては、Ⅰ相部分で確認された至適投与量（9mg/m²）を計20例に2時間点滴静脈内投与し、本剤の有効性及び安全性を検討した。Ⅰ相部分及びⅡ相部分において、投与は少なくとも14日間隔で最高2回とした。Ⅱ相部分において、9mg/m²投与症例の完全寛解率は、25%（5/20）であった。

安全性評価対象症例40例全例に副作用が発現した。主な副作用は、発熱38例（95.0%）、血小板減少38例（95.0%）、白血球減少37例（92.5%）、ヘモグロビン減少36例（90.0%）、悪心35例（87.5%）、AST上昇35例（87.5%）、LDH上昇34例（85.0%）、リンパ球減少32例（80.0%）、倦怠感31例（77.5%）、ALT上昇29例（72.5%）、食欲不振28例（70.0%）、フィブリンDダイマー増加27例（67.5%）、嘔吐26例（65.0%）、悪寒25例（62.5%）、好中球減少25例（62.5%）、フィブリン分解産物増加23例（57.5%）、AL-P上昇23例（57.5%）、頭痛20例（50.0%）、血中フィブリノゲン増加19例（47.5%）、高血糖17例（42.5%）、血中アルブミン減少17例（42.5%）、鼻出血15例（37.5%）、体重減少15例（37.5%）、感染14例（35.0%）、APTT延長14例（35.0%）、頻脈13例（32.5%）、血中ビリルビン増加12例（30.0%）であった[3]。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験

CD33陽性の初回再発急性骨髄性白血病に対する第Ⅱ相臨床試験（計3試験：試験番号201、202、203）を海外で実施した。9mg/m²を2時間点滴静脈内投与し（計277例）、本剤の有効性及び安全性を検討した。投与は少なくとも14日間隔で最高3回とした。海外第Ⅱ相臨床試験において、完全寛解率は13%（35/277）であった。

試験番号	201	202	203	合計
N	84	95	98	277
完全寛解症例数 (%)	14 (17%)	13 (14%)	8 (8%)	35 (13%)
95%信頼区間	9-26%	7-22%	4-15%	9-17%

安全性評価対象症例277例中、主な有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は、発熱（82%）、悪心（68%）、悪寒（66%）、嘔吐（58%）、血小板減少（50%）、白血球減少（47%）、頭痛（37%）、脱力感（36%）、下痢（32%）及び腹痛（32%）であった。

主な臨床検査の異常変動（グレード3又は4[注2]）は、血小板減少（99%）、好中球減少（98%）、白血球減少（96%）、血色素減少（52%）、総ビリルビン変動（29%）、AST変動（18%）及びALT変動（9%）であった[3]。

注1）本剤の承認用法及び用量は1回量9mg/m²を2時間かけて点滴静脈内投与である。
注2）グレード分類はNCI-CTCver.1.0を基準とした。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はヒト化抗CD33抗体hP67.6と抗腫瘍性抗生物質であるカリケアマイシンの誘導体を結合した抗悪性腫瘍薬で、CD33抗原を発現した白血病細胞に結合し細胞内に取り込まれた後に、遊離したカリケアマイシン誘導体が殺細胞活性を発揮して抗腫瘍作用を示す。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*試験

CD33陽性のヒト急性前骨髄球性白血病HL-60細胞に対して、殺細胞活性が認められている。また、CD33を発現しているその他のヒト白血病細胞であるNOMO-1、NB4、NKM-1細胞に対しても殺細胞活性が認められている[4,5]。

18.2.2 *in vivo*試験

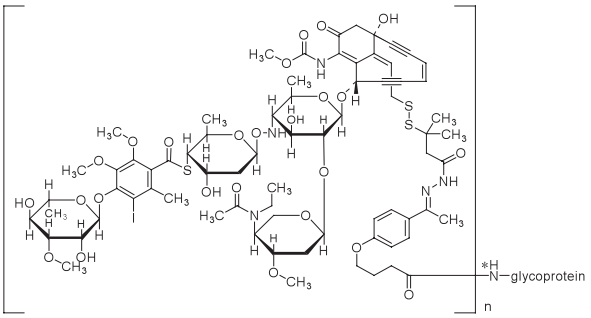
HL-60細胞をヌードマウスに皮下移植した異種移植モデルにおいて静脈内投与により抗腫瘍効果を示した。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
（Gemtuzumab Ozogamicin（Genetical Recombination））

化学名：Immunoglobulin G4（human-mouse monoclonal hP67.6 γ4-chain anti-human antigen CD33），disulfide with human-mouse monoclonal hP67.6 κ-chain，dimer，conjugate with methyl（1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*）-13-［2-［［2-［［［*p*-（3-carbamoylpropoxy）-α-methylbenzylidene］hydrazino］carbonyl］-1,1-dimethylethyl］dithio］ethylidene］-8-［［4,6-dideoxy-4-［［［2,6-dideoxy-4-*S*-［4-［（6-deoxy-3-*O*-methyl-α-L-mannopyranosyl）oxy］-3-iodo-5,6-dimethoxy-*o*-toluoyl］-4-thio-β-D-*ribo*-hexopyranosyl］oxy］amino］-2-*O*-［2,4-dideoxy-4-（*N*-ethylacetamido）-3-*O*-methyl-α-L-*threo*-pentopyranosyl］-β-D-glucopyranosyl］oxy］-1-hydroxy-11-oxobicyclo［7.3.1］trideca-4,9-diene-2,6-diyne-10-carbamate

化学構造式：



本質：ヒト免疫グロブリンG4の不変領域（κ鎖及びγ4鎖）及び可変領域フレーム配列並びにマウス抗CD33モノクローナル抗体の相補性決定領域からなるヒト化マウス抗CD33モノクローナル抗体に由来するcDNAの発現によりマウス骨髄腫細胞（NS0細胞）で産生される1,322個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約150,000）と*Micromonospora echinospora ssp. Calichensis*菌から単離された細胞傷害性抗腫瘍抗生物質カリケアマイシンとの抱合体（分子量：約153,000）

20．取扱い上の注意

本剤は光の影響を受けやすいため、本剤の包装を開封後も、バイアルを箱に入れて保存すること。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1） 社内資料：血漿中濃度（2005年7月25日承認、申請資料概要へ2.1.1）［L70010000054］
2） 社内資料：代謝と排泄（2005年7月25日承認、申請資料概要へ2.2.2.4）［L70010000055］
3） 社内資料：副作用集計［L70010000056］
4） Hamann Philip R. et al.：Bioconjug Chem.2002；13（1）：47-58
5） Naito K. et al.：Leukemia.2000；14（8）：1436-1443

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Pfizer

Ⓡ登録商標

**2023年７月改訂（第３版）
*2022年６月改訂（第２版、効能変更、用法及び用量変更）

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

日本標準商品分類番号
874229

承認番号	21700AMY00037
販売開始	2000年４月

FDRIeL01

抗悪性腫瘍剤
フルダラビンリン酸エステル製剤
劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

フルダラ® 静注用 50mg
Fludara® I. V. Infusion

Fludara®
sanofi

1. 警告
1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。

1.2 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、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。［8.1、9.1.1、11.1.1、11.1.5 参照］

1.3 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。［8.2 参照］

1.4 致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。［11.1.6 参照］

1.5 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。［11.1.6 参照］

1.6 ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。［2.3、10.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス〈24時間蓄尿により測定〉が30mL/分未満の患者）［9.2.1 参照］

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

2.3 ペントスタチンを投与中の患者［1.6、10.1 参照］

2.4 フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことのある患者［重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。］［11.1.6 参照］

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.6 重症感染症を合併している患者［特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある。］［9.1.1 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

成分・含量	１バイアル中 フルダラビンリン酸エステル50mg含有
添　加　剤	D-マンニトール50mg、pH調整剤

3.2 製剤の性状

色・性状	白色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤
pH[注)]	7.2～8.2
浸透圧比[注)]	約２（生理食塩液に対する比）

注）50mgを注射用水１mLに溶解したとき

*4. 効能又は効果
○貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
○再発又は難治性の下記疾患
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
マントル細胞リンパ腫
急性骨髄性白血病
○下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療
急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫
○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

5. 効能又は効果に関連する注意
〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病〉
本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者（Rai分類でハイリスク群又はBinet分類でB又はC期）であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。

*6. 用法及び用量
〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉
通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、１日量20mg/m^2（体表面積）を５日間連日点滴静注（約30分）し、23日間休薬する。これを１クールとし、投薬を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜増減する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉
フルダラビンリン酸エステルとして、１日量30mg/m^2（体表面積）を６日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病〉
他の抗悪性腫瘍剤等との併用において、通常、フルダラビンリン酸エステルとして、１日量30mg/m^2（体表面積）を５日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

7.1 腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが30～70mL/分）では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。［9.2.2、16.6.1 参照］

7.1.1 減量の目安

クレアチニンクリアランス（mL/分）	投与量（mg/m^2）
70	18
50	14
30	12

7.2 本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量（最大25mg/m^2/日）を考慮する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

7.3 他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。

7.4 小児における本剤の有効性及び安全性は確立していない。使用経験が限られている。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、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。［1.2、9.1.1、11.1.1、11.1.5、11.1.9、11.1.10、15.1.3 参照］

8.2 遷延性のリンパ球減少（特にCD4陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。［1.3、11.1.5 参照］

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［9.1.2、11.1.5 参照］

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

8.4 本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。

8.4.1 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。

8.4.2 本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病〉

＊8.5 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルダラビンリン酸エステル（再発又は難治性の急性骨髄性白血病）」等）を熟読すること[1)]。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。［1.2、2.6、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがある。B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うこと。［8.3、11.1.5 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス〈24時間蓄尿により測定〉が30mL/分未満の患者）

投与しないこと。本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。［2.1 参照］

9.2.2 腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが30～70mL/分の患者）

副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.1、16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［15.1.4、15.2.1 参照］

＊＊9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2.2 参照］

＊＊9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後95日間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.1.4、15.2.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。胎児毒性及び催奇形性が報告されている。また、妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。［2.2、9.4.2 参照］

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。

＊9.7 小児等

〈慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び同種造血幹細胞移植の前治療〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン（コホリン）［1.6、2.3 参照］	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シタラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo*試験及び*in vitro*試験において、シタラビンの活性代謝物であるara-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤		ともに骨髄抑制作用を有する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがある。［1.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）

呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかにX線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 精神神経障害（頻度不明）

錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがある。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

初期症状として、側腹部痛、血尿があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがある。本剤の治療効果が投与開始後１週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること。

11.1.5 重症日和見感染（頻度不明）

敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。［1.2、8.1-8.3、9.1.2 参照］

11.1.6 自己免疫性溶血性貧血（頻度不明）

致命的な自己免疫性溶血性貧血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直ちに投与を中止し、輸血（放射線照射血）、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。［1.4、1.5、2.4 参照］

11.1.7 自己免疫性血小板減少症（頻度不明）

11.1.8 赤芽球癆（頻度不明）

11.1.9 脳出血、肺出血、消化管出血（いずれも頻度不明）

［8.1 参照］

11.1.10 出血性膀胱炎（頻度不明）

血尿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。［8.1 参照］

11.1.11 重篤な皮膚障害（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等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。

11.1.12 心不全（頻度不明）

11.1.13 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5％以上[注)]	0.1～5％未満[注)]	頻度不明
呼吸器		咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素（症）	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口唇疱疹	食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良
精神神経系	脱力感	下肢知覚異常、手指感覚異常	視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）、錯感覚
循環器		不整脈、脈拍数増加	浮腫、動悸
代謝異常			代謝性アシドーシス、膵酵素変化
肝臓	LDH上昇、AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇	黄疸、ALP上昇、γ-GTP上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下	ウロビリン尿
皮膚		皮膚そう痒症	発疹、表皮剥離
腎臓	BUN上昇、蛋白尿	クレアチニン上昇	高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症
泌尿器			尿中結晶
その他	発熱、疲労	疼痛、水痘、体重減少	悪寒、倦怠感、腰痛、CRP上昇、筋肉痛、神経痛、味覚異常、多汗、潮紅、無力症、インフルエンザ様症状、末梢性浮腫、四肢痛、粘膜障害

注）慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル20mg/mL）、体表面積より計算した必要量をとり、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。

14.1.2 他の薬剤との混注を避けること。配合変化を起こす可能性がある。

14.1.3 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 フルダラビンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患が発生したとの報告がある。

15.1.2 本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。

15.1.3 固形腫瘍患者を対象とした外国の第Ⅰ相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間（中央値）は、13日（範囲：３～25日）であり、血小板については16日（範囲：２～32日）であった。［8.1 参照］

15.1.4 男性において、本剤による治療中、精子のDNA損傷が認められたという報告がある。［9.4.1、9.4.3 参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められ、４週間の休薬期間では回復性が確認されていない。［9.4.1 参照］

****15.2.2** チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、マウスを用いた小核試験において、陽性の結果が報告されている。［9.4.2、9.4.3 参照］

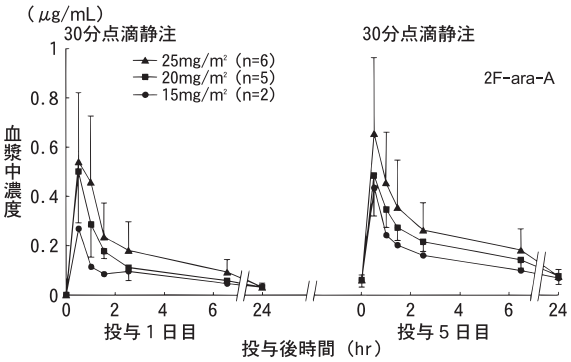
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人の慢性リンパ性白血病（CLL）及び成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）患者に本剤15、20、25mg/m^2[注)] を１日１回

30分点滴静注５日間連日投与したとき、投与１日目の血漿中代謝物（2F-ara-A）濃度は半減期0.6～0.8時間及び11～20時間の２相性で消失した。最高血漿中濃度及びAUCは用量依存的に増加した。また、投与５日目のAUCは１日目の約２倍に増加した[2)]。



米国人白血病患者に本剤20～125mg/m^2[注)]を30分点滴静注したとき、白血病細胞内の活性代謝物（2F-ara-ATP）濃度は投与3.5時間後に最高値を示した後、半減期14～15時間で消失した[3)]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

最終添加濃度0.2～５μg/mLでの2F-ara-Aのヒト血漿との蛋白結合率は19.3～29.4%であり、濃度によらずほぼ一定であった[4)]。また、2F-ara-A（最終添加濃度0.285μg/mL）のヒト血清アルブミンとの結合率は9.1%であった[5)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は静脈内投与後血液中で速やかに2F-ara-Aに代謝される（マウス、イヌ）。

16.5 排泄

本剤は静脈内投与後血液中で速やかに2F-ara-Aに代謝され、2F-ara-Aとして主に尿中に排泄される（マウス、イヌ）。

日本人のCLL及びATL患者に本剤15、20、25mg/m^2[注)]を１日１回30分点滴静注５日間連日投与したとき、投与１日後までに投与量の29～42%が2F-ara-Aとして尿中に排泄された。また、５日間連日投与したとき、2F-ara-Aの尿中排泄率は１日当りの投与量の29～64%であった[2)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能低下患者（米国人癌患者、血清クレアチニン濃度≧1.5mg/dL又はクレアチニンクリアランス＜70mL/分）に本剤80～260mg/m^2[注)]を単回静脈内投与したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスは腎機能の正常な患者に比して低下した[6)]。さらに、腎機能低下患者（米国人白血病患者、クレアチニンクリアランス＜70mL/分）に５日間連日点滴静注したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスとクレアチニンクリアランスには正の相関関係が認められた。また、AUCは、腎機能低下度がより大きい患者では腎機能の正常な患者に比して最大約２倍まで増加した[7)]。［7.1、9.2.2 参照］

注）本剤の慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する承認用量は１日量20mg/m^2（体表面積）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

総症例26例を対象に本剤20mg/m^2/日５日間投与及び休薬23日間（計28日間）を１クールとして最大６クール実施する国内臨床試験が行われた。奏効率（完全寛解及び部分寛解）は40%（10/25例；95%信頼区間：21.1－61.3%）であった。

主な副作用は、発熱15.4%（４/26例）、悪心、疲労、脱力感、手指感覚異常が各7.7%（２/26例）であった。

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

総症例47例を対象に本剤25mg/m^2/日[注)]５日間投与及び休薬23日間（計28日間）を１クールとし、奏効後にさらに２クール繰り返して最大10クールを実施する海外臨床試験が行われた。奏効率（完全寛解及び部分寛解）は55.3%（26/47例；90%信頼区間：42.3－67.8%）であった。また、無増悪生存期間（治療開始から増悪が記録された日までの期間）の中央値は10.9ヵ月（95%信頼区間［8.8－19.3ヵ月］）であった。

主なグレード３以上の有害事象は、白血球減少23.4%（11/47例）、好中球減少21.3%（10/47例）、血小板数減少及び感染が各10.6%（５/47例）であった。

注）本剤の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する承認用量は１日量20mg/m^2（体表面積）である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼなどを阻害し、DNA及びRNA合成並びにDNA修復を阻害することにより、増殖細胞及び静止細胞のいずれにも抗腫瘍効果を発揮する。また、リンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する[8～13)]。

18.2 抗腫瘍効果

種々の培養ヒト白血病細胞株を用いた腫瘍選択性試験において、骨髄性白血病細胞に比べ慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病及び成人T細胞白血病・リンパ腫細胞で強い増殖阻害作用を示した[14)]。非ホジキンリンパ腫については、患者由来細胞及び株化細胞に対して増殖抑制作用を示し、マントル細胞リンパ腫患者から採取した細胞においてアポトーシス増強作用を示した[15～17)]（*in vitro*）。

マウスL1210白血病細胞又はヒトJOK-1白血病細胞を腹腔内移植したマウスにおいて、静脈内投与（L1210、JOK-1）、経口投与（JOK-1）ともに延命効果を示した[18～20)]（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フルダラビンリン酸エステル
（Fludarabine Phosphate）（JAN）

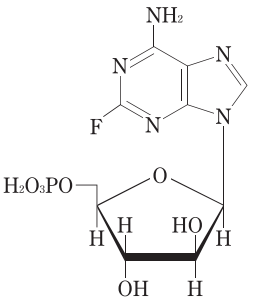
化学名：(+)-2-Fluoro-9-(5-*O*-phosphono-*β*-D-arabinofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine

分子式：$C_{10}H_{13}FN_5O_7P$

分子量：365.21

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水又は0.1mol/L塩酸試液に溶けにくく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
本品は吸湿性である。

化学構造式：



22. 包装

１バイアル

＊23. 主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルダラビンリン酸エステル（再発又は難治性の急性骨髄性白血病）
2）有馬直道　他：癌と化学療法. 1999;26:619-29
3）Danhauser L, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 1986;18(2):145-52
4）社内資料：国内第Ⅰ相試験（2007年1月26日承認、CTD 2.5.3.1、2.7.2.3）
5）Reichelova V, et al.：J Liq Chromatogr. 1995;18:1123-35
6）Malspeis L, et al.：Semin Oncol. 1990;17:18-32
7）社内資料：腎機能低下患者における試験（1999年9月29日承認、申請資料概要へ.3.4）
8）Huang P, et al.：J Biol Chem. 1990;265:16617-25
9）Huang P, et al.：Molecular Pharmacology. 1991;39:449-55
10）Tseng W-C, et al.：Molecular Pharmacology. 1982;21:474-7
11）Sandoval A, et al.：Clin Cancer Res. 1996;2:1731-41
12）Rao V, et al.：Clin Cancer Res. 2003;9:3204-12
13）Yamauchi T, et al.：Clin Cancer Res. 2001;7:3580-9
14）社内資料：*in vitro*抗腫瘍効果（2007年1月26日承認、CTD 2.6.2.1）
15）Clodi K, et al.：Br J Haematol. 1998;103:217-9
16）Di Gaetano N, et al.：Br J Haematol. 2001;114:800-9
17）Lathan B, et al.：Eur J Cancer Clin Oncol. 1988;24:1891-5
18）社内資料：*in vivo*抗腫瘍効果（2007年1月26日承認、CTD 2.6.2.1）
19）Bai L, et al.：Oncol Rep. 2000;7:33-8
20）社内資料：*in vivo*抗腫瘍効果（2007年1月26日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

＊2023年5月改訂（第2版、効能変更、用法変更、用量変更）
2022年1月改訂（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874224

急性白血病・悪性リンパ腫治療剤
劇薬、処方箋医薬品注）
シタラビン注射液

キロサイド®N注400mg
キロサイド®N注1g

Cylocide® N Injection

	キロサイドN注400mg	キロサイドN注1g
承認番号	21700AMX00135000	22100AMX02302000
販売開始	2000年4月	2010年4月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z15

1．警告

〈シタラビン大量療法〉

1.1 シタラビン大量療法（以下、本療法）は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。
また、緊急医療体制の整備された医療機関においてがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。他の抗腫瘍剤と併用する場合、適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。

1.2 本療法施行にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.3 本療法は強い骨髄機能抑制作用を有する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が確認されている。本療法を施行したすべての患者に強い骨髄機能抑制が起こり、その結果致命的な感染症及び出血等を惹起することがあるので、本療法施行にあたっては、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うなど、十分注意すること。[8.1.1、8.1.4、11.1.1参照]

1.4 感染症あるいは出血傾向が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、本療法施行時に骨髄が低形成あるいは前治療又は他の薬剤による骨髄機能抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は施行しないこと。[9.1.1参照]

1.5 本療法により白血球（好中球）数が減少しているとき、38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合には感染症を疑い、血液培養により感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与すること。[8.1.1参照]

1.6 本療法施行にあたっては、「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」及び「9.特定の背景を有する患者に関する注意」に十分留意し、慎重に患者を選択すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

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

3．組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	キロサイドN注400mg	キロサイドN注1g
剤形	水性注射剤	
性状	無色澄明の液	
pH	8.0～9.3	
浸透圧比	1.1～1.5	

＊4．効能又は効果

○シタラビン大量療法

急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）における下記療法

・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）
・地固め療法

再発又は難治性の悪性リンパ腫

ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。

○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

6．用法及び用量

〈シタラビン大量療法〉

＊(1) 急性骨髄性白血病

再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）
通常、成人には、シタラビンとして1回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。

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

(2) 急性リンパ性白血病

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回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。

(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/m^{2}を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、1日1～2回3時間かけて点滴で1～2日間（最大2回）連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回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等により適宜減量する。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 点滴時間は本剤の有効性及び安全性に関与しており、時間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加につながるおそれがあり、時間の延長は患者の負担も大きく、薬剤の暴露時間増加により骨髄抑制の遷延に伴う感染症・敗血症の増加につながるおそれがある。
〈シタラビン大量療法〉
＊7.2 他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の電子添文も参照すること。
＊7.3 急性骨髄性白血病に対して本剤を使用する際には、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本療法施行にあたっては、患者の状態を十分観察し、以下の事項について特に注意すること。
8.1.1 本療法の強い骨髄機能抑制作用により、白血球数減少及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うこと。また、必ず感染予防処置（消化管殺菌、真菌予防等）を行うこと。[1.3、1.5、9.1.1、11.1.1参照]
(1) 38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合、感染症を疑い、血液培養による感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与する。また、抗菌剤が無効の場合は、好中球減少時にも有効な抗真菌剤を早期より併用する。
(2) G-CSFは、承認されている範囲内で、積極的に投与する。
8.1.2 他の抗腫瘍剤と併用する場合には、併用する薬剤の組合せ、用量等に注意すること。[10.2参照]
8.1.3 本療法中に急激に白血球数が減少し、高度の骨髄機能抑制が予想される場合は、効果と副作用を評価し、休薬、減量、中止等、適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]
8.1.4 本療法開始後は、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査、肺機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.2、11.1.1参照]
8.1.5 本療法の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等、適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]
8.2 本療法に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。
眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[1.4、8.1.1、11.1.1参照]
9.1.2 感染症を合併している患者（重篤な感染症を合併している患者を除く）
骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。[8.1.4参照]
9.2 腎機能障害患者
減量を考慮するなど、注意して投与すること。中枢神経系障害が多く発生するとの報告がある。副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]
9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]
9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。[9.4.1参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]
9.7 小児等
副作用の発現に特に注意すること。
9.8 高齢者
60歳以上の高齢者には、中枢神経系障害があらわれやすいので十分注意し、1回投与量1.5g/m^{2}までの減量投与も考慮すること。また、用量並びに投与間隔に留意する等患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。
地固め療法においても、支持療法を積極的に行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本療法を高齢者に施行するにあたっては、患者の全身状態等を考慮し、慎重に患者を選択すること。

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 骨髄機能抑制に伴う血液障害（頻度不明）
汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、網赤血球減少、巨赤芽球様細胞の発現等の副作用が強くあらわれることがある。白血球数や血小板数の減少により重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は、投与を中止すること。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等、適切な処置を行うこと。なお、高度な骨髄機能抑制の持続により、重

篤な感染症、敗血症、出血等を併発し、死亡した症例も報告されている。[1.3、8.1.1、8.1.3-8.1.5、9.1.1参照]

11.1.2 ショック（頻度不明）

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

11.1.3 シタラビン症候群（頻度不明）

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

11.1.4 急性呼吸促迫症候群（2.4%）、間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.5 肝機能障害（2.4%）、黄疸（2.4%）

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

11.1.6 不整脈、心不全

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

11.1.7 消化管障害（頻度不明）

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

11.1.8 中枢神経系障害

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

11.1.9 肝膿瘍（頻度不明）

11.1.10 急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
皮膚	脱毛（症）、発疹			
精神神経系		頭痛、活動低下	めまい、知覚不全	末梢神経障害
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢		口内炎、血便、イレウス、しゃっくり、舌痛、肛門周囲炎	腹痛
肝臓		LDH上昇、肝機能異常、Al-P上昇、γ-GTP上昇		
代謝異常		電解質異常、血中尿酸上昇・低下		
循環器		頻脈、低血圧	ECG異常、高血圧、心膜炎	
血液凝固系		フィブリノーゲン増加、凝固時間延長・短縮、FDP増加	播種性血管内凝固症候群、血痰、出血	
腎臓		BUN上昇・低下、尿糖陽性、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性	尿潜血、尿円柱、尿中結晶、腎機能異常	
その他	倦怠（感）、発熱、CRP上昇	低蛋白血症、結膜炎、体重増加・減少、CK上昇・低下、感染、敗血症、ウロビリノーゲン陽性	薬物性発熱、筋（肉）痛、胸膜炎、腹水、IgG減少	血栓性静脈炎、出血性膀胱炎、浮腫（末梢性、顔面、頚部等）

13. 過量投与

13.1 症状

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている[1),2)]。また、細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている。[9.4.2、9.6参照]

16. 薬物動態

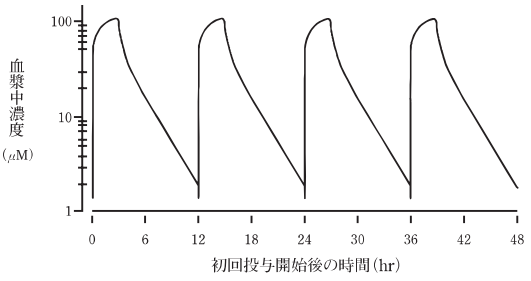
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

16.1.2 反復投与

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



シタラビン3g/m^{2}を12時間毎に3時間持続点滴静脈内注射後の血漿中シタラビン濃度経時推移（シミュレーション）

16.4 代謝

シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内投与あるいは持続点滴静脈内投与すると90%以上が肝臓、血液中等でuracil arabinoside（Ara-U）に代謝された[3)]（外国人データ）。

16.5 排泄

シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内投与あるいは持続点滴静脈内投与すると、大部分が24時間以内に尿中に排泄された[3)]（外国人データ）。

シタラビンの尿中排泄率

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

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈シタラビン大量療法〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

43施設において再発あるいは難治性急性白血病を対象に臨床試験を実施した[5]。

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

副作用発現頻度は100.0% (41例中41例) であった。主な副作用は、食欲不振39例 (95.1%)、倦怠 (感) 38例 (92.7%)、嘔気37例 (90.2%)、発熱36例 (87.8%)、嘔吐33例 (80.5%) であった。

17.1.2 海外臨床試験

(1) 再発・難治性急性リンパ性白血病に対する効果 (併用療法)

再発・難治性急性リンパ性白血病を対象に実施されたシタラビン大量療法 (2～3g/m^2/12時間×4～10回) を組み入れた併用療法では、ミトキサントロンとの併用で完全寛解率64% (7/11例) 及び50% (12/24例)、L-アスパラギナーゼとの併用で完全寛解率45% (10/22例)、エトポシドとの併用で完全寛解率56% (10/18例) であった[6)-9)]。

(2) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する効果 (併用療法)

再発・難治性悪性リンパ腫を対象に実施されたシタラビン大量療法を組み入れた併用療法における完全寛解率はそれぞれ、DHAP (シタラビン2g/m^2×2＋デキサメタゾン＋シスプラチン) で31% (28/90例)、ESHAP (シタラビン2g/m^2×1＋エトポシド＋メチルプレドニゾロン＋シスプラチン) で37% (45/122例)、NOAC (シタラビン3g/m^2×2＋ミトキサントロン) で23% (7/31例) であった[10)-12)]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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[13)]。

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[14)]。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[15)]。

18.2 薬理作用

18.2.1 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[16),17)]。

18.2.2 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[16),18),19)]。

(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。

18.2.3 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期に特異的にアポトーシスを誘導する[20),21)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

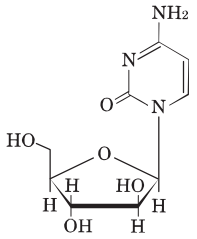
一般的名称：シタラビン (Cytarabine) (JAN)

化学名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine

分子式：$C_9H_{13}N_3O_5$

分子量：243.22

化学構造式：



融点：約214℃ (分解)

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に溶けやすく、酢酸 (100) にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

22．包装

〈キロサイドN注400mg〉

10管

〈キロサイドN注1g〉

1バイアル

23．主要文献

1) Benedict WF, *et al*.：Science. 1971;171:680-2
2) Kouri RE, *et al*.：Cancer Res. 1975;35:2413-8
3) Ho DHW, *et al*.：Clin Pharmacol Ther. 1971;12 (6) :944-54
4) Capizzi RL, *et al*.：J Clin Oncol. 1983;1 (12) :763-71
5) 宮脇修一他：癌と化学療法. 1998;25 (14) :2229-42
6) Hiddemann W, *et al*.：Sem Oncol. 1987;14 (2) S1:73-7
7) Wells RJ, *et al*.：J Clin Oncol. 1985;3 (7) :998-1004
8) Gore M, *et al*.：Cancer Chemother Pharmacol. 1989;23:373-6
9) Hiddemann W, *et al*.：Leukemia. 1990;4 (9) :637-40
10) Velasquez WS, *et al*.：Blood. 1988;71 (1) :117-22
11) Velasquez WS, *et al*.：J Clin Oncol. 1994;12 (6) :1169-76
12) Ho AD, *et al*.：Cancer. 1989;64:1388-92
13) White JC, *et al*.：J Clin Invest. 1987;79:380-7
14) Wiley JS, *et al*.：J Clin Invest. 1982;69:479-89
15) Furth JJ, *et al*.：Cancer Res. 1968;28:2061-7
16) Yang JL, *et al*.：J Clin Invest. 1985;75:141-6
17) Kees UR, *et al*.：Cancer Res. 1989;49:3015-9
18) Chandrasekaran B, *et al*.：Cancer Chemother Pharmacol. 1992;29:455-60
19) Chandrasekaran B, *et al*.：Cancer Res. 1989;49:3259-66
20) Gunji H, *et al*.：Cancer Res. 1991;51:741-3
21) Gorczyca W, *et al*.：Cancer Res. 1993;53:3186-92

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当

〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル　0120-321-372

TEL　075-321-9064

FAX　075-321-9061

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14