

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱及びアンプル
 に表示

劇薬
 処方箋医薬品^注

代謝拮抗性
 抗悪性腫瘍剤

キロサイド[®]注20mg
キロサイド[®]注40mg
キロサイド[®]注60mg
キロサイド[®]注100mg
キロサイド[®]注200mg

Cylocide[®] Injection

<シタラビン注射液>

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 2 4

承認番号	キロサイド注 20mg：21800AMX10195000 キロサイド注 40mg：21800AMX10196000 キロサイド注 60mg：21800AMX10197000 キロサイド注100mg：21800AMX10198000 キロサイド注200mg：21800AMX10199000
薬価収載	2006年6月
販売開始	キロサイド注 20mg：1971年4月 キロサイド注 40mg、60mg：1971年11月 キロサイド注100mg、200mg：1987年10月
再審査結果	1991年12月
再評価結果	2014年4月
効能追加	1973年4月、1984年2月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

※※ 警告

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

禁忌（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

組成・性状

1. 組成

- キロサイド注20mgは1管（1mL）中シタラビン20mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム9mgを含有する。
- キロサイド注40mgは1管（2mL）中シタラビン40mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム18mgを含有する。
- キロサイド注60mgは1管（3mL）中シタラビン60mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム27mgを含有する。
- キロサイド注100mgは1管（5mL）中シタラビン100mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム45mgを含有する。
- キロサイド注200mgは1管（10mL）中シタラビン200mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム90mgを含有する。

2. 製剤の性状

キロサイド注20mg、キロサイド注40mg、キロサイド注60mg、キロサイド注100mg、キロサイド注200mgは無色澄明の水性注射液である。

pH：7.5～9.0

浸透圧比：1.1～1.5

※効能・効果

- 急性白血病（赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）。
- 消化器癌（胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等）、肺癌、乳癌、女性性器癌（子宮癌等）等。ただし他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用する場合に限る。
- 膀胱腫瘍

※※ 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。

(3) 髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして1回25～40mgを1週間に1～2回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。

なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

1歳	2歳	3歳以上
15～20mg	20～30mg	25～40mg

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

2. 消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等

(1) 静脈内注射

消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩等）と併用するときは、シタラビンとして通常1回0.2～0.8mg/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（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用して持続注入ポンプで投与する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

3.膀胱腫瘍

膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常200～400mg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。

※※

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.急性白血病の髄腔内化学療法に対して本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
- 2.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

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」及び「小児等への投与」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・相乗作用による。
他剤併用療法 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の以外に、静脈炎、脱毛があることがある。	
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。 フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。 フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	<i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。

4.副作用

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3,494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、血小板減少等の血液障害（24.6%）が主な副作用であった。（承認時～1976年4月までの集計）

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) 急性呼吸促進症候群、間質性肺炎

急性呼吸促進症候群、間質性肺炎（いずれも頻度不明）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（いずれも頻度不明）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。

※※6) 中枢神経系障害

脳症（白質脳症を含む）、麻痺、痙攣、小脳失調、意識障害（意識消失を含む）等の中枢神経系障害（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. 小児等への投与

髄腔内化学療法の場合、低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 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。

9. 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来すことがあるので、下記のことにご注意すること。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) 繰り返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、血液の逆流をみた場合は、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。

※※10. その他の注意

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

(2) 染色体分子の切断を含む重度の染色体異常及びびげっ菌類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている。^{33), 34)}

薬物動態^{1)～3), 注)}

注)：日本人のデータではない。

注)：本剤の承認された1回用量は0.2～1.6mg/kgである。

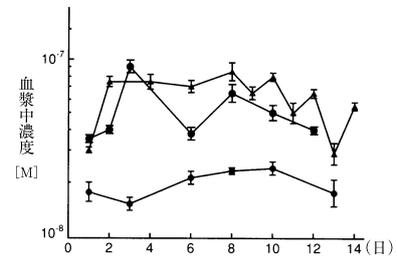
1. 血漿中濃度

(1) 単回静脈内注射

³H-シタラビンの67～3,000mg/m²を癌患者に単回静脈内注射した場合、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。

(2) 持続点滴静脈内注射

シタラビン20mg/m²/日を非定型性白血病患者に14日間持続点滴静脈内注射した場合の血漿中濃度推移を示す。



2. 代謝と排泄

シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内注射あるいは持続点滴静脈内注射すると90%以上が肝臓、血液中等でuracil arabinoside（Ara-U）に代謝され、その大部分が24時間以内に尿中に排泄された。

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（%、平均値）		
			合計	Ara-C	Ara-U
静脈内注射	47～3,000	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内注射	100～400	4	83.8	7.8	76.0

3. 膀胱粘膜よりの吸収

ウサギ膀胱内注入時シタラビンは安定であり、その吸収率は0.2%を示すにすぎない。

臨床成績

1. 急性白血病に対する効果^{4)～8), 35)}

国内22施設において小児急性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、単球性白血病、赤白血病及び慢性骨髄性白血病の急性転化例を対象に、キロサイド注の臨床試験を実施した。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率 （「部分寛解」以上）
30.1% (43/143)	31.5% (45/143)	61.5% (88/143)

2. 消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に対する効果(多剤併用療法)^{9)~11), 35)}

国内9施設において各種固形癌を対象に、キロサイド注を組み入れたMFC、FCMT、FAMC、METVFC等の多剤併用療法を実施した。

疾患名	有効率 (有効以上例数/評価対象例数)
消化器癌	41.0% (68/166)
肺癌	26.6% (17/64)
乳癌	33.3% (4/12)
女性性器癌	65.6% (21/32)
全体	38.7% (128/331)

3. 膀胱腫瘍に対する効果^{12)~17), 35)}

(1) 単独膀胱内注入療法

膀胱腫瘍患者36例中11例(30.6%)に腫瘍の消失又は縮小効果がみられた。また、術後の再発防止の検討では、113例の4年間の観察においてマイトマイシンCと同程度の効果を示した。

(2) キロサイド・マイトマイシンC併用療法

膀胱腫瘍患者150例中92例(61.3%)に有効であり、再発防止の検討では、237例の4年間の観察においてマイトマイシンCと同程度の効果を示した。

薬効薬理

シタラビンの代謝拮抗性作用機序は、DNA合成過程におけるCDP reductaseレベルとDNA polymeraseレベルでの阻害によると考えられている¹⁸⁾。最近では、本剤がDNA合成能の低下したstationary phaseの白血病細胞に対しても、濃度依存的な殺細胞作用を示すことや¹⁹⁾、殺細胞作用以下の作用濃度で白血病細胞の分化を誘導することも報告されている²⁰⁾。

1. 抗腫瘍作用 (in vitro)

シタラビンはL1210白血病²¹⁾をはじめとする各種マウス腫瘍に抑制効果を示す²²⁾。更に腹水肝癌AH66を移植したラットの生存日数を延長するのみならず²³⁾、ヒト膀胱腫瘍株KU-1の増殖をも抑制する²⁴⁾。

2. 併用効果

シタラビンはマイトマイシンC、フルオロウラシル、メルカプトプリン水和物、ダウノルビシン塩酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、カルボコンと相乗的、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物と相乗的抗腫瘍効果を示す^{25), 26)}。更にマイトマイシンC、フルオロウラシルとの3剤併用MFC^{25), 26)}及びダウノルビシン塩酸塩、メルカプトプリン水和物との3剤併用DCMP (DPC)^{26), 27)}は相乗効果を示す(L1210マウス白血病)。またフルオロウラシル、シタラビン、マイトマイシンC、クロモマイシンA₃の4剤併用FCMTはFAMTに比し、AH7974を移植したラットの生存率を高める²⁸⁾。シタラビンはマイトマイシンC、カルボコン、ドキシソルビシン塩酸塩と併用することにより、ラット膀胱腫瘍株BC-35、BC-50に対して抗腫瘍効果を増強する^{29)~31)}。株化ヒト結腸癌細胞を用いた実験で、シスプラチンと相乗効果のあることも認められている³²⁾。

有効成分に関する理化学的見聞

一般名：シタラビン (Cytarabine) (JAN)

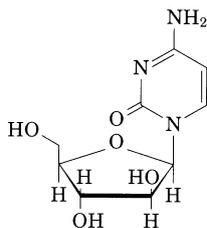
慣用名：シトシンアラビノシド (Cytosine arabinoside)

化学名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine

分子式：C₉H₁₃N₃O₅

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。

取扱い上の注意

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は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

包装

キロサイド注 20mg：10管、50管

キロサイド注 40mg：10管、50管

キロサイド注 60mg：10管

キロサイド注100mg：10管

キロサイド注200mg：10管

主要文献

- 1) Ho, D. H. W., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 12, 944 (1971)
- 2) Spriggs, D., et al. : Blood, 65 (5), 1087 (1985)
- 3) 小野泰道ほか：基礎と臨床, 10 (12), 3268 (1976)
- 4) 天木一太ほか：最新医学, 25 (9), 1928 (1970)
- 5) 喜多島康一ほか：新薬と臨床, 18 (12), 1646 (1969)
- 6) 檀 和夫ほか：臨床血液, 25 (10), 1600 (1984)
- 7) 田嶋政郎ほか：日本臨床, 44 (2), 388, (1986)
- 8) 椿 和夫ほか：癌と化学療法, 13 (4), 996 (1986)
- 9) 中尾 功ほか：癌の臨床, 18 (2), 138 (1972)
- 10) 太田和雄ほか：日本癌治療学会誌, 6 (2), 267, (1971)
- 11) 須賀昭二ほか：癌の臨床, 18 (3), 209 (1972)
- 12) 吉田英機ほか：泌尿紀要, 23 (1), 51 (1977)
- 13) 今村一男ほか：癌と化学療法, 7 (7), 1244 (1980)
- 14) 加藤廣海ほか：泌尿紀要, 24 (7), 595 (1978)
- 15) 佐藤 仁ほか：癌と化学療法, 7 (7), 1250 (1980)
- 16) 徳永 毅ほか：泌尿紀要, 26 (2), 299 (1980)
- 17) 加野資典ほか：西日泌尿, 42 (1), 19 (1980)
- 18) Kimball, A. P., et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 127, 95 (1968)
- 19) Smets, L. A., et al. : Cancer Res., 45, 3113 (1985)
- 20) Chomienne, C., et al. : Seminars in Oncology, 12 (2), Suppl. 3 (June), 60 (1985)
- 21) 太田和雄ほか：薬物療法, 2 (9), 1437 (1969)
- 22) Evans, J. S., et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 106, 350 (1961)
- 23) 佐藤 博ほか：日本新薬キロサイド注文献集
- 24) 田崎 寛ほか：Chemotherapy, 24 (8), 1597 (1976)
- 25) 星野 章ほか：日化学療法誌, 18 (4), 384 (1970)
- 26) 星野 章：最新医学, 28 (5), 844 (1973)
- 27) 星野 章ほか：日血会誌, 33 (6/7), 781 (1970)
- 28) 木村禧代二ほか：日本新薬キロサイド注文献集
- 29) 横田武彦ほか：日泌尿会誌, 66 (5), 249 (1975)
- 30) 香川 征ほか：西日泌尿, 38 (5), 651 (1976)
- 31) 宇山 健ほか：西日泌尿, 39 (6), 916 (1977)
- 32) Bergerat, J. P., et al. : Cancer Res., 41, 25 (1981)
- 33) Benedict, W. F., et al. : Science, 171, 680 (1971)
- 34) Kouri, R. E., et al. : Cancer Research, 35, 2413 (1975)
- 35) 日本新薬社内資料

文献請求先

日本新薬株式会社 医薬情報センター

〒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

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