

薬事・食品衛生審議会
医薬品第2部
議事第2次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 / 医薬品デュピクセント皮下注300 mgシリンジの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品スキリージ皮下注75 mgシリンジ0.83 mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品アクテムラ点滴静注用80 mg、同点滴静注用200 mg及び同点滴静注用400 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 医薬品テリルジー100エリプタ14吸入用及び同100エリプタ30吸入用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品スマイラフ錠50 mg及び同錠100 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品ビクトルビ配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 医薬品ラビピュール筋注用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題8 生物学的製剤基準の一部改正について
- 議題9 医薬品リサイオ点滴静注液100 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題10 医薬品リツキサン点滴静注100 mg及び同点滴静注500 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題11 医薬品ニンテダニブエタンスルホン酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品フルダラ静注用50 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品ベプシド注100 mg、ラステット注100 mg/5 mL、エトピシド点滴静注液100 mg「サンド」、同点滴静注100 mg「タイヨー」及び同点滴静注液100 mg「SN」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品キロサイドN注400 mg、同注1 g、シタラピン点滴静注液400 mg「テバ」及び同点滴静注液1 g「テバ」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品注射用エンドキサン100 mg及び同500 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医薬品トリアキシン点滴静注用25 mg及び同点滴静注用100 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 医薬品点滴静注用ホスカビル注24 mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題7 医薬品リウマトレックスカプセル2 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題8 医療用医薬品の承認条件について
(アフィニートール錠2.5mg、同錠5mg、同分散錠2mg及び同分散錠3mg)
- 議題9 医療用医薬品の再審査結果について
(注射用レザフィリン100 mg)
(タルセバ錠25 mg、同錠100 mg及び同錠150 mg)
(ネクサバル錠200 mg)
(マキュエイド眼注用40 mg)
(アフィニートール錠5 mg及び同錠2.5 mg)

4. その他

- 議題1 最適使用推進ガイドラインについて

5. 閉会

平成31年2月22日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	デュピクセント皮下注300 mgシリンジ	サノフィ(株)	製販	一変	デュピルマブ (遺伝子組換え)	気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)の効能・効果を追加とする新効能・新用量・その他の医薬品	-	残余 (平成38年1月18日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	審議	スキリージ皮下注75 mgシリンジ0.83 mL	アッヴィ合同会社	製販	承認	リサンキズマブ (遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
3	審議	アクテムラ点滴静注用80 mg 同 点滴静注用200 mg 同 点滴静注用400 mg	中外製薬㈱	製販 製販 製販	一変 一変 一変	トシリズムアブ (遺伝子組換え)	腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	迅速審査	4年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
4	審議	テリルジー100エアプタ14吸入用 同 100エアプタ30吸入用	グラクソ・スミスクライン㈱	製販 製販	承認 承認	フルチカゾン フランカルボン酸エステル /ウメクリジニウム臭化物/ ピランテロールトリフェニル酢酸塩	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新医療用配合剤	-	6年	原体(ウメクリジニウム臭化物、ピランテロールトリフェニル酢酸塩): 劇薬 (指定済み) 原体(フルチカゾンフランカルボン酸エステル):非該当 製剤:非該当
5	審議	スマイラフ錠50 mg 同 錠100 mg	アステラス製薬㈱	製販	承認	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
6	審議	ビクタルビ配合錠	ギリアド・サイエンス㈱	製販	承認	ビクテグラビルナトリウム/ エムトリシタピン/ テノホビルアラフェナミド フェマル酸塩	HIV-1感染症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤	希少疾病用医薬品	10年	原体(エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミドフェマル酸塩):劇薬 (指定済み) 原体(ビクテグラビルナトリウム):非該当 製剤:劇薬 (指定予定)
7	審議	ラビビュール筋注用	グラクソ・スミスクライン㈱	製販	承認	乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン	狂犬病の予防及び発病阻止を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
8	審議	リサイオ点滴静注液100mg	大日本住友製薬㈱	製販	承認	チオテパ	小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	迅速審査	8年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
9	審議	リンキシマン点滴静注100mg 同 点滴静注 500mg	全薬工業㈱	製販 製販	一変 一変	リンキシマブ (遺伝子組換え)	CD20陽性の慢性リンパ性白血病の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:非該当 製剤:非該当

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	報告	フルグラ静注用50mg	サノフィ株式会社	製販	一変	フルグラビリン酸エステル	腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置を効能・効果とするその他の医薬品	迅速審査	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
2	報告	①ベプシド注100mg ②ラステット注100mg/5mL ③エトボシド点滴静注液100mg「サンド」 ④エトボシド点滴静注100mg「タイヨー」 ⑤エトボシド点滴静注液100mg「SN」	①プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 ②日本化薬株式会社 ③サンド株式会社 ④武田テバファーマ株式会社 ⑤シオノケミカル株式会社	製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変	エトボシド	腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置を効能・効果とするその他の医薬品	迅速審査	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
3	報告	①キロサイドN注400mg 同注1g ②シタラピン点滴静注液400mg「テバ」 同点滴静注液1g「テバ」	①日本新薬株式会社 ②武田テバファーマ株式会社	製販 製販	一変 一変 一変	シタラピン	腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置を効能・効果とするその他の医薬品	迅速審査	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
4	報告	注射用エンドキサン100mg 同500mg	塩野義製薬株式会社	製販	一変	シクロホスファミド水和物	腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置を効能・効果とするその他の医薬品	迅速審査	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
5	報告	トレアキシ点注用25mg 同点注用100mg	シンバイオ製薬株式会社	製販	一変	ベンダムスチン塩酸塩	腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置を効能・効果とするその他の医薬品	迅速審査	残余(平成32年10月26日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
6	報告	点滴静注用ホスカビル注24 mg/mL	クリニジェン株式会社	製販	一変	ホスカルネットナトリウム水和物	造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	事前評価済公知申請	-	原体:毒薬(指定済み) 製剤:毒薬(指定済み)
7	報告	リウマトレックスカプセル2mg	ファイザー株式会社	製販	一変	メトトレキサート	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬並びに関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	事前評価済公知申請	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)

申請者	販売名	新規/一部変更
サノフィ (株)	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ	一部変更
一般名	デュピルマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	<p>既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎</p> <p>気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)</p> <p>(下線部追加)</p>	
用法・用量	<p><u>アトピー性皮膚炎の場合</u></p> <p>通常、成人にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。</p> <p><u>気管支喘息の場合</u></p> <p>通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。</p> <p>(下線部追加)</p>	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品、1- (10) その他の医薬品	
再審査期間	残余 (平成 38 年 1 月 18 日まで)	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 3 月 30 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	最適使用推進 GL 作成対象医薬品	

概 要

【対象疾患】

- ・気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄 (喘鳴、呼吸困難) や咳等の臨床症状で特徴付けられる疾患。
- ・気管支喘息の治療は、吸入ステロイド薬 (ICS) による治療が基本とされ、重症度に応じて長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA)、長時間作用性抗コリン薬 (LAMA)、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA)、テオフィリン徐放製剤等を併用することが推奨されている。また、これらの治療で効果不十分な患者に対しては、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-5 受容体 α サブユニット抗体、経口ステロイド薬 (OCS)、気管支熱形成術が使用又は実施されている。
- ・本邦における喘息患者数は、厚生労働省の患者調査 (2014 年) から 117.7 万人と推計されている。

【開発の経緯】

- ・本剤の有効成分であるデュピルマブ (遺伝子組換え) は、IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4 受容体 α サブユニット (IL-4R α) に対するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。

【作用機序・特徴】

- ・IL-4 及び IL-13 は気管支喘息の気道炎症に関与するサイトカインであり、本薬は IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4R α に結合することで、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路を阻害する。
- ・気管支喘息に係る効能・効果を有する医薬品としては、IL-4/IL-13 シグナル伝達経路を標的とした初の生物製剤である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）を効能・効果とする喘息治療薬

- ・ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg（オマリズマブ（遺伝子組換え））〔抗 IgE 抗体〕
- ・ヌーカラ皮下注用 100 mg（メポリズマブ（遺伝子組換え））〔抗 IL-5 抗体〕
- ・ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ（ベンラリズマブ（遺伝子組換え））〔抗 IL-5R α 抗体〕

【海外の開発状況】

気管支喘息に対して、米国では 2018 年 10 月に承認された。

申請者	販売名	新規/一部変更
アッヴィ (合)	スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL	新規
一般名	リサンキズマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	
用法・用量	通常、成人にはリサンキズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 150 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 75mg を投与することができる。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 5 月 25 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概 要

【対象疾患】

- ・乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患であり、乾癬は臨床症状から、紅斑局面、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とし、国内乾癬患者の約 90% を占める尋常性乾癬の他、全身性の炎症性関節炎を合併する関節症性乾癬 (PsA)、全身性の無菌性膿疱及び発熱等の全身症状を伴う膿疱性乾癬 (以下、「GPP」)、全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴う乾癬性紅皮症 (以下、「EP」)、並びに小型の皮疹が全身に多発する滴状乾癬に分類される。このうち本剤の対象疾患は、滴状乾癬を除く、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症である。
- ・国内での乾癬の患者数は 10~20 万人と推定されている。

【作用機序・特徴】

- ・ヒト IL-23 p19 サブユニットに対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体
- ・本薬が結合する IL-23 は、自己免疫性炎症疾患に関与する 17 型ヘルパー T 細胞の維持及び活性化に関与するサイトカインであり、本薬は IL-23 に結合することにより IL-23 の生物学的活性を中和する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

同一作用機序／同一効能・効果（抗 IL-23 p19 モノクローナル抗体）

トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ（グセルクマブ（遺伝子組換え））

類似作用機序／類似効能・効果（抗 IL-12/23 p40 モノクローナル抗体）

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ（ウステキヌマブ（遺伝子組換え））

同一効能・効果、類似効能・効果（抗 IL-17A モノクローナル抗体）

トルツ皮下注 80 mg シリンジ他（イキセキズマブ（遺伝子組換え））など

同一効能・効果、類似効能・効果（抗 TNF α モノクローナル抗体）

レミケード点滴静注用 100（インフリキシマブ（遺伝子組換え））など

申請者	販売名	新規/一部変更
中外製薬(株)	アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg、 同点滴静注用 400 mg	一部変更
一般名	トシリズマブ(遺伝子組換え)	
効能・効果	○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群 (追加効能のみ記載)	
用法・用量	○サイトカイン放出症候群 通常、トシリズマブ(遺伝子組換え)として体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、体 重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。 (追加用法のみ記載)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	4 年	
審査等経過	・承認申請(平成 30 年 5 月 28 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	迅速審査(平成 30 年 7 月 4 日付け薬生薬発 0704 第 1 号)	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サイトカイン放出症候群(以下、「CRS」)は、過剰な免疫反応に伴い、IL-6 等の血中サイトカイン濃度が高度に上昇することにより引き起こされる症候群であり、免疫系に作用する薬剤等の副作用の一つとしても報告されている(Blood 2014; 124: 188-95)。重症例では重度の低血圧、頻脈、呼吸困難、血管漏出、肺水腫等に加え、致死的な合併症(心機能不全、急性呼吸窮迫症候群、多臓器不全等)が発現し、死亡に至る。 ・がん免疫療法ガイドライン(日本臨床腫瘍学会編、金原出版; 2016: 58-9)をはじめ、国内外の診療ガイドラインにおいて、CAR-T 細胞療法の際に発現した中等度以上の CRS に対して、本薬の投与が推奨されている。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の有効成分であるトシリズマブ(遺伝子組換え)は、ヒト化抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体である。 ・CAR-T 細胞療法では、CAR-T 細胞の投与後、体内で CAR-T 細胞の増加がピークに達する数週間以内に CRS が高頻度(50~100%)で発現し、そのうち 10~65%は CTCAE 分類 Grade 3 以上の事象であること(N Eng J Med 2014; 371: 1507-17、Lancet 2015; 385: 517-28 等)、CRS 発症の有無と CAR-T 細胞療法の有効性は強く相関すること(Blood 2015; 125: 4017-23)が報告されており、CAR-T 細胞療法の施行にあたっては、CRS の管理が重要な課題とされている。 ・CAR-T 細胞療法施行時に発現する CRS の重症度と血中 IL-6 濃度が相関しているとの報告(J Immunol Methods 2016; 434: 1-8)等から、CAR-T 細胞療法施行時に発現する CRS に対して、本薬の IL-6 の生物活性の中和作用による治療効果が期待されている。

【作用機序・特徴】

- ・ヒト化抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ・本邦において、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群の効能・効果を有する薬剤はない。

【海外の開発状況】

- ・2018年11月現在、本剤は100以上の国又は地域で承認されている。
- ・CRSに関する適応は、米国で2017年8月、欧州で2018年8月、スイスで2018年10月に承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
グラクソ・スミスクライン (株)	テリルジー100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用	新規
一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）	
用法・用量	通常、成人にはテリルジー100 エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg 、ウメクリジニウムとして 62.5 μg 及びビランテロールとして 25 μg ）を 1 日 1 回吸入投与する	
申請区分	1- (2) 新医療用配合剤	
再審査期間	6年	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 5 月 28 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概 要

【対象疾患】

- 慢性閉塞性肺疾患（COPD）はタバコ煙を主とする有害物質を長期に曝露すること等で生じる肺疾患であり、進行性の気流閉塞を呈し、臨床的には労作時の呼吸困難と慢性の咳、痰を特徴とする。
- 安定期の COPD の薬物治療の中心は気管支拡張薬であり、短時間作用性 β_2 刺激薬、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）、長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）が患者の重症度に応じて段階的に用いられており、単剤で治療効果が不十分な場合又は症状がより重症な場合には、2 剤以上の気管支拡張薬の併用が可能とされている。
- 2000 年に実施された大規模疫学調査研究から国内の COPD 有病率は 8.6～10.9%と推定されており、当該有病率と日本の人口推計及び喫煙率を考慮すると COPD 患者数は 780 万人程度で推移すると予測されている。

【開発の経緯】

- 本剤は、有効成分として ICS であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）、LAMA であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）及び LABA であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）
- 作用機序の異なる ICS、LAMA 及び LABA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されているが、これら 3 剤の配合剤は本邦において承認されておらず、複数の吸入器による併用投与が行われている。ICS、LAMA 及び LABA を配合し、1 つの吸入器での投与を可能とすること、さらに 1 日 1 回投与製剤とすることにより、服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与することを目的として、本剤の開発が行われた。

【作用機序・特徴】

- ・FF … 合成コルチコステロイドの一種であり、炎症性サイトカイン産生の抑制、抗炎症蛋白発現の促進、上皮細胞の保護及び好酸球浸潤の抑制等の作用を有する。
- ・UMEC … 気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。
- ・VI … 気道平滑筋の β_2 受容体を刺激し、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシン1リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。
- ・ICS、LAMA 及び LABA の3成分を配合する初の吸入配合剤である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

〔ICS/LAMA/LABA 吸入配合剤〕

- ・同効能・効果の製剤なし

【海外の開発状況】

- ・COPD に対して、2017年9月に米国で、2017年11月に欧州でそれぞれ承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
アステラス製薬 (株)	スマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg	新規
一般名	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	
効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	
用法・用量	通常、成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 5 月 31 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概 要

【対象疾患】

- ・関節リウマチ（RA）は、関節滑膜の破壊を特徴とする慢性、全身性の炎症性自己免疫疾患である。
- ・RA の薬物治療では、関節破壊の進行抑制を含めた病態コントロールのため、発症の初期段階から MTX をはじめとする従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）が使用され、これらの治療で効果不十分な患者に対して、TNF 阻害薬等の生物製剤又は JAK 阻害剤が使用されている。
- ・本邦における RA 患者数は約 70～80 万人と推定されている（平成 23 年 8 月厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会報告書）。

【開発の経緯】

- ・本剤の有効成分であるペフィシチニブ臭化水素酸塩は、ヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリー阻害剤である。
- ・本薬の作用標的である JAK ファミリーは、種々のサイトカイン受容体や成長因子受容体の細胞内領域に会合し、サイトカインや成長因子のシグナル伝達において重要な役割を果たす。

【作用機序・特徴】

JAK ファミリー（JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2）のキナーゼ活性の阻害作用を示す。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

JAK 阻害薬

- ・オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg（バリシチニブ）（本剤の予定効能・効果と同一）
- ・ゼルヤンツ錠（トファシチニブクエン酸塩）（ただし承認効能・効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」）

【海外の開発状況】

- ・海外において本剤が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
ギリアド・サイ エンシズ(株)	ビクトルビ配合錠	新規
一般名	ビクテグラビルナトリウム/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド フマル酸塩	
効能・効果	HIV-1 感染症	
用法・用量	通常、成人には1回1錠(ビクテグラビルとして50mg、エムトリシタビンと して200mg及びテノホビル アラフェナミドとして25mgを含有)を1日1回 経口投与する。	
申請区分	1-(1) 新有効成分含有医薬品、1-(2) 新医療用配合剤	
再審査期間	10年	
審査等経過	・承認申請(平成30年12月14日)	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ RMP、市販直後調査、全例調査 ・ 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。 ・ 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 	
その他	希少疾病用医薬品 平成30年12月27日付け薬生薬審発1227第1号(ビクテ グラビルナトリウム)、平成16年10月13日付け薬食審査発第1013001号(エ ムトリシタビン)、平成27年11月19日付け薬生審査発1119第1号(テノホ ビル アラフェナミドフマル酸塩)]	

概 要

【対象疾患】

HIV-1 感染症

- ・ ヒト免疫不全ウイルス(以下、「HIV」)感染症により、HIVの増殖とともに、CD4陽性リンパ球数等が減少し、免疫能が低下する。CD4陽性Tリンパ球数が一定数を下回ると免疫不全状態となり、日和見感染症、日和見腫瘍等を併発する後天性免疫不全症候群(以下、「AIDS」)を発症する。
- ・ 現在の抗HIV療法では、HIVの排除は困難であり、抗HIV療法により血中HIV RNA量を一定以下に維持することが治療目標となる。
- ・ 厚生労働省エイズ動向委員会の報告によると、2017年12月までに国内で報告されたHIV感染症患者及びAIDS患者の累積報告例数はそれぞれ19,842及び8,908例。

【開発の経緯】

- ・ ビクトルビ配合錠(以下、「本剤」)は、新規の有効成分であるビクテグラビル(以下、「BIC」)ナトリウム並びに既承認のエムトリシタビン(以下、「FTC」)及びテノホビル アラフェナミド(以下、「TAF」)フマル酸塩を有効成分とする配合剤として開発された。
- ・ 本品目の申請資料は、米国及び欧州の申請資料を評価対象としたものである。

【作用機序・特徴】

インテグラーゼ阻害剤（以下、「INSTI」）である BIC ナトリウム並びに既承認の核酸系逆転写酵素阻害剤（以下、「NRTI」）である FTC 及び TAF フマル酸塩を有効成分として配合する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

HIV 感染症治療薬（INSTI 阻害剤、FTC 又は TAF を含有する薬剤）

- ・ デシコビ配合錠 LT、同配合錠 HT（FTC/TAF 配合剤）
- ・ オデフシィ配合錠（RPV/FTC/TAF 配合剤）
- ・ ゲンボイヤ配合錠（EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤）
- ・ トリーメク配合錠（DTG/ABC/3TC）等

【海外の開発状況】

米国で 2018 年 2 月に、欧州で 2018 年 6 月に承認され、2018 年 12 月時点で 56 の国または地域で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
グラクソ・スミスクライン(株)	ラビピュール筋注用	新規
一般名	乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン	
効能・効果	狂犬病の予防及び発病阻止	
用法・用量	本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)の全量で溶解し、次のとおり使用する。 1. 曝露前免疫 1.0 mLを1回量として、適切な間隔をおいて3回筋肉内に接種する。 2. 曝露後免疫 1.0 mLを1回量として、適切な間隔をおいて4~6回筋肉内に接種する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	・承認申請(平成30年4月18日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	なし	

概 要

【対象疾患】

- ・狂犬病ウイルスは、ウイルス保有動物の咬傷によりヒトの体内へ侵入し、脳に到達して狂犬病を引き起こす。狂犬病の症状は、錯乱、幻覚、攻撃性、恐水発作等の筋痙攣であり、最終的には昏睡状態から呼吸停止で死に至る。
- ・本邦での狂犬病発生は、1957年以降報告されていないが、狂犬病のリスクが高く、狂犬病ワクチンの予防接種が推奨される途上国への本邦からの長期滞在者は30万人以上である。

【開発の経緯】

- ・本剤は、不活化した狂犬病ウイルスを有効成分とするワクチンである。

【作用機序・特徴】

- ・本剤を接種することにより、狂犬病ウイルスに対する免疫応答が誘導される。

【類薬】〔製剤名(一般名)〕

狂犬病ワクチン

組織培養不活化狂犬病ワクチン(乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン)

(承認効能・効果:「本剤は、狂犬病の感染予防及び発病阻止に使用する。」)

【海外の開発状況】

米国(1997年10月承認)、ドイツ(1984年12月承認)、イギリス(2003年9月承認)、フランス(2004年2月承認)を含む74の国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
大日本住友製薬㈱	リサイオ点滴静注液 100 mg	新規
一般名	チオテパ	
効能・効果	小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療	
用法・用量	メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回 200 mg/m ² を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	<ul style="list-style-type: none"> 承認申請 (平成 30 年 7 月 3 日) 	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	<ul style="list-style-type: none"> 未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目 迅速審査 	

概 要

【対象疾患】						
<ul style="list-style-type: none"> 小児悪性固形腫瘍 (当該疾患に対して自家造血幹細胞移植 (以下、「HSCT」) を伴う大量化学療法が実施されているものの、確立された大量化学療法はない) 小児悪性固形腫瘍の総患者数は約 1,300 人と報告されている (小児がん診療ガイドライン 2016 年版 一般社団法人日本小児血液・がん学会編)。 						
【開発の経緯】						
<ul style="list-style-type: none"> チオテパ (以下、「本薬」) は、エチレンイミン系のアルキル化剤である。 						
【作用機序・特徴】						
<ul style="list-style-type: none"> 本薬は腫瘍細胞の DNA をアルキル化し、DNA 合成を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 						
【類薬】〔製剤名 (一般名)〕						
<ul style="list-style-type: none"> 小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療に対する治療薬 (本薬と効能・効果の一部が異なる) <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th>製剤名</th> <th>一般名</th> </tr> <tr> <td>ブスルフェクス点滴静注用</td> <td>ブスルファン</td> </tr> <tr> <td>アルケラン静注用</td> <td>メルファラン</td> </tr> </table>	製剤名	一般名	ブスルフェクス点滴静注用	ブスルファン	アルケラン静注用	メルファラン
製剤名	一般名					
ブスルフェクス点滴静注用	ブスルファン					
アルケラン静注用	メルファラン					
【海外の開発状況】						
<ul style="list-style-type: none"> 2018 年 10 月時点において、小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療に係る効能・効果にて、欧州を含む 35 の国又は地域で承認されている。 						

申請者	販売名	新規/一部変更
全薬工業(株)	リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg	一部変更
一般名	リツキシマブ(遺伝子組換え)	
効能・効果	<p>1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病</p> <p>32. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患</p> <p>43. <u>多発血管炎性グエゲナ肉芽腫症*</u>、顕微鏡的多発血管炎</p> <p>54. 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)</p> <p>65. 慢性特発性血小板減少性紫斑病</p> <p>76. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植</p> <p>87. インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与</p> <p>(下線部追加、取消線部削除)</p> <p>*:「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」(平成 30 年 4 月 24 日付け薬生薬審発 0424 第 1 号/薬生安発 0424 第 1 号)に基づき、本製造販売承認事項一部変更承認申請において、「<u>グエゲナ肉芽腫症</u>」は「<u>多発血管炎性肉芽腫症</u>」に変更された。</p>	
用法・用量	<p>変更用法・用量部分のみ抜粋</p> <p><CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合></p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に 1 回量 375 mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。</p> <p><多発血管炎性グエゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合></p> <p>通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。</p> <p>(下線部追加、取消線部削除)</p>	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	10 年	
審査等経過	<ul style="list-style-type: none"> 承認申請(平成 30 年 8 月 3 日) 	
承認条件	RMP	
その他	<ul style="list-style-type: none"> 未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目 希少疾病用医薬品(平成 30 年 3 月 20 日付け薬生薬審発 0320 第 1 号) 	

概 要

【対象疾患】

- CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）患者（対象疾患における標準的治療はフルダラビンリン酸エステルとシクロホスファミド水和物との併用（以下、「FC」）、イブルチニブ、ベンダムスチン塩酸塩等である）。
- 平成 26 年人口動態統計・患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）の報告では、本邦における CLL の総患者数は約 2,000 人と推計されている。

【開発の経緯】

- リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、マウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である。

【作用機序・特徴】

- 本薬はヒト成熟 B 細胞に発現している CD20 と結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞傷害作用等を介して腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- CLL に対する主な治療薬（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
イムブルピカカプセル	イブルチニブ
トレアキシシン点滴静注用	ベンダムスチン塩酸塩
フルダラ静注用	フルダラビンリン酸エステル
注射用エンドキサン	シクロホスファミド水和物
アーゼラ点滴静注液	オフアツムマブ（遺伝子組換え）
マブキャンパス点滴静注	アレムツズマブ（遺伝子組換え）

【海外の開発状況】

- 2018 年 11 月時点において、CLL に関する効能・効果にて、欧米を含む 122 の国又は地域で承認されている。

I フルダラビンリン酸エステル (一般名)		
申請者	販売名	新規/一部変更
サノフィ (株)	フルダラ静注用 50 mg	一部変更
II シクロホスファミド水和物 (一般名)		
申請者	販売名	新規/一部変更
塩野義製薬 (株)	注射用エンドキサン 100 mg、同 500 mg	一部変更
III エトポシド (一般名)		
申請者	販売名	新規/一部変更
①ブリistol・マ イヤーズ スク イブ株式会社 ②日本化薬株式会 社 ③サンド株式会社 ④武田テバファーマ株式会社 ⑤シオノケミカル株式会社	①ベプシド注 100 mg ②ラストット注 100 mg/5 mL ③エトポシド点滴静注液 100 mg 「サンド」 ④エトポシド点滴静注 100 mg 「タイヨー」 ⑤エトポシド点滴静注液 100 mg 「SN」	一部変更
IV シタラビン (一般名)		
申請者	販売名	新規/一部変更
①日本新薬株式会社 ②武田テバファーマ株式会社	①キロサイド N 注 400 mg、同注 1 g ②シタラビン点滴静注液 400 mg 「テバ」、同点滴静注液 1 g 「テバ」	一部変更
V ベンダムスチン塩酸塩 (一般名)		
申請者	販売名	新規/一部変更
シンバイオ製薬 (株)	トレアキシ点点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg	一部変更

効能・効果	追加効能・効果部分のみ抜粋 <u>腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置</u> (下線部追加)
用法・用量	追加用法・用量部分のみ抜粋 <u>腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置</u> 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。 (下線部追加)
申請区分	[フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、エトポシド、シタラビン]

	医療用医薬品（10の3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの） [ベンダムスチン塩酸塩（トレアキシン点滴静注用）] 医療用医薬品（10）その他の医薬品（再審査期間中のもの）
再 審 査 期 間	[フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、エトポシド、シタラビン] － [ベンダムスチン塩酸塩（トレアキシン点滴静注用）] 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の再審査期間（2020年10月26日まで）の残余期間
承 認 条 件	なし
そ の 他	<ul style="list-style-type: none"> 迅速審査 「再生医療等製品の前処置薬に係る承認事項一部変更承認申請の取扱いについて」（平成30年8月27日付け事務連絡）に基づく承認申請

概 要	
【対象疾患】	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（以下、「B-ALL」）。 <ul style="list-style-type: none"> 平成 26 年人口動態統計・患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）の報告から、本邦における ALL の総患者数は 5,000 人であり、うち B 細胞性の患者が約 80%であることから、B-ALL の総患者数は約 4,000 人と推計されている。 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、「DLBCL」） <ul style="list-style-type: none"> 平成 26 年人口動態統計・患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）の報告から、本邦における悪性リンパ腫の総患者数は 64,000 人であり、うち DLBCL の患者が約 33%であることから、DLBCL の総患者数は約 21,000 人と推計されている。
【作用機序・特徴】	<p>[フルダラビンリン酸エステル]</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、リンパ球を減少させると考えられる。 <p>[シクロホスファミド水和物]</p> <ul style="list-style-type: none"> 生体内で活性化され、DNA をアルキル化し、DNA 合成を阻害することによりリンパ球を減少させると考えられる。 <p>[エトポシド]</p> <ul style="list-style-type: none"> トポイソメラーゼⅡの活性を阻害する細胞周期の S 期後半から G2 期にある細胞に対して殺細胞作用を示すことによりリンパ球を減少させると考えられる。 <p>[シタラビン]</p> <ul style="list-style-type: none"> 生体内のデオキシシチジンキナーゼによって三リン酸化され、活性代謝物である Ara-CTP (4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone-5'-triphosphate) が DNA ポリメラーゼを阻害することで DNA 合成を阻害するとともに、増殖細胞の DNA に取り込まれて細胞分裂を阻害することにより、リンパ球を減少させると考えられる。 <p>[ベンダムスチン塩酸塩]</p> <ul style="list-style-type: none"> アポトーシスの誘導及び有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導により細胞傷害作用を発現することにより、リンパ球を減少させると考えられる。

【類薬】

- 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置を効能又は効果として承認されている医薬品はない。

【海外の開発状況】

- いずれの薬剤も腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置を効能又は効果として承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
クリニジェン (株)	点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL	一部変更
一般名	ホスカルネットナトリウム水和物	
効能・効果	<p>○後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎</p> <p>○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症</p> <p><u>○造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	
用法・用量	<p>○後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症</p> <p>1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。</p> <p>2. 維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。</p> <p>○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症</p> <p>1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。初期療法は1～2週間以上行う。</p> <p>2. 維持療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。 維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。</p> <p><u>○造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎</u></p> <p><u>通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回点滴静注する。</u></p> <p>なお、初期療法、維持療法のいずれの場合も、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。</p> <p>《投与方法及び希釈調製法》</p> <p>本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。また、点滴速度を調節するため、点滴ポン</p>	

	<p>プを使用することが望ましい。</p> <p>《用量の調節》</p> <p>本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。</p> <p>(下線部追加、取消線部削除)</p>
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品
再審査期間	なし
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 11 月 29 日)
承認条件	なし
その他	<p>未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目</p> <p>事前評価済公知申請 (平成 30 年 11 月 8 日開催医薬品第二部会において事前評価済)</p> <p>「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査</p>

概 要	
【対象疾患】	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎を発症した患者のうち、20～30%の患者は脳炎により死亡し、生存者のうち約半数は記憶障害やてんかん等の後遺症が認められたとの報告がある。 ・造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎の患者は年間約 150 人
【開発の経緯】	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、本邦において、1997 年 3 月に「後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎」、2011 年 5 月に「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症」を適応症として承認されている。 ・日本造血幹細胞移植学会より、造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎に係る効能・効果及び用法・用量の追加に関する要望が提出され、平成 29 年 12 月 22 日に開催された第 33 回検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、申請者に対して開発要請がなされた。 ・平成 30 年 10 月 17 日に開催された第 36 回検討会議において「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:ホスカルネットナトリウム水和物 造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎」が取りまとめられ、当該報告書に基づき、平成 30 年 11 月 8 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において事前評価が行われた結果、承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断され、本申請に至った。
【作用機序・特徴】	<ul style="list-style-type: none"> ・ヘルペスウイルス群の DNA ポリメラーゼ阻害作用及び数種のレトロウイルスの逆転写酵素阻害作用により、サイトメガロウイルス (CMV) をはじめ、ヒトヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 等に対し抗ウイルス活性を示す。
【類薬】〔製剤名 (一般名)〕	<p>本邦では、造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎を効能・効果とする薬剤は承認されていない。</p>
【海外の開発状況】	<p>海外において、平成 30 年 12 月時点で、造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎を効能・効果として本薬が承認されている国はないものの、欧米の診療ガイドライン (Clin Infect Dis 2008;</p>

47:303-27 等) では、造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎に対する標準的な療法として本薬が推奨されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
ファイザー (株)	リウマトレックスカプセル 2mg	一部変更
一般名	メトトレキサート	
効能・効果	関節リウマチ <u>局所療法で効果不十分な尋常性乾癬</u> <u>関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u> 関節症状を伴う若年性特発性関節炎 (下線部追加)	
用法・用量	関節リウマチ <u>局所療法で効果不十分な尋常性乾癬</u> <u>関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u> 通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。 関節症状を伴う若年性特発性関節炎 (省略) (下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	なし	
審査等経過	・承認申請 (平成30年12月7日)	
承認条件	なし	
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・ 未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目 ・ 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成30年11月8日付け薬生薬審発1108第6号)に基づく公知申請(平成30年11月8日開催医薬品第二部会において事前評価済) ・ 「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号)に基づく迅速審査 	

概 要

【対象疾患】

- ・ 尋常性乾癬は全身に鱗屑を伴う紅斑を生じる疾患であり、経過中に乾癬の他の病型に移行する場合もある。関節症性乾癬は全身性の炎症性関節炎を合併し、不可逆的な関節破壊が進行する。膿疱性乾癬は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患であり、全身性炎症反応を伴い、稀に呼吸不全、循環不全や腎不全を併発することがある。乾癬性紅皮症は全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴い、各種治療に抵抗し再燃することが多い、稀な疾患である。
- ・ 本邦における乾癬患者数は約 43 万人と推定され、乾癬患者のうちリウマトレックスカプセル 2 mg（以下、「本剤」）の対象となる患者数は約 2.7 万人と想定される。

【開発の経緯】

- ・ 本剤は関節リウマチ及び関節症状を伴う若年性特発性関節炎の効能・効果で承認されている。
- ・ 本邦においては、日本皮膚科学会が使用実態調査を実施し、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の患者に対する本薬の使用実態が確認され、全体のうち 97.4%の施設で「有用性あり」と判断された。
- ・ このような状況を踏まえ、日本皮膚科学会から、本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に関する要望が提出され、平成 29 年 3 月 23 日に開催された第 34 回検討会議において、要望内容は「医療上の必要性が高い」と判断され、厚生労働省より申請者に対して開発要請がなされた。
- ・ 平成 30 年 10 月 17 日に開催された第 36 回検討会議において公知申請の該当性報告書が取りまとめられ、平成 30 年 11 月 8 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において要望効能に対する本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると事前評価され、承認事項一部変更承認申請は可能と判断された。

【作用機序・特徴】

- ・ 本薬は、ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することにより、細胞内の葉酸の恒常性維持を妨げ、プリン合成や DNA の修復などに障害を与える葉酸代謝拮抗薬である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ・ 局所療法で効果不十分な乾癬に対する経口剤として、ネオーラル 10 mg カプセル他及びその後発品（シクロスポリン）、チガソンカプセル 10 他（エトレチナート）並びにオテズラ錠 10 mg 他（アプレミラスト）が本邦で承認されている。

【海外の開発状況】

- ・ 海外でも本薬を含有する製剤が複数流通しており、2018 年 11 月現在、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪国を含む 28 カ国において乾癬の効能・効果で承認を取得している（独国では尋常性乾癬及び関節症性乾癬、仏国では尋常性乾癬、乾癬性紅皮症及び汎発型膿疱性乾癬）。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
申 請 者	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
予定される効能・効果	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
疾 病 の 概 要	<p>全身性強皮症 (SSc) は、皮膚や内臓の硬化を特徴とする慢性疾患であり、主な症状としてレイノー症状、手指潰瘍等の皮膚症状、肺線維症、強皮腎クリーゼ等が挙げられる。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 (SSc-ILD) は SSc の死因として最も多く、末期病変まで進行した場合には肺移植以外での機能回復は不可能であるため、SSc-ILD は肺機能障害が進行する前に適切な治療介入を行うことが重要とされている。</p> <p>SSc-ILD は線維化、微小血管障害とそれに伴う構造改変が病態の主体であり、これらの病態には慢性的な炎症反応が関与していることから、本邦ではシクロホスファミド治療後に、維持療法としてアザチオプリンが投与されており、必要に応じて副腎皮質ステロイドが併用されている。</p>
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 平成 29 年度の SSc の特定医療費受給者証交付件数は 27,423 人であり、SSc 患者の 50~60%において、胸部高解像度 CT により何らかの間質性変化が検出されるとの報告から、本邦における全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者数は 17,000 人と推定されている。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現行の治療法として用いられる薬剤は安全性上又は有効性上の懸念が示されており、シクロホスファミドは悪性腫瘍の誘発等の懸念があり、アザチオプリンは肺の線維化に対する有効性が限定的である。また、副腎皮質ステロイドの投与は、腎クリーゼのリスクを上昇させる事が示されている。ニンテダニブエタンスルホン酸塩は PDGF/PDGFR α/β、FGF/FGFR1/3 及び VEGF/VEGFR1~3 を阻害することで肺の繊維化を抑制し、SSc-ILD の症状改善の効果が期待されている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験が実施中である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

生物学的製剤基準の一部を改正する件について

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

1 制度の概要

- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 42 条第 1 項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができることとされている。
- ワクチン、血液製剤等に関する製法等の基準については、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準告示」という。）により示されている。

2 改正の内容

- 基準告示中、医薬品各条の部「乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン」の条について、基準の一部を改正する。

平成31年2月22日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
8	①アフィニール錠 2.5mg、同錠5mg、 ②アフィニール分 散錠2mg、同分散 錠3mg	ノバルティスファーマ 株式会社	エベロリムス	<p>① 1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2. 神経内分泌腫瘍 3. 手術不能又は再発乳癌 4. 結節性硬化症に伴う腎血管脂肪腫 5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫</p> <p>② 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫</p>	<p>① <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管脂肪腫> 通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <手術不能又は再発乳癌> 内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫> 通常、エベロリムスとして3.0 mg/m²を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。</p> <p>② 通常、エベロリムスとして3.0 mg/m²を1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。</p>	<p>① <結節性硬化症に伴う腎血管脂肪腫、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫> <u>結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によるのみ処方・使用されるときに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。</u></p> <p>② <u>結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によるのみ処方・使用されるときに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。</u></p> <p>(今回評価対象となる承認条件を抜粋)</p>	<p>①平成24年11月21日 ②平成24年12月25日</p>	<p>機構は、提出された資料から、追加のリスク最小化活動の「医薬品の使用条件の設定」は適切に実施されたと考えることから、「結節性硬化症の診断、化学療法に精通した医師によるのみ処方・使用されるときに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。」は対応されたものと判断した。</p>

平成31年2月22日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	注射用レザフィリン100 mg	Meiji Seikaファーマ株式会社	タラポルフィンナトリウム	(1) 外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、腫瘍能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー照射が可能で下記疾患 早期肺癌（病期0期又は1期肺癌） (2) 原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る） (3) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌 (下線部：今回対象となる効能・効果)	(1) 平成15年10月16日 (2) 平成25年9月20日 (3) 平成27年5月26日 (下線部：今回対象となる承認年月日)	(1) 8年 (2) 10年 (3) 10年 (下線部：今回対象となる再審査期間)	カテゴリー1	—
2	① タルセバ錠25 mg ② タルセバ錠100 mg ③ タルセバ錠150 mg	中外製薬株式会社	エルロチニブ塩酸塩	①② (1) 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 (2) EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 (3) 治療切除不能な肺癌 ③ (1) 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 (2) EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌	(1) 平成19年10月19日 (2) 平成25年6月14日 (3) 平成23年7月1日	(1) 8年 (2) 残余期間（平成25年6月14日から平成27年10月18日まで） (3) 残余期間（平成23年7月1日から平成27年10月18日まで）	カテゴリー1	—
3	ネクサバル錠200 mg	バイエル薬品株式会社	ソラフェニブ トシル酸塩	① 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ② 切除不能な肝細胞癌 ③ 根治切除不能な分化型甲状腺癌 ④ 根治切除不能な甲状腺癌 (下線部：今回対象となる効能・効果)	① 平成20年1月25日 ② 平成21年5月20日 ③ 平成26年6月20日 ④ 平成28年2月29日 (下線部：今回対象となる承認年月日)	① 8年 ② ①の残余期間（平成28年1月24日まで） ③ 10年 ④ ③の残余期間（平成36年6月19日まで） (下線部：今回対象となる再審査期間)	カテゴリー1	—
4	マキュエイド眼注用40mg	わかもと製薬株式会社	トリアムシノロンアセトニド	硝子体内投与 ・硝子体手術時の硝子体可視化 ・糖尿病黄斑浮腫 テノン囊下投与 ・糖尿病黄斑浮腫 ・網膜静脈閉塞症 ・非感染性ぶどう膜炎 (下線部：今回対象となる効能・効果)	平成22年10月27日（硝子体手術時の硝子体可視化） 平成24年11月21日（硝子体内投与（糖尿病黄斑浮腫）） 平成29年3月2日（テノン囊下投与） (下線部：今回対象となる承認年月日)	6年（硝子体手術時の硝子体可視化） 4年（糖尿病黄斑浮腫） 6年（テノン囊下投与） (下線部：今回対象となる再審査期間)	カテゴリー1	—

平成31年2月22日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
5	① アフィニトール錠5 mg ② アフィニトール錠2.5 mg	ノバルティス ファーマ株式会社	エベロリムス	(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (2) 神経内分泌腫瘍 (3) 手術不能又は再発乳癌 (4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 (5) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (下線部：今回対象となる効能・効果)	① (1) 平成22年1月20日 (2) 平成28年8月26日 (平成23年12月22日：腫神経内分泌腫瘍) (3) 平成26年3月17日 (4) (5) 平成24年11月21日 ② (1) 平成24年8月24日 (2) 平成28年8月26日 (平成24年8月24日：腫神経内分泌腫瘍) (3) 平成26年3月17日 (4) (5) 平成24年11月21日 (下線部：今回対象となる承認年月日)	① (1) 8年 (2) 残余期間 (平成23年12月22日～平成30年1月19日) (3) 残余期間 (平成26年3月17日～平成30年1月19日) (4) (5) 10年 ② (1) ①-(1)の残余期間 (平成24年8月24日～平成30年1月19日) (2) 残余期間 (平成24年8月24日～平成30年1月19日) (3) 残余期間 (平成26年3月17日～平成30年1月19日) (4) (5) 10年 (下線部：今回対象となる再審査期間)	カテゴリー1	—

(新聞発表用)

1	販売名	フルダラ静注用 50mg
2	一般名	フルダラビンリン酸エステル
3	申請者名	サノフィ株式会社
4	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
5	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ●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 <p>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/m² (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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●同種造血幹細胞移植の前治療 <p>フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30mg/m² (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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●<u>腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置</u> <p><u>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。</u> (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ●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 <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ●下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ●<u>腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置</u> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	添付文書 (案) は別紙として添付

添付文書 (案)

日本標準商品分類番号

874229

承認番号 21700AMY00037

薬価収載 2005年6月

販売開始 2000年4月

国際誕生 1991年4月

劇 薬
処方箋医薬品[※]

抗悪性腫瘍剤

フルダラ[®] 静注用 50mg

Fludara

フルダラビンリン酸エステル点滴静注用

【貯法】 室温保存

【使用期限】 包装に表示されている期限内に使用すること

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- (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。
- (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。【重要な基本的注意】の項参照
- (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ため、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。【重要な基本的注意】の項参照
- (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。
- (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。
- (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。【禁忌】、「相互作用」の項参照

なお、本剤使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること。【禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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)[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)妊婦又は妊娠している可能性のある女性[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (3)ペントスタチンを投与中の患者[「警告」、「相互作用」の項参照]
- (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がある患者[重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。]
- (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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可能性がある。]

【組成・性状】

販売名	フルダラ静注用 50mg
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
添加物	D-マンニトール 50mg、pH調整剤
色・性状	白色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤
浸透圧比 ^{①)} (生理食塩液に対する比)	約2
pH ^{②)}	7.2~8.2

注) 50mgを注射用水1mLに溶解したとき

**【効能・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
- 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

■効能・効果に関連する使用上の注意

慢性リンパ性白血病において、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。

****【用法・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/m²（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/m²（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。

■用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)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おいて、腎機能が低下している患者（クレアチンクリアランスが 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。[「薬物動態」の項参照]

<減量の目安>

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

- (2)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への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/m²/日）を考慮する。
- (3)同種造血幹細胞移植の前治療においては、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。
- (4)小児における本剤の同種造血幹細胞移植の前治療として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。]
- (5)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取り、日局生理食塩液 100mL 以上に希釈する。

【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)腎機能が低下している患者（クレアチンクリアランスが 30～70mL/分の患者）[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (2)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。]
 - (3)肝障害のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (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。[「その他の注意」の項参照]
- (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ため、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。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とともに、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。
- (3)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。[「その他の注意」の項参照]
- (4)同種造血幹細胞移植の前治療薬として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。
 - 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。
 - 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。

- * (5) 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）で、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。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など、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。

3. 相互作用

(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）	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明

(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。	<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。
他の抗悪性腫瘍剤		ともに骨髄抑制作用を有する。

4. 副作用

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験において、総症例 41 例中、40 例 (97.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な自覚症状は発熱 11 件 (26.8%)、悪心 5 件 (12.2%)、疲労 5 件 (12.2%)、脱力感 5 件 (12.2%)、嘔吐 3 件 (7.3%) 等であった。

主な臨床検査値異常は好中球減少 25 件 (61.0%)、血小板減少 21 件 (51.2%)、ヘモグロビン減少 15 件 (36.6%)、赤血球減少 14 件 (34.1%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 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) 間質性肺炎 (頻度不明) : 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、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。
- 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、適切な処置を行うこと。
- 4) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明) : 腫瘍崩壊症候群 (初期症状 : 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ので、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 (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)。

*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。

- 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。
- 7) 自己免疫性血小板減少症 (頻度不明) : 自己免疫性血小板減少症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。
- 8) 赤芽球癆 (頻度不明) : 赤芽球癆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。
- 9) 脳出血、肺出血、消化管出血 (頻度不明) : 脳出血、肺出血、消化管出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、適切な処置を行うこと。
- 10) 出血性膀胱炎 (頻度不明) : 出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 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)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 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。

- 12) 心不全 (頻度不明) : 心不全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、適切な処置を行うこと。
- 13) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明) : 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、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。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上*	0.1~5%未満*	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)、錯覚覚醒
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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 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ן尿
皮膚		皮膚瘙癢症	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

	5%以上※	0.1～5%未満※	頻度不明***
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 ^{注)} 、インフルエンザ様症状 ^{注)} 、末梢性浮腫 ^{注)} 、四肢痛 ^{注)} 、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

***：海外添付文書等で記載のある副作用のため頻度不明
注) 外国の臨床試験で報告された有害事象

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ため、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)胎児毒性及び催奇形性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女性には投与しないこと。
[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)授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中に移行することが認められている。]

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。[使用経験が限られている。]

8. 過量投与

徴候、症状：外国の急性白血病を対象とした臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。

処置：本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1)投与時：調製後は速やかに使用し、残液は適切に廃棄すること。
- (2)調製方法：
 - 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取り、日局生理食塩液 100mL 以上に希釈する。
 - 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。]
 - 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。

10. その他の注意

- (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。
- (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。
- (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

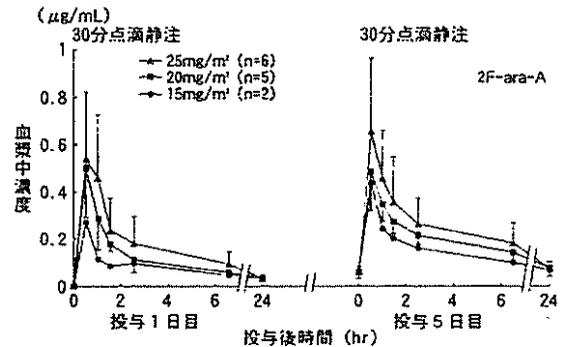
日（範囲：3～25 日）であり、血小板については 16 日（範囲：2～32 日）であった。

- (4)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ので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。また、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。

【薬物動態】

1. 薬物動態

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/m² 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¹⁾。



米国人白血病患者に本剤 20～125mg/m² 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²⁾。

2. 蛋白結合

最終添加濃度 0.2～5 µg/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³⁾。また、2F-ara-A（最終添加濃度 0.285 µg/mL）のヒト血清アルブミンとの結合率は 9.1%であった⁴⁾。

3. 代謝・排泄

静脈内投与後血液中ですぐに 2F-ara-A に代謝され、2F-ara-A として主に尿中に排泄される。日本人の CLL 及び ATL 患者に本剤 15、20、25mg/m² 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¹⁾。

4. 腎機能低下患者における動態

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/m² 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⁵⁾。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⁶⁾。

これらのことから、腎機能低下患者では、血漿中 2F-ara-A の曝露量を腎機能の正常な患者と等しくするために、腎機能の低下の程度（クレアチニンクリアランス：30～70mL/

分)に応じて投与量を減量する必要があると考えられる。
 [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/m² (体表面積)]

【臨床成績】

1. 国内での臨床試験成績

慢性リンパ性白血病において、総症例 25 例を対象に本剤 20mg/m²/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: 20.2-59.4%) であった。

2. 外国での臨床試験成績⁷⁾

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おいて、総症例 47 例を対象に本剤 25mg/m²/日 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 クールを実施する外国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 カ月 (95%信頼区間 [8.8-19.3 カ月]) 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/m² (体表面積)]

【薬効薬理】

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⁷⁻¹²⁾。

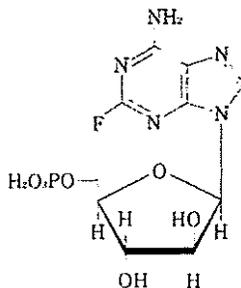
2. 抗腫瘍効果

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¹³⁾。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¹⁴⁻¹⁶⁾。 (*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) とともに延命効果を示した¹⁷⁻¹⁹⁾。 (*in vivo*)

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: 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)-9H-purin-6-amine

分子式: C₁₀H₁₃FN₅O₇P

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。

【承認条件】

●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

本剤の未治療例及び増量時の臨床的有効性及び安全性を確認するため、適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

1 バイアル

【主要文献】

- 1) 有馬直道他: 癌と化学療法 26 : 619 (1999) [FDR0003]
- 2) Danhauser, L. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 18 : 145 (1986) [FDR0043]
- 3) 社内資料 (蛋白結合, 1997) [FDR-06]
- 4) Reichelova, V. et al. : J. Liq. Chromatogr. 18 : 1123 (1995) [FDR0026]
- 5) Malspeis, L. et al. : Semin. Oncol. 17 : 18 (1990) [FDR0025]
- 6) Williams, G. et al. : Proceedings of the ASCO 17 : 219a abstract 845 (1998) [FDR0024]
- 7) Huang, P. et al. : J. Biol. Chem. 265 : 16617 (1990) [FDR0005]
- 8) Huang, P. et al. : Molecular Pharmacology 39 : 449 (1991) [FDR0006]
- 9) Tseng, W. -C. et al. : Molecular Pharmacology 21 : 474 (1982) [FDR0007]
- 10) Sandoval, A. et al. : Clin. Cancer Res. 2 : 1731 (1996) [FDR0008]
- 11) Rao, V. et al. : Clin. Cancer Res. 9 : 3204 (2003) [FDR0009]
- 12) Yamauchi, T. et al. : Clin. Cancer Res. 7 : 3580 (2001) [FDR0010]
- 13) 社内資料 (*in vitro* 抗腫瘍効果, 1997) [FDR-02]
- 14) Clodi, K. et al. : Br. J. Haematol. 103 : 217 (1998) [FDR0015]
- 15) Di Gaetano, N. et al. : Br. J. Haematol. 114 : 800 (2001) [FDR0014]
- 16) Lathan, B. et al. : Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24 : 1891 (1988) [FDR0013]
- 17) 社内資料 (*in vivo* 抗腫瘍効果, 1987) [FDR-03]
- 18) Bai, L. et al. : Oncol. Rep. 7 : 33 (2000) [FDR0018]
- 19) 社内資料 (*in vivo* 抗腫瘍効果, 1998) [FDR-04]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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 FAX (03) 6301-3010

製造販売:

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

(新聞発表用)

1	販 売 名	① ラステット注 100mg/5mL ② ベプシド注 100mg ③ エトポシド点滴静注液 100mg 「サンド」 ④ エトポシド点滴静注 100mg 「タイヨー」 ⑤ エトポシド点滴静注液 100mg 「SN」
2	一 般 名	エトポシド
3	申 請 者 名	① 日本化薬株式会社 ② ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 ③ サンド株式会社 ④ 武田テバファーマ株式会社 ⑤ シオノケミカル株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 パイアル中 5mL 中エトポシド 100mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. エトポシドとして、1 日量 60~100 mg/m² (体表面積) を 5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1 日量 100 mg/m² (体表面積) を 5 日間連続点滴静注し、16 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1 日量 100~150 mg/m² (体表面積) を 3~5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p><u>腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置の場合</u> 4. 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。 (下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)</p> <p>以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)</p> <p><u>腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備 考	<p>各社の「添付文書 (案)」を別紙として添付</p> <p>本剤は、有効成分エトポシドを含有する抗悪性腫瘍剤であり、今回腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置に関する効能・効果及び用法・用量追加について申請した。</p>

2010年〇月作成

日本標準商品分類番号
87424

<規制区分> 劇薬、処方箋医薬品* <貯法> 室温保存 <使用期限> 3年（バイアル及び外箱に表示）

抗悪性腫瘍剤
ラストット®注 100mg/5mL
 Lastet® Inj. 100mg/5mL

承認番号	21800AMX10510
薬価収載	2006年12月
販売開始	1987年6月
再審査結果	1995年3月
効能追加	2010年〇月

エトポシド製剤

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 本剤を含むがん化学療法は、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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、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説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 重篤な骨髄抑制のある患者
 [骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。]
- 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
 [「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

ラストット注 100mg/5mL は、1バイアル（5mL）中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	エトポシド	100mg
添加物・含有量	ポリソルベート 80	400mg
	クエン酸	
	マクロゴール 400	3000mg
	エタノール	適量

2. 製剤の性状

ラストット注 100mg/5mL は、微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の液である。

pH	3.5～4.5（本剤 5mL を生理食塩液 500mL で希釈時）
	3.3～4.3（本剤 5mL を生理食塩液 250mL で希釈時）
浸透圧比	約 1（本剤 5mL を生理食塩液 500mL で希釈時）
	約 2（本剤 5mL を生理食塩液 250mL で希釈時）

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）

腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

【用法・用量】

- エトポシドとして、1日量 60～100mg/m²（体表面積）を 5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。
 なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
- 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1日量 100mg/m²（体表面積）を 5 日間連続点滴静注し、16 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。

小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量 100～150mg/m²（体表面積）を 3～5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。
 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置の場合

- 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。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

- 本剤の投与時には予め 100mg あたり 250mL 以上の生理食塩液等の輸液に混和し、30 分以上かけて点滴静注する。
 [「8.適用上の注意」の項参照]
- 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（BEP 療法（ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 骨髄抑制のある患者
 [骨髄抑制を増悪させることがある。]
 - 肝障害のある患者
 [代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。]
 - 腎障害のある患者
 [腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。]
 - 感染症を合併している患者
 [骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。]
 - 水痘患者
 [致命的全身症状があらわれるおそれがある。]

ラステット注 100mg/5mL

- (6) 高齢者
[「5.高齢者への投与」の項参照]
- (7) 小児
[「7.小児等への投与」の項参照]
- (8) 長期間使用している患者
[骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。
 - 1) 緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、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。
なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。
 - 2) 頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、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、中止等の適切な処置を行うこと。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、投与開始日より約2週間後にあらわれる。^{1,2)}
 - 3) 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、少なくとも3週間の休薬を行うこと。ただし、胚細胞腫瘍に対する標準的な確立された他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、16日間の休薬を行うこと。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。
 - 4) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
 - 5) 本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
- (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。
[「9.その他の注意」の項の(2)参照]
- (5) 急性白血病の治療の場合、末梢血液及び骨髄所見を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。
- (6) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告があるので、十分に注意すること。³⁻⁸⁾
- (7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。^{9,10)}

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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用を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、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。

4. 副作用

<概要>

総症例 4,586 例（承認時 561 例、使用成績調査 4,025 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 89.2%であり、主なものは白血球

減少 68.5%、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）51.8%、血小板減少 46.0%、食欲不振 49.5%、脱毛 44.4%、嘔気 39.9%、嘔吐 30.3%、倦怠感 19.4%、発熱 10.2%、口内炎 9.7%などであった。[再審査終了時]

(1) 重大な副作用

- 1) 白血球減少（0.2%）等の骨髄抑制：白血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血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、中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) ショック（0.2%）、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の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。
- 3) 間質性肺炎（0.1%未満）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う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、異常が認めら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。

(2) その他の副作用

	10%以上 又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白	
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢、腹痛、便秘	
過敏症 ^{注)}		発疹	
皮膚	脱毛		紅斑、痒疹、色素沈着
精神神経系		頭痛	しびれ、一過性皮質盲
循環器		頻脈	心電図異常、不整脈、血圧低下
電解質			ナトリウム異常、クロール異常、カリウム異常、カルシウム異常
その他	倦怠感、発熱、注射部位反応*（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）		顔面潮紅、浮腫、血清総蛋白減少、味覚異常

*：頻度不明

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しており、本剤の投与で骨髄抑制等の副作用の発現率が高い傾向が認められているので、頻回に臨床検査を行い、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態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。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。

[妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、動物実験（ラット・ウサギ）で催奇形性、胎児毒性が認められている。また、マウスに本剤 10mg/kg 以上を投与した結果、マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がある。]

- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。
 [動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

- (1) 小児に投与する場合は副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用(消化器障害、骨髄抑制、肺障害等)の発現に十分注意し、慎重に投与すること。
- (2) 小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

8. 適用上の注意

- (1) 調製時
- 1) 本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので0.4mg/mL濃度以下になるよう生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。
 - 2) 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。
- (2) 投与経路: 皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3) 投与時:
- 1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射法に十分注意すること。
 - 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。
- (4) 投与速度: 急速静脈内投与により一過性血圧低下、不整脈等が報告されている。これを防ぐため、30~60分かけてゆっくり点滴静注すること。血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、輸液の投与又は他の支持療法等の適切な治療を行うこと。
- (5) その他
- 1) 本剤を希釈せずに用いると、ポリウレタン製のカテーテルでは、亀裂を生じ漏出するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのポリウレタン製のカテーテルの使用を避けること。¹¹⁾
 - 2) 可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate:フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等を使用した場合、DEHPが溶出するので、DEHPを含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避けること。¹²⁾
 - 3) 本剤を希釈せずに用いると、セルロース系のフィルターを溶解するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのセルロース系のフィルターの使用を避けること。
 - 4) 本剤を希釈せずに用いると、アクリル又はABS樹脂(アクリロニトリル・ブタジエン・スチレンの重合体)製のプラスチック器具に、ひび割れが発生し漏出するので、アクリル又はABS樹脂製のプラスチック器具の使用を避けること。
 - 5) ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため注意すること。
10. その他の注意
- 1) 小児悪性固形腫瘍において、網膜芽腫に対し3歳以下の低出生体重児、新生児、乳児、幼児にはエトポシドとして1日量を5mg/kg、肝芽腫に対し体重10kg未満の小児等にはエトポシドとして1日量を3.3mg/kgとした報告がある。^{13,14)}
 - 2) 動物実験(イヌ・ラット)で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約1ヵ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後2又は3ヵ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。
 - 3) 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において

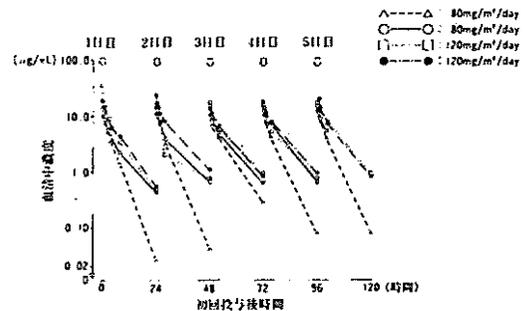
変異原性が認められている。

【薬物動態】

〈血中濃度及び尿中排泄〉¹⁾

癌患者に本剤を5日間連日点滴静脈内投与して得られた血中濃度曲線は二相性を示した。初回投与後及び5日目投与後のα相とβ相の半減期及びAUCの値を比較した結果、本剤の蓄積傾向は認められなかった。また、5日間の尿中未変化体排泄率は32~61%であった。

5日間連日点滴静脈内投与における血清中濃度の推移



【臨床成績】^{15~23)}

本剤の静脈内投与の臨床試験成績の概要は次のとおりである。

疾患	寛解率
肺小細胞癌	33.9% (40/118)
悪性リンパ腫	40.8% (29/71)
急性白血病	25.0% (14/56)
睾丸腫瘍	14.0% (7/50)
膀胱癌	11.6% (5/43)
絨毛性疾患	80.4% (45/56)

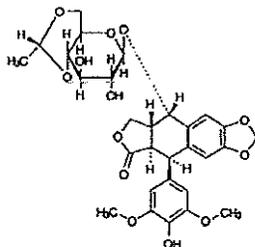
【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{24,25)}
 マウス L1210 及び P388 白血病、Lewis 肺癌、Ehrlich 癌に対して抗腫瘍作用が認められた。
 スードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫 (Case 2 及び Case 6)、ヒト肺癌 (IX-1、Lu-134、N231、IU-24、Lu-61) に対して増殖抑制効果を示した。
2. 作用機序
 エトポシドは Topo-II による DNA 切断作用を阻害した。培養癌細胞 (HeLa S₃) の細胞周期進行はエトポシドの1時間接触では30µg/mL以上で、また48時間接触では1µg/mL以上でG₂/M期に停止した。また、エトポシドはS期及びG₂/M期の細胞に対して高い感受性を示した。
 また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エトポシド (Etoposide)
 化学名: (5R,5aR,8aR,9S)-9-[{4,6-O-(1R)-Ethylidene-β-D-glucopyranosyl}oxy]-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5,8,8a,9-tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-6(5aH)-one
 分子式: C₂₉H₃₂O₁₃
 分子量: 588.56
 構造式:

ラステット注 100mg/5mL



性状：エトポシドは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、
水に極めて溶けにくい。

【包装】

1 バイアル、10 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 涌井昭他：癌と化学療法,13,319 (1986)
- 2) 木村禧代二他：癌と化学療法,12,851 (1985)
- 3) Mark J. Ratain, et al : Blood 70,1412 (1987)
- 4) Ching-Hon Pui, et al : The New England J. of Medicine 325,1682 (1991)
- 5) Jens Pedersen-Bjergaard : The Lancet 338,359 (1991)
- 6) Kenichi Sugita, et al : The American J. of Pediatric Hematology/Oncology 15,99 (1993)
- 7) 黒田浩明他：小児外科,27,1246 (1995)
- 8) 平林一美他：日小児血液会誌,9,223 (1995)

- 9) Francois Pein, et al : J. Clin. Oncol.12,931 (1994)
- 10) P. Czauderna, et al : Eur. J. Pediatr. Surg. 10,300 (2000)
- 11) 横山晴子他：薬学雑誌,118,581 (1998)
- 12) 幸保文治：医学と薬学,40,857 (1998)
- 13) Debra L. Friedman, et al : J. Clin. Oncol. 18,12 (2000)
- 14) Howard M. Katzenstein, et al : J. Clin. Oncol. 20,3438 (2002)
- 15) 木村禧代二他：癌と化学療法,12,2011 (1985)
- 16) 古瀬清行他：癌と化学療法,12,2352 (1985)
- 17) 門政男他：癌と化学療法,13,116 (1986)
- 18) 今野淳他：癌と化学療法,13,931 (1986)
- 19) 木村禧代二他：癌と化学療法,13,496 (1986)
- 20) 森山美昭他：臨床血液,26,1774 (1985)
- 21) 阿曾佳郎他：癌の臨床,31,944 (1985)
- 22) 竹内正七他：日本癌治療学会誌,21,1266 (1986)
- 23) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報別冊 (1996年3月)
- 24) 岡本一也他：癌と化学療法,12,2331 (1985)
- 25) 岡本一也他：薬理と臨床,5,2175 (1995)

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬品情報センター
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

® 登録商標

製造販売元



日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

〇-〇-〇

(新聞発表用)

1	販 売 名	① キロサイドN注 400mg、同注 1g ② シタラビン点滴静注液 400mg「テバ」、同点滴静注液 1g「テバ」
2	一 般 名	シタラビン、Cytarabine (JAN)
3	申 請 者 名	① 日本新薬株式会社 ② 武田テバファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	① キロサイドN注 400mg [1 管 (20mL) 中シタラビン 400mg を含有] キロサイドN注 1g [1 バイアル (50mL) 中シタラビン 1g を含有] ② シタラビン点滴静注液 400mg「テバ」[1 バイアル(20mL) 中シタラビン 400mg を含有] シタラビン点滴静注液 1g「テバ」[1 バイアル (50mL) 中シタラビン 1g を含有]
5	用 法 ・ 用 量	1. 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/m ² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500mL とし、12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する。 小児に投与する場合には、シタラビンとして 1 回 3g/m ² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。 (2)急性リンパ性白血病 通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 2g/m ² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500mL とし、12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する。 小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 2g/m ² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。 (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。 2. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 <u>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。</u> (下線部今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	1. 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。 2. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 (下線部今回追加)
7	備 考	添付文書 (案) は別紙のとおり。 本剤は、ピリミジンヌクレオシド系抗腫瘍剤であり、今回、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置に関する用法・用量、効能・効果について申請したものである。

※20XX年XX月改訂（第7版）
 ※2014年12月改訂

再発・難治性
 急性白血病・悪性リンパ腫治療剤

日本標準商品分類番号
874224

貯法：室温保存
 使用期限：外箱及び
 ラベルに表示

劇薬
 処方箋医薬品[※]
 劇薬
 処方箋医薬品[※]

キロサイド[®]N注 400mg

キロサイド[®]N注 1g

Cylocide[®] N Injection 400mg・1g

<シタラビン注射液>

	キロサイドN注 400mg	キロサイドN注 1g
承認番号	21700AMX00135000	22100AMX02302000
薬価収載	2006年6月	2010年4月
販売開始	2000年4月	2010年4月
再審査結果	2012年6月	
効能追加	20XX年XX月	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

警告

シタラビン大量療法

- 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、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。
- 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。
- 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（「重要な基本的注意」の項参照）。
- 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。
- 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）。
- 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）

- 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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）

組成・性状

1. 組成

- キロサイドN注 400mg は1管（20mL）中、シタラビン 400mg を含有する。
 添加物として、塩化ナトリウム 180mg を含有する。
- キロサイドN注 1g は1バイアル（50mL）中、シタラビン 1g を含有する。
 添加物として、塩化ナトリウム 450mg を含有する。

2. 製剤の性状

キロサイドN注 400mg 及びキロサイドN注 1g は、無色透明の水性注射液である。
 pH：8.0～9.3 浸透圧比：1.1～1.5

※※効能・効果

1. 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。

※※2. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

※※用法・用量

1. 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。

※※2.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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
 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。
 2.急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

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）を行うなど、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。
- (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報告があるので、減量を考慮するなど、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	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。
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、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
フルシトシン	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	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

シタラビン大量療法

（キロサイドN注 400mg 承認時）

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

（再審査終了時）

再発又は難治性急性白血病を対象とした使用成績調査において、安全性評価対象症例 979 例中 777 例（79.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はCRP 上昇（42.6%）、発熱（32.3%）、食欲不振（27.1%）、嘔気（26.9%）、嘔吐（26.0%）、敗血症（22.1%）であった。再発又は難治性悪性リンパ腫を対象とした使用成績調査において、安全性評価対象症例 320 例中 262 例（81.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はCRP 上昇（51.0%）、感染（30.0%）、食欲不振（25.6%）、脱毛（症）（23.8%）、発熱（21.6%）、嘔気（21.6%）、嘔吐

(21.3%)であった。

再発又は難治性の小児急性白血病患者を対象とした特定使用成績調査において、安全性評価対象症例 6 例中 6 例 (100.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、ALT (GPT) 上昇 (50.0%)、AST (GOT) 上昇 (50.0%)、CRP 上昇 (50.0%) であった。

再発又は難治性の小児急性白血病患者を対象とした製造販売後臨床試験において、安全性評価対象症例 20 例中 20 例 (100.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、嘔吐(80.0%)、ALT(GPT)上昇(75.0%)、AST (GOT) 上昇 (65.0%)、CRP 上昇 (65.0%) であった。

(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 (1.7%)、白血球減少 (12.4%)、血小板減少 (4.1%)、貧血 (2.9%)、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 (頻度不明*)

ショック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 (0.2%)

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)急性呼吸促進症候群、間質性肺炎

急性呼吸促進症候群 (0.5%)、間質性肺炎 (0.2%) 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)肝機能障害、黄疸 (13.2%)

AST(GOT)、ALT(GPT)、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 (0.4%)、心不全 (0.5%)

完全房室ブロック (0.1%) や徐脈 (0.3%) あるいは心筋障害 (0.1%) 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 (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

一般に可逆的である言語障害 (0.4%)、運動失調 (0.4%)、傾眠 (0.4%)、昏睡 (頻度不明*)、白質脳症 (0.1%) 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)肝腫瘍 (0.1%)

肝腫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)急性肺炎、肺浮腫、有痛性紅斑

急性肺炎 (頻度不明*)、肺浮腫 (頻度不明*)、有痛性紅斑

(0.1%) 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。

* : 海外文献で報告された副作用又は自発報告による副作用等のため頻度不明。

(2)その他の副作用

種類	頻度	10%以上	1~10%未満	1%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、腹痛	血便、イレウス、しゃっくり、舌痛、肛門周囲炎	
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、肝機能異常		LDH 上昇、ビリルビン上昇、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、出血、FDP 増加	播種性血管内凝固症候群、血痰	
腎臓			BUN 上昇・低下、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性	尿糖陽性、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、感染、敗血症、低蛋白血症		結膜炎、体重増加・減少、CK (CPK) 上昇・低下、浮腫 (末梢性、顔面、頸部等)	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、出血性膀胱炎	血栓性静脈炎

* : 海外文献で報告された副作用又は自発報告による副作用等のため頻度不明。

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ため、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。

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

- (1)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。
- (2)キロサイドN注400mg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^{14), 15)}。

薬物動態

注)：日本人のデータでない。

注)：本剤の承認された1回用量は2g/m²である。

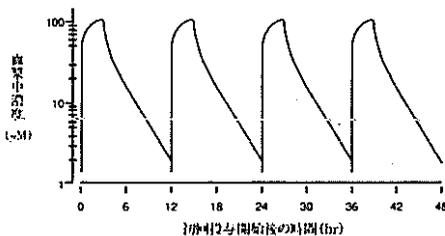
1.血漿中濃度

(1)単回静脈内投与¹⁾

³H-シタラビンの3g/m²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。

(2)持続点滴静脈内投与²⁾

急性白血病患者4例にシタラビン3g/m²/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。



シタラビン3g/m²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)

2.代謝と排泄¹⁾

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、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 (% 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

臨床成績

1.再発・難治性急性白血病に対する効果¹⁾

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

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)

2.再発・難治性急性リンパ性白血病に対する効果(併用療法)^{1)~7), 10)}

注)：日本人のデータでない。

注)：本剤の承認された1回用量は2g/m²である。

外国において再発・難治性急性リンパ性白血病を対象に実施されたシタラビン大量療法(2~3g/m²/12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-アスバ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。

3.再発・難治性悪性リンパ腫に対する効果(併用療法)^{10)~18), 20)}

注)：日本人のデータでない。

注)：本剤の承認された1回用量は2g/m²である。

外国において再発・難治性悪性リンパ腫を対象に実施されたシタラビン大量療法を組み入れた併用療法における完全寛解率はそれぞれ、DHAP(シタラビン2g/m²×2+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/m²×1+エトポシド+メチルプレドニゾン+シスプラチン)で37%(45/122例)、NOAC(シタラビン3g/m²×2+ミトキサントロン)で23%(7/31例)であった。

薬効薬理

シタラビン大量療法における薬理学的特徴は以下のとおりである。

(1)シタラビン大量投与によりヌクレオシド細胞膜透過能の低下を克服する細胞外シタラビン濃度を得る⁸⁾。

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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

(2)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^{10), 21)}。

(3)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^{9)~11)}。

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。

(4)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^{12), 13)}。

有効成分に関する理化学的見聞

一般名：シタラビン(Cytarabine)(JAN)

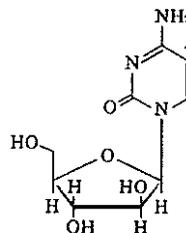
慣用名：シトシンアラビノシド(Cytosine arabinoside)

化学名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine

分子式：C₉H₁₃N₅O₅

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には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

包装

キロサイドN注 400mg：10 管

キロサイドN注 1g：1 パイアル

主要文献

- 1) Ho, D. H. W., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 12, 944(1971)
- 2) Capizzi, R. L., et al. : J. Clin. Oncol., 1(12), 763(1983)
- 3) 宮脇修一、他 : 癌と化学療法, 25(14), 2229(1998)
- 4) Hiddemann, W., et al. : Sem. Oncol., 14(2)S1, 73(1987)
- 5) Wells, R. J., et al. : J. Clin. Oncol., 3, 998(1985)
- 6) Gore, M., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 23, 373(1989)
- 7) Hiddemann, W., et al. : Leukemia, 4(9), 637(1990)
- 8) White, J. C., et al. : J. Clin. Invest., 79, 380(1987)
- 9) Chandrasekaran, B., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 29, 455(1992)
- 10) Yang, J. L., et al. : J. Clin. Invest., 75, 141(1985)
- 11) Chandrasekaran, B., et al. : Cancer Res., 49, 3259(1989)
- 12) Gunji, H., et al. : Cancer Res., 51, 741(1991)
- 13) Gorczyca, W., et al. : Cancer Res., 53, 3186(1993)
- 14) Benedict, W.F., et al. : Science, 171, 680(1971)
- 15) Kouri, R.E., et al. : Cancer Res., 35, 2413(1975)
- 16) Velasquez, W. S., et al. : Blood, 71(1), 117(1988)
- 17) Velasquez, W. S., et al. : J. Clin. Oncol., 12(6), 1169(1994)
- 18) Ho, A. D., et al. : Cancer, 64, 1388(1989)
- 19) Wiley, J. S., et al. : J. Clin. Invest., 69, 479(1982)
- 20) Furth, J. J., et al. : Cancer Res., 28, 2061(1968)
- 21) Kees, U. R., et al. : Cancer Res., 49, 3015(1989)

文献請求先

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

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

様式3

(新聞発表用)

1	販売名	注射用エンドキサン100mg, 注射用エンドキサン500mg
2	一般名	シクロホスファミド水和物
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	注射用エンドキサン100mg: 1瓶中にシクロホスファミド水和物106.9 mg (無水物として100mgに相当) を含有する注射剤 注射用エンドキサン500mg: 1瓶中にシクロホスファミド水和物534.5 mg (無水物として500mgに相当) を含有する注射剤
5	用法・用量	<p>1. ～3. 省略</p> <p>4. 造血幹細胞移植の前治療 (1) 急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群の場合 通常, 成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として, 1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し, 連日2日間投与する。 (2) 重症再生不良性貧血の場合 通常, 成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として, 1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し, 連日4日間投与する。 (3) 悪性リンパ腫の場合 通常, 成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として, 1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し, 連日4日間投与する。患者の状態, 併用する薬剤により適宜減量すること。 (4) 遺伝性疾患 (免疫不全, 先天性代謝障害及び先天性血液疾患: Wiskott-Aldrich症候群, Hunter病等) の場合 通常, シクロホスファミド (無水物換算) として, 1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し, 連日4日間又は1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し, 連日2日間投与するが, 疾患及び患者の状態により適宜減量する。Fanconi貧血に投与する場合には, 細胞の脆弱性により, 移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので, 総投与量40mg/kg (5～10mg/kgを4日間) を超えないこと。</p> <p><u>5. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置</u> <u>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。</u> (下線部追加)</p> <p><u>6. 治療抵抗性のリウマチ性疾患</u> 成人: 通常, シクロホスファミド (無水物換算) として1日1回500～1000mg/m² (体表面積) を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 小児: 通常, シクロホスファミド (無水物換算) として1日1回500mg/m² (体表面積) を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 (二重下線部整備)</p>
6	効能・効果	<p>1. ～3. 省略</p> <p>4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 重症再生不良性貧血, 悪性</p>

		<p>リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：F a n c o n i 貧血，W i s k o t t - A l d r i c h 症候群，H u n t e r 病等）</p> <p><u>5. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置</u> (下線部追加)</p> <p><u>6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患</u> 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，<u>多発血管炎性肉芽腫症</u>，<u>結節性多発動脈炎</u>，<u>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</u>，<u>高安動脈炎等</u>），<u>多発性筋炎／皮膚筋炎</u>，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 (二重下線部整備)</p>
7	備考	<p>取扱い区分：1-(10の3) その他の医薬品（再審査期間中でないもの）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「添付文書(案)」を別紙として添付 <p>今回，腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置に関する効能・効果及び用法・用量の変更について，平成30年8月27日付けの厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課，医療機器審査管理課事務連絡「再生医療等製品の前処置薬に係る承認事項一部変更承認申請の取扱いについて」に基づき申請した。</p>

貯 法: 2~8℃ (冷蔵庫) で保存
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

	100mg	500mg
承認番号	21300AMY00054	14000AZY00518
薬価収載	2001年7月	1967年7月
販売開始	1962年8月	1966年7月
再評価結果	1982年8月	1982年8月
効能追加	20●年●月	20●年●月

アルキル化剤
劇薬, 処方箋医薬品^{※1)}
注射用 **エンドキサン**[®] 100mg ***
注射用 **エンドキサン**[®] 500mg
注射用シクロホスファミド水和物

シオノギ製薬

Endoxan[®]

【警告】

- 本剤とベントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとベントスタチンとの併用により, 心毒性が発現し死亡した症例が報告されている¹⁾。]
- 本剤を含むがん化学療法は, 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。適応患者の選択にあたっては, 各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また, 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説明し, 同意を得てから投与すること。
- 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には, 下記の点に注意すること。
 - 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。
 - 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので, 下記につき十分注意すること。
 - 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - 本剤投与後, 患者の観察を十分に行い, 感染症予防のための処置 (抗感染薬の投与等) を行うこと。
 - 「禁忌」, 「慎重投与」, 「重要な基本的注意」の項を参照し, 慎重に投与すること。
 - 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には, 緊急時に十分対応できる医療施設において, 本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- ベントスタチンを投与中の患者¹⁾ [「相互作用」の項参照]
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 重症感染症を合併している患者 [特に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可能性がある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
有効成分 (1瓶中)	シクロホスファミド水和物 106.9mg (無水物として100mgに相当)	シクロホスファミド水和物 534.5mg (無水物として500mgに相当)

2. 性状

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。 (注射剤)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。 (注射剤)

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
pH	4.0~6.0 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液	4.0~6.0 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	1.1~1.4 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液	1.1~1.4 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液

【効能・効果】*** 【用法・用量】***

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的 症状の緩解 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫, 肺癌, 乳癌, 急性白血病, 真 性多血症, 子宮頸癌, 子宮体 癌, 卵巣癌, 神経腫瘍 (神経 芽腫, 網膜芽腫), 骨腫瘍 ただし, 下記の疾患について は, 他の抗悪性腫瘍剤と併用 することが必要である。 慢性リンパ性白血病, 慢性骨 髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 肺癌, 肝癌, 結腸癌, 睾丸腫 瘍, 絨毛性疾患 (絨毛癌, 破 壊胎状奇胎, 胎状奇胎), 横 紋筋肉腫, 悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 通常, 成人にはシクロホス ファミド (無水物換算) と して1日1回100mgを連日 静脈内に注射し, 患者が耐 えられる場合は, 1日量を 200mgに増量する。 総量3000~8000mgを投与 するが, 効果が認められた ときは, できる限り長期間 持続する。白血球数が減少 してきた場合は, 2~3日お きに投与し, 正常の1/2以 下に減少したときは, 一時 休業し, 回復を待って再び 継続投与する。 間欠的には, 通常成人300 ~500mgを週1~2回静脈内 に注射する。 必要に応じて筋肉内, 胸腔 内, 腹腔内又は腫瘍内に注 射又は注入する。 また, 病巣部を灌流する主 幹動脈内に1日量200~ 1000mgを急速に, あるい は, 持続的に点滴注入す るか, 体外循環を利用して1 回1000~2000mgを局所灌 流により投与してもよい。 なお, 年齢, 症状により適 宜増減する。
2. 以下の悪性腫瘍に対する他の	(2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用す る場合 単独で使用する場合に準 じ, 適宜減量する。 悪性リンパ腫に用いる場 合, 通常, 成人にはシクロホ スファミド (無水物換算) と して1日1回750mg/m ² (体 表面積) を間欠的に静脈内 投与する。 なお, 年齢, 症状により適 宜増減する。

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

効能・効果	用法・用量
抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）	併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m ² （体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
	(2) エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m ² （体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
	(3) エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m ² （体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
3. 褐色細胞腫	ピンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m ² （体表面積）を静脈内投与後、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。
4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）	(1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回60mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する。 (2) 重症再生不良性貧血の場合 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。 (3) 悪性リンパ腫の場合 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。

効能・効果	用法・用量
	(4) 遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）の場合 通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日4日間又は1日1回60mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量40mg/kg（5~10mg/kgを4日間）を超えないこと。
5. 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。
6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発性血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	(1) 成人 通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500~1000mg/m ² （体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 (2) 小児 通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m ² （体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には、それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞*

- 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、下記の点に注意すること。
 - 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
 - 投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように、1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し、輸液の量を調節すること。
- 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クレーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。
- 悪性リンパ腫に用いる場合、本剤の投与量、投与スケジュール等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。
- 注射液の調製法

シクロホスファミド（無水物換算）100mg あたり 5mL の生理食塩液、注射用水等を加えて溶解する。
 静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。
 点滴静注の場合には、溶解後適当な補液で希釈すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
 - 腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある。〕
 - 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
 - 感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
 - 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、次の患者にも慎重に投与すること。
 - 膀胱に障害のある患者〔膀胱の障害が悪化するおそれがある。〕
 - Fanconi 貧血の患者〔細胞の脆弱性が報告されており、副作用が強く発現するおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、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。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告²⁾があるため、頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように、1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
 - 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
 - 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には、肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease: VOD）の発現に注意すること。初期の症状として体重増加、肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので、体重、肝腫等に注意すること。（VODの適切な治療法は確立されていない）
 - 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。
 - 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。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある³⁾。
 - 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある³⁾。
 - 褐色細胞腫に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：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）」）等を熟読すること。
- 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(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
ベントスタチン コホリン	造血幹細胞移植の患者で、本剤投与中にベントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてベントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ¹⁾ 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ベントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている ¹⁾ 。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、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。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が减弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が减弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
チオテパ	本剤の作用が减弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 ドキシソルビン塩塩酸、エビルピシン塩塩酸等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遅延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. 副作用

再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例（経口投与を含む）中、主なものは、白血球減少 1903 例（37.90%）、悪心・嘔吐 1041 例（20.73%）、脱毛 1221 例（24.32%）等であった。また、急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中、主なものは悪心・嘔吐 61 例（91%）、下痢、口内炎各 42 例（各 63%）、脱毛 38 例（57%）であった。

(1) 重大な副作用

（副作用の発現頻度は再評価結果の成績による）
 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

- ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等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。

2) 骨髓抑制 (頻度不明): 汎血球減少, 貧血, 白血球減少, 血小板減少, 出血があらわれることがあるので, 本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与間隔の延長, 減量, 休薬等の適切な処置を行うこと。

3) 出血性膀胱炎, 排尿障害 (頻度不明^{*)}): 出血性膀胱炎, 排尿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, 減量, 休薬等の適切な処置を行うこと。

本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には, 出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため, 頻りに臨床検査 (尿検査等) を行うこと。また, 泌尿器系障害の発現抑制のため, 投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように, 1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。

[※: 造血幹細胞移植の前治療に, メスナ未使用で本剤を投与した場合, 出血性膀胱炎の発現頻度が 35% (肉眼的血尿) であったとの報告がある²⁾。][「重要な基本的注意」の項参照]

4) イレウス, 胃腸出血 (5%未満): イレウス, 胃腸出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, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎, 肺線維症 (頻度不明): 間質性肺炎, 肺線維症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。

6) 心筋障害, 心不全 (5%未満), 心タンポナーデ, 心膜炎 (頻度不明): 心筋障害, 心不全, 心タンポナーデ, 心膜炎, 心嚢液貯留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。特に本剤を高用量で投与する場合 (造血幹細胞移植の前治療等) は, 十分に注意すること。

7) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明): 低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 尿中ナトリウム排泄量の増加, 高張尿, 痙攣, 意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので, このような場合には投与を中止し, 水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

8) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群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) 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明): 肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 肝機能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, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 急性腎不全 (頻度不明): 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので, 腎機能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, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) 横紋筋融解症 (頻度不明): 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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

1) 再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常, 黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿, 浮腫	
消化器	悪心・嘔吐	口渇, 潰瘍性口内炎, 腹痛, 便秘, 下痢	食欲不振, 味覚異常, 胸やけ, おくび, 腹部膨満感
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛	皮膚炎, 色素沈着, 爪	

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
		の変形・変色	
精神神経系		頭痛, 眩暈, 不眠, 運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫, 鼻道刺激感
循環器		心電図異常, 心悸亢進, 低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症, 卵巣機能不全
その他		発熱, 注射時熱感, 局所痛, CK (CPK) 上昇	創傷の治癒遅延, 高血糖, 低ナトリウム血症

2) 造血幹細胞移植の前治療に対する第 2 相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類\頻度	5%以上	5%未満
血液		血清 FDP 増加, AT-3 減少, 播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ビリルビン値上昇, A1-P 上昇, LDH 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇, BUN 上昇
消化器	悪心・嘔吐, 下痢, 口内炎, 便秘	胃痛
皮膚	脱毛	そう痒, 色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常, 不整脈
その他	発熱, 感染, 血清ナトリウム低下	咽頭炎, 咽頭痛, 疼痛, ウイルス性肺炎, 血清カリウム上昇, 血清クロール低下, 血清総蛋白減少, 血清マグネシウム低下

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, 用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 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。また, 妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には, 適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか, 本剤を使用中に妊娠した場合は, 胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。[催奇形性を疑う症例報告があり, 動物試験では, 本剤 2.5mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている⁴⁾。本剤 5.1mg/kg を投与した雄ラットを, 本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ, 胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある⁵⁾。]

(2) 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること。[乳汁中に分泌されることが報告されている。]

7. 小児等への投与

(1) 自覚的並びに他覚的症狀の緩解, 乳癌及び褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法, 造血幹細胞移植の前治療の場合: 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。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合: 低出生体重児, 新生児, 乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児, 新生児に対しては使用経験がない。乳児, 幼児に対しては使用経験が少ない。] (「重要な基本的注意」の項参照)

8. 適用上の注意

(1) 調製方法: 本剤は溶解後速やかに使用すること。

(2) 筋肉内注射時: 筋肉内注射にあたっては, 下記の点に注意すること。

- 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合のみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児には注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき, 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、部位をかえて注射すること。

4) 注射部位に疼痛、硬結をみることもある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者 8 例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物 (4-ヒドロキシシクロホスファミド+アルドホスファミド) の薬物動態パラメータを表 1 に示す⁹⁾。(外国人によるデータ)

表 1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 ¹⁾ (mg/kg)	n	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

注 1: 活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。
(測定法: 蛍光法) (mean±S.D.)

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表 2 に示す。(外国人によるデータ)

表 2 造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期 (hr)		P 値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p<0.0005	⁷⁾
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02	⁸⁾
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000	⁹⁾
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	¹⁰⁾

(mean±S.D.)

2. 分布

(1) 分布容積: 0.763±0.161 L/kg (mean±S.D.)¹¹⁾ (外国人によるデータ)

(2) (参考)

マウスに ¹⁴C-標識シクロホスファミド 500mg/kg を腹腔内投与又は皮下投与した際の組織内濃度は、血液、肝では投与後 1 時間で最高濃度を示し、腸を除く他の組織では、2 時間まで増加し、その後減少した。腸では 4 時間で最高濃度を示した¹²⁾。

3. 代謝

(1) 本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。(in vitro)¹³⁾

(2) 代謝物¹⁴⁾: 4-ヒドロキシシクロホスファミド⁸⁾, アルドホスファミド⁸⁾, ホスファミドマスタード⁸⁾, アクロレイン, 4-ケトシクロホスファミド, カルボキシホスファミド

(※: 活性代謝物)

4. 排泄

(外国人によるデータ)

(1) 各種の悪性腫瘍患者 26 例に、¹⁴C-標識シクロホスファミド 6.8~80mg/kg⁸⁾を静脈内投与した場合、尿中には投与量の約 62%が 2 日以内に、約 68%が 4 日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約 1.8%が 4 日以内に排泄され、呼気中には投与量の約 0.9~1.4%が 4 日以内に排泄された¹⁵⁾。(※: 一部承認外の高用量を含む。)

(2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され¹⁴⁾、活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%⁹⁾、未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった¹⁶⁾。

5. その他

血漿蛋白結合率: シクロホスファミド 12~24%¹⁴⁾ (外国人によるデータ)

【臨床成績】

1. 自覚的並びに他覚的症狀の緩解

再評価結果における自覚的並びに他覚的症狀の緩解による有効性評価対象例 (本剤の単独投与例) 4976 例の疾患別有効

率は、次のとおりであった。

表 3 臨床成績

疾患名	有効例数/ 有効性評価 対象例数	有効率 (%)	疾患名	有効例数/ 有効性評価 対象例数	有効率 (%)
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	肺癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	—	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨髄癌	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

2. 造血幹細胞移植の前治療

(1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血の有効性評価対象 66 例の患者に対して、他の前治療の併用下で、本剤 1 日 50~60mg/kg を 2~4 日点滴静注し、その後造血幹細胞移植を実施し、前治療薬剤の評価を実施した。

(2) 本剤の骨髄抑制効果ありは 98.5% (65 例/66 例)、移植骨髄生着あり 97.0% (64 例/66 例)、前治療の総合効果は 95.5% (63 例/66 例) で、すぐれた有効性を示した。

(3) 本剤は白血球数を速やかに減少 (300/mm³未満、平均 7.5 日) させ、その後白血球数 1000/mm³以上に比較的早く回復 (移植後平均 16.5 日) させることから、造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍効果

(1) 動物移植性腫瘍に対する効果 (in vivo)

マウスの Ehrlich 癌、Bashford 癌、ラットの吉田肉腫、Walker 癌、Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し、マウス L1210 白血病、ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている^{17)~20)}。

(2) 細胞学的効果 (in vitro)

ラット吉田肉腫の試験において、短時間内に分裂像の減少、異常分裂像がみられ、細胞の膨化、核の崩壊、細胞質の融解を認めた²¹⁾。

2. 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

(1) マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 75mg/kg を腹腔内投与し、腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ、DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが DNA の方をより著明に抑制した²²⁾。

(2) マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 30, 60, 120mg/kg を腹腔内に投与した場合、いずれの投与量においても、腫瘍細胞分裂周期の G2 期 (分裂前期) に作用し、M 期 (分裂期) への移行を遅らせ、その結果として細胞の増殖を抑制した。

なお、120mg/kg 投与群においては S 期 (DNA 合成期) にも作用した²³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: シクロホスファミド水和物 (JAN) [日局]

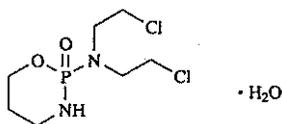
Cyclophosphamide Hydrate

化学名: N, N-Bis(2-chloroethyl)-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-1, 3, 2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式: C₇H₁₃Cl₂N₂O₂P · H₂O

分子量: 279.10

化学構造式：



<http://www.shionogi.co.jp/med/>

ドイツ バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

酢酸 (100) に極めて溶けやすく、エタノール (95)、無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45～53℃

分配係数：4.27 [1-オクタノール/水]

【包装】

注射用エンドキササン 100mg：10 瓶

注射用エンドキササン 500mg：1 瓶

⊙：バクスター社登録商標

EXJ 47

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, 12, 217 [199302440]
- 2) Hows, J. M. et al. : Br. J. Cancer, 1984, 50, 753 [198402851]
- 3) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, 4(10), 550 [201101120]
- 4) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床, 1982, 16(2), 517 [198200663]
- 5) Trasler, J. M. et al. : Nature, 1985, 316, 144 [198503489]
- 6) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, 100, 95 [198101631]
- 7) Schuler, U. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 1987, 20, 248 [198702539]
- 8) Schuler, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1991, 40, 521 [200301577]
- 9) Fasola, G. et al. : Hematologica, 1991, 76, 120 [200301703]
- 10) Ren, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 64, 289 [200301553]
- 11) Wagner, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1984, 34(1), Nr. 3, 313 [198402886]
- 12) Rutman, R. J. : Proc. 3rd. Bielafelder Symposium, 1962, 105 [196200093]
- 13) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, 53(23), 5629 [199302712]
- 14) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態, 1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社, 大阪
- 15) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, 33, 226 [197300522]
- 16) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, 26, 69 [198702357]
- 17) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, 21, 1412 [196100101]
- 18) 山口健二ほか：基礎と臨床, 1982, 16(6), 2997 [198200661]
- 19) 桜井欽夫ほか：最新医学, 1961, 16(6), 1729 [196100102]
- 20) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, 19, 986 [195900062]
- 21) 海老名敏明ほか：日本臨床, 1961, 19(10), 1990 [196100005]
- 22) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493 [196500117]
- 23) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497 [196500116]

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

(新聞発表用)

1	販売名	① トレアキシシン点滴静注用25mg ② トレアキシシン点滴静注用100mg
2	一般名	ベンダムスチン塩酸塩
3	申請者名	シンバイオ製薬株式会社
4	成分・含量	① トレアキシシン点滴静注用25mg (1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩25mg含有) ② トレアキシシン点滴静注用100mg (1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩100mg含有)
5	用法・用量	<p>1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>(1) 抗CD20抗体併用の場合</p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(2) 単独投与の場合 (再発又は難治性の場合に限る)</p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>2. マントル細胞リンパ腫</p> <p>(1) 未治療の場合</p> <p>リツキシマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(2) 再発又は難治性の場合</p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>3. 慢性リンパ性白血病</p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>4. <u>腫瘍特異的T 細胞輸注療法の前処置</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>(下線部は今回変更)</p>

6	効能・効果	1. 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 2. 慢性リンパ性白血病 <u>3. 腫瘍特異的T 細胞輸注療法の前処置</u> (下線部は今回変更)
7	備考	添付文書（案）を別紙として添付

** 201X年XX月改訂(第9版)

* 2018年7月改訂

貯 法: 遮光, 室温保存

使用期限: 外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること。

劇薬, 処方箋医薬品^{※1}

抗悪性腫瘍剤

トリアキシン点滴静注用 25 mg

トリアキシン点滴静注用 100 mg

TREAKISYM Injection ベンダムスチン塩酸塩

注1: 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874219

	点滴静注用 25 mg	点滴静注用 100 mg
承認番号	22800AMX00700000	22200AMX00964000
薬価収載	2016年11月	2010年12月
販売開始	2017年1月	2010年12月
効能追加	201X年XX月	
国際誕生	2010年7月	

【警告】

- (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) 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用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、患者の状態を十分に観察すること【重要な基本的注意】、【重大な副作用】の項参照。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し重篤な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
【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照】

【組成・性状】

販売名	トリアキシン点滴静注用 25 mg	トリアキシン点滴静注用 100 mg
成分・含量	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25 mg 含有	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100 mg 含有
添加物	D-マンニトール 30 mg	D-マンニトール 120 mg
剤形	凍結乾燥注射剤	
色・形状	白色の結晶性粉末又は塊	
pH	2.5~3.5(本剤1バイアルを注射用水 10 mL に溶解したとき)	2.5~3.5(本剤1バイアルを注射用水 40 mL に溶解したとき)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.9 [100 mg 製剤1バイアルに注射用水 40 mL を加えて内容を溶かした後、生理食塩液に添加希釈し、250 mL とした液(0.4 mg/mL)]	

**【効能又は効果】

1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンデル細胞リンパ腫
2. 慢性リンパ性白血病
3. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンデル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病

「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

**

* 【用法及び用量】

1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 抗 CD20 抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. マンデル細胞リンパ腫

(1) 未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 慢性リンパ性白血病

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 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。

* 【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- (1) 抗 CD20 抗体の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗 CD20 抗体の添付文書を熟読すること。
- (2) 再発又は難治性のマンデル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合、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。

(3) 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数 75,000/mm ³ 以上
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンデル細胞リンパ腫の場合	好中球数 500/mm ³ 未満 又は 血小板数 25,000/mm ³ 未満
	・前サイクル投与量 120mg/m ² の場合： 90 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合： 60 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/m ² の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合	
・前サイクル投与量 100mg/m ² の場合： 75 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 75 mg/m ² の場合： 50 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 50 mg/m ² の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。		

(4) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 ^{※2} 以下の非血液毒性総ビリルビン： 2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン： 2.0 mg/dL 未満
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンデル細胞リンパ腫の場合	Grade 3 ^{※2} 以上の非血液毒性
	・前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合： 90 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合： 60 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/m ² の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合	

・前サイクル投与量 100 mg/m ² の場合： 75 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 75 mg/m ² の場合： 50 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 50 mg/m ² の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。

注 2: NCI-CTCAE Version 4.0

(5) 1 日用量の調製方法

100 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40 mL、25 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 10 mL の注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を 250 mL に調製すること。

【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) 骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制が増強されるおそれがある。]
- (2) 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(「重大な副作用」の項参照)。]
- (3) 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者
[心疾患を悪化させるおそれがある。]
- (4) 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。]
- (5) 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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、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[「警告」、「重大な副作用」の項参照]。
- (2) 本剤の投与により、リンパ球減少が高頻度にあられ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。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とともにカンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。また、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。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること[「重大な副作用」の項参照]。
- (3) 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[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]。
- (4) 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

4. 副作用

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患者及びマンデル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78 例中 78 例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自己覚症状[30%以上を記載]は、悪心 85.9%(67 例)、食欲不振 65.4%(51 例)、便秘 47.4%(37 例)、嘔吐 41.0%(32 例)、疲労 39.7%(31 例)。

発疹 37.2% (29 例), 発熱 34.6% (27 例), 体重減少 33.3% (26 例), 静脈炎 30.8% (24 例) 等であった。また, 主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は, リンパ球数減少 98.7% (77 例), 白血球数減少 97.4% (76 例), 好中球数減少 87.2% (68 例), 血小板数減少 76.9% (60 例), CD4 リンパ球減少 69.2% (54 例), ヘモグロビン減少 69.2% (54 例), 赤血球数減少 69.2% (54 例), LDH 増加 50.0% (39 例), C-反応性蛋白増加 47.4% (37 例), IgM 低下 43.6% (34 例), AST (GOT) 上昇 38.5% (30 例), ALT (GPT) 上昇 35.9% (28 例), IgA 低下 30.8% (24 例) 等であった。

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 69 例中 69 例 (100%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は悪心 66.7% (46 例), 便秘 62.3% (43 例), 倦怠感 53.6% (37 例), 食欲不振 43.5% (30 例), 注入に伴う反応 40.6% (28 例), 発疹 39.1% (27 例), 貧血 34.8% (24 例), 静脈炎 34.8% (24 例) 等であった。また, 主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は, 白血球数減少 100% (69 例), リンパ球数減少 97.1% (67 例), 好中球数減少 94.2% (65 例), CD4 リンパ球減少 92.8% (64 例), 血小板数減少 55.1% (38 例), 低 γグロブリン血症 52.2% (36 例), AST (GOT) 上昇 31.9% (22 例), LDH 増加 30.4% (21 例) 等であった。

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患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査 (全例調査) の安全性評価対象例 583 例中 565 例 (96.9%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は, 貧血 19.7% (115 例), 悪心 19.4% (113 例), 発熱 11.0% (64 例) 等であった。また, 主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は, リンパ球数減少 73.9% (431 例), 好中球数減少 61.4% (358 例), 白血球数減少 60.0% (350 例), 血小板数減少 42.7% (249 例), C-反応性蛋白増加 12.3% (72 例) 等であった。

未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において, 本剤の投与を受けた安全性評価対象例 161 例中 137 例 (85.1%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は, 発熱 23.6% (38 例), 悪心 19.3% (31 例), 貧血 18.6% (30 例), 嘔吐 14.9% (24 例) 等であった。また, 主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は, 好中球数減少 27.3% (44 例), 血小板数減少 24.2% (39 例), 白血球数減少 17.4% (28 例) 等であった。

慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において, 本剤の投与を受けた安全性評価対象例 10 例中 10 例 (100%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は, 悪心 80.0% (8 例), 便秘 70.0% (7 例), 倦怠感 50.0% (5 例), 食欲不振 50.0% (5 例), 静脈炎 30.0% (3 例), そう痒症 30.0% (3 例), 斑丘疹皮膚疹 30.0% (3 例) 等であった。また, 主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は, CD4 リンパ球減少 100% (10 例), 好中球数減少 100% (10 例), リンパ球数減少 90.0% (9 例), 血小板数減少 90.0% (9 例), 白血球数減少 90.0% (9 例), 低 γグロブリン血症 50.0% (5 例), AST (GOT) 上昇 30.0% (3 例) 等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は, 「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患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78 例」, 「未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 69 例」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 10 例」の計 157 例の結果に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制

リンパ球減少 (97.5%), 白血球減少 (98.1%), 好中球減少 (91.1%), 血小板減少 (68.2%), CD4 リンパ球減少 (81.5%), ヘモグロビン減少 (40.1%), 赤血球減少 (41.4%) 等の骨髄抑制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[「警告」, 「重要な基本的注意」, 「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照]。

2) 感染症

肺炎 (2.5%), 敗血症 (頻度不明^{※3}) 等の重度の感染症があらわれることがある。また, B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと[「重要な基本的注意」の項参照]。

3) 間質性肺炎 (1.3%)

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, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 胸部 X 線検査異常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。

4) 腫瘍崩壊症候群 (1.9%)

腫瘍崩壊症候群があらわれ, 急性腎不全に至るおそれがあるので, 体内水分量を適切に維持し, 血液生化学検査 (特に尿酸及びカリウム) 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直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

5) 重篤な皮膚症状 (頻度不明^{※3})

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 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, 口内炎等の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。

6) ショック, アナフィラキシー (頻度不明^{※3})

ショック, アナフィラキシー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

以下のような副作用があらわれた場合には, 症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{※3}
血液	貧血, 好酸球増加, イムノグロブリン (IgA, IgM, IgG) 低下	CD4/CD8 比低下, 発熱性好中球減少症, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン増加, 溶血性貧血, リンパ球数増加, 単球数減少, 好中球増加, 網状赤血球数減少, 白血球増加, CD4/CD8 比上昇	無顆粒球症, 播種性血管内凝固, 汎血球減少
心・血管障害	静脈炎, 血管障害 (血管痛)	不整脈 (房室ブロック, 洞性頻脈, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮等), 心不全, 心電図 QT 延長, 心電図 T 波振幅減少, 潮紅, 高血圧, 低血圧, 動悸, 脈拍異常, 静脈血栓症, 左室機能不全, 心電図 ST-T 部分異常, ぼてり	循環虚脱, 心筋梗塞, 心嚢液貯留, 頻脈, 心不全, 出血
眼		結膜炎, 眼瞼紅斑, 角膜炎, 涙液増加, 眼充血, 閃輝暗点, 強膜出血, 眼そう痒症	
消化器	便秘, 下痢, 悪心, 口内炎, 嘔吐	胃不快感, 腹部膨満, 腹痛, 下腹部痛, 口唇炎, 口内乾燥, 消化不良, おくび, 胃炎, 胃食道逆流性疾患, 舌炎, 痔核, 口腔内潰瘍形成, 食道痛, 舌障害, 肛門出血, 消化管運動過剰, びらん性十二指腸炎, 口腔障害	胃腸出血, イレウス, 潰瘍性食道炎
肝臓	ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇, 血中ビリルビン上昇, γ-GTP 上昇等の肝機能異常	胆石症, 胆嚢ポリープ, 血中ビリルビン減少	
感染症	鼻咽頭炎	蜂巣炎, 膀胱炎, サイトメガロウイルス感染, 真菌感染, 胃腸炎, ヘルペスウイルス感染, 帯状疱疹, インフルエンザ, リンパ節炎, 口腔カンジダ症, 爪囲炎, 副鼻腔炎, 皮膚感染, 上気道感染, 尿路感染, 水痘, ウイルス性咽頭炎, 外陰部炎, 外陰部腫瘍カンジダ症, 口腔感	

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注3}
代謝・栄養系	LDH上昇,総蛋白低下,ALP上昇,食欲不振	尿中ブドウ糖陽性,クロール上昇,高血糖,カリウム上昇,高トリグリセリド血症,低アルブミン血症,低カルシウム血症,カリウム低下,ナトリウム低下,低リン酸血症,低比重リポ蛋白増加,ALP低下,高アマラーゼ血症	高カルシウム血症
筋骨格系		関節痛,背部痛,筋肉痛,頸部痛,四肢痛,筋骨格硬直	
精神神経系	味覚異常,頭痛,不眠症	無感情,浮動性めまい,体位性めまい,知覚過敏,感覚鈍麻,気分変化,末梢性ニューロパチー,錯覚,嗅覚錯乱,感覚障害,回転性めまい	抗コリン作動性症候群,失声症,運動失調,脳炎,眠気
泌尿器	クレアチニン上昇	βミクログロブリン増加,BUN低下,BUN上昇,高尿酸血症,腎結石症,頻尿,蛋白尿,尿中ウロビリリン陽性	腎機能障害
呼吸器		アレルギー性胸膜炎,咳嗽,呼吸困難,鼻出血,しゃっくり,胸水,湿性咳嗽,アレルギー性鼻炎,鼻漏,上気道の炎症,口腔咽頭不快感,口腔咽頭痛	原発性異型肺炎,肺線維症,肺機能異常
皮膚 ^{注4}	そう痒症,発疹(36.3%)	脱毛症,ざ瘡様皮膚炎,剥脱性皮膚炎,湿疹,紅斑,多形紅斑,多汗症,皮膚疹痛,手掌-足底発赤知覚不全症候群,点状出血,全身性皮疹,斑状丘疹状皮疹,そう痒性皮疹,皮膚びらん,皮膚剥脱,皮膚乳頭腫,尋麻疹,乾皮症,色素沈着障害	皮膚炎
注射部位	注射部位反応(発赤,疼痛,硬結等)	注射部位血管外漏出	
その他	C-反応性蛋白増加,疲労,倦怠感,発熱,体重減少,注入に伴う反応	無力症,胸痛,悪寒,耳管閉塞,熱感,尿潜血,過敏症,血清アルブミン低下,低体温,不規則月経,寝汗,浮腫,疼痛,サルコイドーシス,耳鳴,腫瘍疼痛,体重増加,ラクナ梗塞,節足動物刺傷アレルギー,外耳の炎症	無月経,不妊症,粘膜の炎症,多臓器不全

注3: 国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した。

注4: 必要に応じて,皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

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,患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

6. 妊婦,産婦,授乳婦等への投与

- (1) 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。また,妊娠する可能性のある女性患者には,本剤の投与期間中及び治療終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。本剤を投与されている男性患者には,投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また,投与後6カ月までは避妊することが望ましい[妊娠動物(マウス及びラット)において,胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。また,動物(マウス及びラット)において受胎能の低下,精巣毒性及び優性致死試験で陽性結果が認められたとの報告がある]。
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け,やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること[使用経験がない]。

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[使用経験がない]。

8. 過量投与

国内外の臨床経験において,報告されている最高単回投与量は280 mg/m²である。

(1) 徴候・症状

280 mg/m²を投与した患者4例中3例で,投与後7及び21日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた。この変化は,QT延長(1例),洞性頻脈(1例),ST及びT波の偏位(2例),左脚前枝ブロック(1例)等であった。

(2) 処置

過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤が体部に付着した場合には,直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い,眼は水で洗浄すること。
- 2) 本剤の溶解に際しては,必ず注射用水を使用し,溶解液の希釈に際しては,必ず生理食塩液を使用すること。

(2) 投与时

- 1) 点滴静注に際し,投与液が血管外に漏れると,投与部位に紅斑,腫脹,疼痛,壊死を起こすことがあるので,投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は,速やかに投与を中止し,適切な処置を行うこと。
- 2) 調製後は,3時間以内に投与を終了すること。

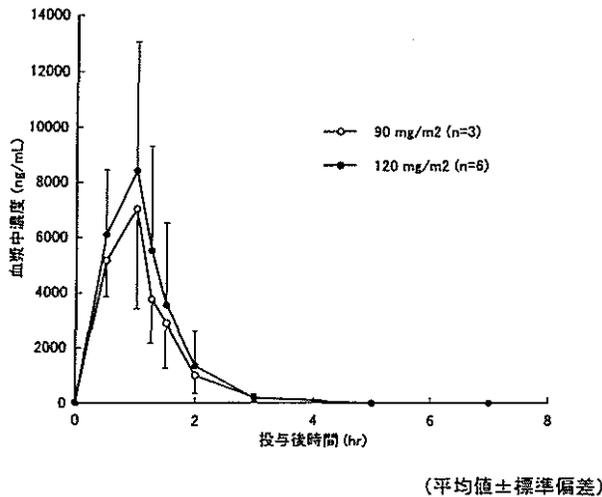
【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

日本人患者に,本剤90又は120 mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[本剤の承認用量は,「用法及び用量」の項参照]。

Dose (mg/m ²)	例数	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·hr/mL)	V _z (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ± 0.09	0.8 ± 0.3	7250 ± 3303	8327 ± 3626	15075 ± 4491	20246 ± 8185
120	6	0.47 ± 0.05	0.9 ± 0.2	8616 ± 4488	10212 ± 5759	17532 ± 10578	25963 ± 15531

(平均値±標準偏差)



低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者にベンダムスチン塩酸塩 90 又は 120 mg/m²/日を 1 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

2. 分布²⁾

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は *in vitro* 試験で約 94~96% であり、 α_2 酸性糖蛋白 (く 6%) よりもアルブミン (80~92%) への結合率が高かった。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソームによる *in vitro* 試験において、本剤は CYP1A2 によって gamma-hydroxybendamustine [M3] 及び N-des-methylbendamustine [M4] に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された³⁾。

日本人患者に本剤 120 mg/m²/日を点滴静注したとき、M3 及び M4 の平均 AUC は、M3 で未変化体の 6.3%、M4 で 1.2% であった¹⁾。本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている⁴⁾。[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

4. 排泄¹⁾

日本人患者に本剤 120 mg/m²/日を点滴静注したとき未変化体、M3 及び M4 の 24 時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の 1.6%、0.2% 及び 0.1% であった [本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

(参考)

ラットに [¹⁴C]ベンダムスチンを静脈内投与後 168 時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中 36.5%、糞中 49.0% であり、イヌにおいては尿中 22.2%、糞中 66.4% であった。

5. 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態⁹⁾

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害 (肝への浸潤・転移が 30%~70%) 又は腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下) がある場合を比較するために、本剤 120 mg/m²/日を 30 分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった (海外データ) [本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

	例数	T _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (min)	AUC _{0-t} (hrng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6 ±7.2	10780 ±7024	28.2 ±15.9	11654 ±10590
肝機能障害 ^{注5)}	12	29.6 ±4.0	9893 ±3335	26.9 ±7.6	8868 ±4260
腎機能障害 ^{注6)}	12	31.3 ±10.0	9749 ±2542	26.4 ±6.4	8013 ±3404

(平均値±標準偏差)

注 5: 総ビリルビン 0.5~2.0 mg/dL の患者

注 6: 透析患者 5 例を含む、クレアチニンクリアランスが 9.05~35.73 mL/min の患者

*【臨床成績】

(1) 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

<国内臨床試験成績 (2007002 試験)⁷⁾>

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で最大 6 サイクルまで投与された臨床成績は以下のとおりであった。

国内臨床試験 (2007002 試験) の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解/例数)	1 年無増悪生存率
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	58 例	89.7% (52/58 例)	65.5% (38/58 例)	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11 例	100% (11/11 例)	72.7% (8/11 例)	90.0%

(2) 未治療の低悪性度 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

<国内臨床試験成績 (2011002 試験)⁸⁾>

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて (4 週間を 1 サイクルとして、本剤 90 mg/m² を Day 1 及び Day 2 にリツキシマブ 375 mg/m² を第 1 サイクルは Day 0、第 2 サイクル以降は Day 1 に点滴静脈内投与し、その後少なくとも 26 日間休薬する) 最大 6 サイクルまで投与した結果、完全寛解率は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 67.8% (40/59 例) 及びマントル細胞リンパ腫 70.0% (7/10 例) であった。

<海外第 3 相臨床試験成績 (NHL 1-2003 試験)⁹⁾>

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用^{注7)}と R-CHOP^{注8)}を比較した。

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間 (PFS) の最終解析時の成績は、R-CHOP 群の 31.3 カ月 (中央値) に対して、本剤群では 61.4 カ月 (中央値) であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP 群に対する本剤群の優越性は検証されていない。

海外第 3 相臨床試験 (NHL 1-2003 試験) の有効性成績の要約

	本剤群 ^{注7)} N=274	R-CHOP群 ^{注8)} N=275
PFS (医師判定) ^{注9)}	61.4 (45.3-NA)	31.3 (25.4-40.7)
中央値 (月) (95%信頼区間)	0.607 (0.43-0.86)	
ハザード比 (99%信頼区間)	p<0.0001	
PFS (独立評価委員会判定) ^{注9)}	N=182 ^{注11)}	N=171 ^{注11)}
中央値 (月) (95%信頼区間)	30.6 (23.6-33.3)	23.3 (16.5-26.0)
ハザード比 (99%信頼区間)	0.735 (0.5-1.08)	
p 値 ^{注10)}	p=0.0420	
全生存期間	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
中央値 (月) (95%信頼区間)	0.846 (0.61-1.17)	
ハザード比 (95%信頼区間)	p=0.3101	

NA: 該当なし

注 7: 4 週間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 90 mg/m² を Day 1 及び 2 に静脈内投与、並びにリツキシマブ 375 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、なお、第 1 サイクルはリツキシマブを Day 0 に投与した。

注 8: 3 週間を 1 サイクルとして、リツキシマブ 375 mg/m²、シクロホスファミド 750 mg/m²、ドキシソルピシン塩酸塩 50 mg/m² 及びビンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m² (最大 2 mg) を Day 1 に静脈内投与、並びにブレドニゾン (国内未承認) 100 mg を Day 1~5 に経口投与、なお、第 1 サイクルはリツキシマブを Day 0 に投与した。

注 9: PFS の評価は第 3 サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。

注 10: 優越性検定での P 値

注 11: 独立評価委員会評価可能対象集団、なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施した。

が、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

(3) 未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
 <国際共同第 3 相臨床試験成績 (GALLIUM 試験)¹⁰⁾>

未治療の CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 1,401 例 (日本人 129 例を含む) を対象とした非盲検無作為化比較試験¹²⁾ の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ (遺伝子組換え) と化学療法¹³⁾ (CHOP¹⁴⁾, CVP¹⁵⁾ 又は本剤¹⁶⁾ との併用¹⁷⁾ (オビヌツズマブ/化学療法群) とリツキシマブと化学療法との併用¹⁸⁾ (対照群) を比較した。

濾胞性リンパ腫患者¹⁹⁾ (1,202 例, 日本人 123 例を含む) において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治療責任医師判定による PFS の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.66 [0.51~0.85], [層別 Log-rank 検定: P=0.0012 (有意水準両側 0.012)], 2016 年 1 月 31 日データカットオフ, 中央値 [95%信頼区間] はオビヌツズマブ/化学療法群では未達 [推定不能], 対照群では未達 [47.1 カ月~推定不能] であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者 686 例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治療責任医師判定による PFS のハザード比 [95%信頼区間] は 0.61 [0.43~0.86] であった。

注 12: 導入療法期 (最大 8 サイクル) と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。

注 13: CHOP, CVP 又は本剤のいずれかとの併用。

注 14: 21 日間を 1 サイクルとして、シクロホスファミド 750 mg/m², ドキソルビシン塩酸塩 50 mg/m² 及びビンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m² (最大 2 mg) を Day 1 に静脈内投与、並びにプレドニゾン/プレドニゾン (国内未承認)/メチルプレドニゾン 80 又は 100 mg を Day 1~5 に経口投与。

注 15: 21 日間を 1 サイクルとして、シクロホスファミド 750 mg/m² 及びビンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m² (最大 2 mg) を Day 1 に静脈内投与、並びにプレドニゾン/プレドニゾン (国内未承認)/メチルプレドニゾン 80 又は 100 mg を Day 1~5 に経口投与。

注 16: 28 日間を 1 サイクルとして、本剤 90 mg/m² を Day 1 及び Day 2 に静脈内投与、並びに第 1 サイクルの Day 1 にプレドニゾン/プレドニゾン (国内未承認)/メチルプレドニゾン 80 又は 100 mg を経口又は静脈内投与。

注 17: CHOP, CVP 又は本剤との併用で、オビヌツズマブ 1 日 1 回 1000 mg を第 1 サイクルは Day 1, 8 及び Day 15, 第 2 サイクル以降は Day 1 に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ 1 日 1 回 1000 mg を 2 カ月間隔で最長 2 年間静脈内投与した。

注 18: CHOP, CVP 又は本剤との併用で、リツキシマブ 1 回 375 mg/m² を各サイクルの Day 1 に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ 1 回 375 mg/m² を 2 カ月間隔で最長 2 年間静脈内投与した。

注 19: オビヌツズマブの承認効果・効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫である。

(4) 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
 <海外第 3 相臨床試験成績 (GADOLIN 試験)¹¹⁾>

リツキシマブ治療抵抗性²⁰⁾ の CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 413 例を対象とした非盲検無作為化比較試験²¹⁾ の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用²²⁾ (本剤/オビヌツズマブ併用群) と本剤単独投与²³⁾ (対照群) を比較した¹⁹⁾。

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 396 例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定による PFS の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.55 [0.40~0.74], [層別 Log-rank 検定: P=0.0001 (有意水準両側 0.015)], 2014 年 9 月 1 日データカットオフ, 中央値 [95%信頼区間] は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達 [22.5 カ月~推定不能], 対照群では 14.9 カ月 [12.8~16.6 カ月] であった。また、濾胞性リンパ腫患者²⁴⁾ 321 例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定による PFS のハザード比 [95%信頼区間] は 0.48 [0.34~0.68] であった。

注 20: リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者 (直近のリツキシマブ療法 (単剤療法か化学療法との併用のいずれか) に対して不応、又は治療終了後 6 カ月以内に病勢の進行が認められた患者) が対象とされた。

注 21: 導入療法期 (最大 6 サイクル) と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。

注 22: 導入療法期では、28 日間を 1 サイクルとし、第 1 サイクルでは Day 1, 8 及び Day 15, 第 2~6 サイクルでは Day 1 にオビヌツズマブ 1 回 1000 mg を静脈内投与、各サイクルの Day 1 及び Day 2 に本剤 1 回 90 mg/m² を静脈内投与し、最大 6 サイクル繰り返した。また、第 1 サイクルの Day 1 にプレドニゾン/プレドニゾン (国内未承認)/メチルプレドニゾン 80 又は 100 mg を経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ 1000 mg を 2 カ月間隔で最長 2 年間静脈内投与した。

注 23: 導入療法期では、28 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 及び Day 2 に本剤 1 回 120 mg/m² を静脈内投与し、最大 6 サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 及び Day 2 に本剤 1 回 120 mg/m² を静脈内投与する」である ([用法及び用量] の項参照)。

(5) 慢性リンパ性白血病

<海外第 3 相臨床試験成績 (O2CLL III 試験)¹²⁾>

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群比較試験の成績概要は以下のとおりであった。各サイル (100 mg/m² を 2 日間投与し、最大 6 サイクルまで繰り返す) とクロラムブシル²⁴⁾ (0.8 mg/kg, 1 回/2 週間経口投与を最大 6 サイクルまで繰り返す) を比較した。

奏効率はクロラムブシル群の 39.2% (49/125 例) に対して、本剤群では 67.6% (94/139 例) であった。無増悪生存期間 (PFS) ではクロラムブシル群の 9.3 カ月 (中央値) に対して、本剤群では 21.7 カ月 (中央値) であった。

海外第 3 相臨床試験 (O2CLL III 試験) の有効性成績の要約

	本剤群 ²⁶⁾ N=139	クロラムブシル群 ²⁷⁾ N=125
最良総合効果		
奏効率 ²⁵⁾	67.6%	39.2%
オッズ比 (95%信頼区間) P 値 ²⁸⁾	0.3005 (0.1799~0.5020) p<0.0001	
PFS		
中央値 (月) (95%信頼区間) P 値 ²⁹⁾	21.7 カ月 (18.7~25.9)	9.3 カ月 (8.6~11.7)
	p<0.0001	

注 24: 国内未承認

注 25: NCI-WG の基準 (OR+PR)

注 26: 4 週間を 1 サイクルとし、本剤 100 mg/m² を Day 1 及び Day 2 に静脈内投与

注 27: 4 週間を 1 サイクルとし、クロラムブシル 0.8 mg/kg を Day 1 及び Day 15 に経口投与

注 28: 優越性検定での P 値

注 29: 層別因子により調整した Log-rank 検定での P 値

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{13),14)}

ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro* 試験において、ヒト低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株 (DOHH-2)、マントル細胞リンパ腫由来細胞株 (Z-138, REC-1)、慢性リンパ性白血病由来細胞株 (HG-3) 及び前リンパ球性白血病由来細胞株 (JVM-3) に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、SCID 及び SCID-Beige マウスの皮下に、それぞれ DOHH-2 及び HG-3 細胞株を異種移植した *in vivo* 試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用により DNA を損傷し¹⁵⁾、p53 依存性^{16),17)} 及び非依存性^{18),19)} のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導¹⁵⁾ といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

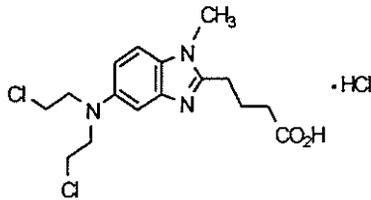
一般名: ベンダムスチン塩酸塩

(Bendamustine Hydrochloride) (JAN)

化学名: 4-[5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1H

-benzimidazol-2-yl]butanoic acid monohydrochloride

構造式:



分子式: $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$

分子量: 394.72

性状: ベンダムステン塩酸塩は、白色～灰白色の結晶性の粉末である。
メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
2. 調製時には、手袋を着用することが望ましい。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

25mg: 1 包装あたり 1 バイアル

100 mg: 1 包装あたり 1 バイアル

*【主要文献】

- | | 文献請求番号 |
|---|----------|
| 1) 社内資料: 薬物動態〔国内第 1 相臨床試験(2006001 試験)〕 | TRA-0100 |
| 2) 社内資料: 薬物動態〔海外非臨床試験(KLG/06 試験)〕 | TRA-0002 |
| 3) 社内資料: 薬物動態〔海外非臨床試験(DM-2008-006 試験)〕 | TRA-0106 |
| 4) Teichert J. et al.: Drug Metab. Dispos., 33, 984 (2005) | TRA-0058 |
| 5) Teichert J. et al.: Drug Metab. Dispos., 37, 292 (2009) | TRA-0075 |
| 6) 社内資料: 薬物動態〔海外臨床試験(98B03 試験)〕 | TRA-0003 |
| 7) Ohmachi K. et al.: Cancer Sci., 101, 2059 (2010) | TRA-0087 |
| 8) Ogura M. et al.: Int. J. Hematol., 105, 470 (2017) | TRA-0843 |
| 9) 社内資料: 海外第 3 相臨床試験(NHL 1-2003 試験) | TRA-0837 |
| 10) Marcus R. et al.: N. Engl. J. Med., 377, 1331 (2017) | TRA-0933 |
| 11) Sehn LH. et al.: Lancet Oncol., 17, 1081 (2016) | TRA-0785 |
| 12) 社内資料: 海外第 3 相臨床試験(02CLL III 試験) | TRA-0793 |
| 13) 社内資料: 薬効薬理〔ベンダムステンのヒト低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用〕 | TRA-0099 |
| 14) 社内資料: 薬効薬理〔ベンダムステンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用〕 | TRA-0794 |
| 15) Strumberg D. et al.: Anticancer Drugs, 7, 415 (1996) | TRA-0012 |
| 16) Leoni LM. et al.: Clin. Cancer Res., 14, 309 (2008) | TRA-0010 |
| 17) Gaul L. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245 (2008) | TRA-0013 |
| 18) Roue G. et al.: Clin. Cancer Res., 14, 6907 (2008) | TRA-0014 |
| 19) Alonso R. et al.: Blood, 114, 1563 (2009) | TRA-0015 |

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhc ホットライン
フリーダイヤル: 0120-419-497

製造販売元

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門 3-2-2

販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川 4-6-10

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	点滴静注用ホスカビル注 24mg/mL
2	一般名	ホスカルネットナトリウム水和物
3	申請者名	クリニジェン株式会社
4	成分・含量	1 バイアル (250mL) 中にホスカルネットナトリウム水和物を 6000mg 含有する注射剤
5	用法・用量	<p>○後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症</p> <p>1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。</p> <p>2. 維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。 維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。</p> <p>○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症</p> <p>1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。初期療法は1～2週間以上行う。</p> <p>2. 維持療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。 維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。</p> <p><u>○造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎</u></p>

		<p><u>通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回点滴静注する。</u></p> <p>なお、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。</p> <p>《投与方法及び希釈調製法》 本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。 また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。</p> <p>《用量の調節》 本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。 (下線部追加)</p>
6	効能・効果	<p>○後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎</p> <p>○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症</p> <p><u>○造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎</u></p> <p>(下線部追加)</p>
7	備考	<p>取扱い区分：1-(4)新効能医薬品</p> <p>添付文書(案)は、別紙として添付</p> <p>本剤は、ヒトヘルペスウイルスに対する抗ウイルス活性を示す有効成分を含有する製剤である。</p> <p>本剤は、毒薬、処方箋医薬品である。</p>

●2019年X月改訂(第11版)
●2016年11月改訂

抗ウイルス化学療法剤

点滴静注用

ホスカビル注 24mg/mL

ホスカルネットナトリウム水和物注射剤

Foscavir Infusion Solution 24mg/mL

日本標準商品分類番号

87625

承認番号	21700AMX00130
薬価収載	2006年6月
販売開始	2016年11月
再審査結果	2010年10月
効能追加	2019年X月
国際誕生	1989年3月

●毒薬、処方箋医薬品：
●注意—医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存
使用期限：ケース等に表示(製造後3年)
注意：「取扱い上の注意」の項参照

【警告】

1. 本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。
2. 本剤は、電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. クレアチンクリアランス値が、0.4mL/分/kg未満の患者〔腎障害を増悪させることがある。〕
3. ペンタミジンイセチオン酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	点滴静注用ホスカビル注 24mg/mL
成分・含量(1mL中)	ホスカルネットナトリウム水和物 24mg(2.4%)
添加物	pH調整剤(適量)

2. 性状

販売名	点滴静注用ホスカビル注 24mg/mL
容器	250mL入りバイアル
剤形	注射剤
色・形状	無色澄明の水溶液
pH	7.2~7.6
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

【効能・効果】

○後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎

○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメ

●造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は、先天性もしくは新生児サイトメガロウイルス感染症を効能効果とはしていない。
2. 本剤は、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
3. 本剤は、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症において、他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に投与すること。
4. 本剤をサイトメガロウイルス非感染者に感染予防の目的で使用しないこと。

【用法・用量】

○後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症

1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2~3週間以上行う。
2. 維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90~120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。
維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症

1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。初期療法は1~2週間以上行う。
2. 維持療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90~120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。
維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

●造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎

通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回点滴静注する。

なお、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。

＜投与法及び希釈調製法＞

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる(12mg/mL)こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

＜用量の調節＞

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. サイトメガロウイルス血症に対して本剤を投与する場合には、臓器特異的感染症状の出現に関し注意深く経過観察を行うこと。なお、感染症状が出現した場合には、速やかにサイトメガロウイルス感染症に対する本剤投与量への変更等、適切な処置を行うこと。
2. 本剤の投与により重度の腎障害を起こすことがあるので、本剤投与中は、血清クレアチニン値を初期療法期には少なくとも隔日に、維持療法期では週に一度は測定し、腎機能に応じて投与量を調節すること(末尾の「参考：腎機能に応じた1回投与量調節ガイド」参照)。なお、本剤投与中にクレアチンクリアランス値が0.4mL/分/kg以下になった場合には休薬し、腎機能が回復するまで投与しないこと。
3. 本剤の腎障害を軽減するため、本剤初回投与前及び毎回の点滴静注時には適切な水分補給を行うこと(通常、本剤初回投与前及びその後本剤を点滴静注する毎にあわせて生理食塩液 0.5~1L/回、最大2.5L/日までを点滴静注する)。
4. 利尿薬を併用する場合にはチアジド系利尿薬を用いる。
5. 本剤は点滴静注によるみ投与すること(局所投与等、他の投与方法では使用しないこと)。

【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) 腎障害のある患者〔腎障害を増悪させることがある。〕
 - (2) 低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常のある患者〔本剤のキレート作用によりカルシウム及びマグネシウムの血清中濃度の低下をさらに増強することができる。また、血清中カリウム濃度をさらに低下させることがある。〕
 - (3) 中枢神経系・心機能に異常のある患者〔本剤による電解質異常により症状を悪化させることがあるので、慎重に観察を行い、血清電解質の補正など適切な処置を行うこと。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 1) 国内で実施された臨床試験の科学的なデータは少ないこと。

- 2) 本剤は後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の根治療法薬ではないことから、症状が進行・再発する可能性があるため、定期的に眼科学的検査を受ける必要があること。
- 3) 腎障害、電解質異常に伴う発作があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、口周囲のヒリヒリ感、四肢のしびれ、知覚異常等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。

- (2) 後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対しては、本剤の投与により重篤な副作用が報告されていること及び本剤ではサイトメガロウイルス網膜炎を完治できないことを念頭におき、患者の精神面も含めて治療の要否を慎重に考えること。
- (3) 本剤は体内の2価陽イオンとキレートを形成し、血清中のカルシウム、マグネシウム濃度の低下を来すとの報告がある。また、血清中カリウム濃度の低下を来すことが報告されているので、本剤投与中は、定期的に血清電解質の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (4) ショック等の重篤な過敏反応の発現を予測するため、十分な問診を行うこと。また、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 泌尿・生殖器に局所刺激性による刺激感、潰瘍があらわれることがあるので、排尿後は洗浄・清拭等により衛生状態に注意すること。

3. 相互作用

(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
ペンタミジンイセチオン酸塩 ペナンバックス	腎障害の増強、低カルシウム血症が起こることがある。なお、海外で本剤とペンタミジンイセチオン酸塩(静注)との併用により、重篤な低カルシウム血症が発現し死亡した症例が報告されている。	相加的に副作用(腎障害、低カルシウム血症)が増強する。

(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
血清カルシウム濃度に影響を及ぼす薬剤 ループ利尿薬等 フロセミド等	低カルシウム血症が起こることがある。	本剤のキレート作用により、低カルシウム血症を呈しやすくなる。
腎毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、アミカシン硫酸塩等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム バンコマイシン塩酸塩 アムホテリシンB シクロスポリン タクロリムス水和物 メトトレキサート シスプラチン 等	腎障害を増強することがある。	相加的に副作用(腎障害)が増強する。

4. 副作用

米国で実施された後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する比較臨床試験総症例188例中152例(80.9%)に何らかの副作用が認められた。主な症状は嘔気(30.9%、58件)、貧血(28.7%、54件)、血清クレアチニン上昇(18.6%、35件)、嘔吐(17.0%、32件)、低マグネシウム血症(14.4%、27件)、低カリウム血症(13.8%、26件)、知覚異常(12.2%、23件)、低カルシウム血症(11.7%、22件)、頭痛(11.2%、21件)、発熱(10.6%、20件)であった。造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及び感染症については、副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

(1) 重大な副作用

次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) ショック 本剤の投与中に、発熱・悪寒、発疹等を初発症状とし、戦慄、顔面蒼白、チアノーゼ、呼吸困難等のショック様症状を発現した症例が報告されている。
- 2) 急性腎不全(1~10%) (「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

- 3) 心不全(1%未満)、心停止(1%未満)、血栓性静脈炎(1~10%)
- 4) 瘰癧発作(1~10%) (「警告」の項参照)、テタニー(1%未満)
- 5) 呼吸抑制(1%未満)
- 6) 麻痺性イレウス(1%未満)
- 7) 失語症(1%未満)、痴呆(1%未満)
- 8) 横紋筋融解症(頻度不明)
- 9) 敗血症(1~10%)

(2) その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
血液	貧血、血中ヘモグロビン減少、顆粒球減少	白血球減少、血小板減少	血栓症	白血球増多
循環器		高血圧、心電図異常、心悸亢進、浮腫、潮紅	徐脈、期外収縮、低血圧	心室性不整脈、QT間隔の延長
呼吸器			呼吸困難、喉頭炎	
過敏症		発疹、そう痒		
皮膚		皮膚潰瘍形成	皮膚障害、多汗	
腎臓	クレアチニンクリアランス低下、血清クレアチニン上昇等の腎機能異常	尿毒症、排尿困難、尿道障害、多尿	蛋白尿、中毒性ネフロパシー、腎尿細管障害、夜間頻尿、抗利尿ホルモン異常	腎臓痛、尿崩症
代謝異常		アシドーシス、ALP上昇	血液量過多、LDH上昇、体重減少、アミラーゼ上昇、CK(CPK)上昇	
電解質異常 ^{注1)}	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症	低リン酸血症、高リン酸血症、低ナトリウム血症	高カルシウム血症	
消化器	悪心・嘔吐	下痢、食欲不振、腹痛、便秘、消化不良、味覚倒錯	腸炎、脾炎、鼓腸放屁、口渇、口内乾燥	
精神神経系 ^{注2)}	知覚異常、頭痛	めまい・眩暈、不随意筋収縮、無力感、錯乱、知覚減退、神経障害、抑うつ、不安、疲労、倦怠感、精神病、神経過敏、興奮、攻撃性、振戦、運動失調	緊張亢進、ジスキネジア、末梢神経障害、反射亢進、昏迷、協調異常、EEG異常、樹眠、健忘	
泌尿・生殖器 ^{注3)}				局所刺激性による生殖器の刺激、陰茎潰瘍、外陰腫潰瘍
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、AG比異常		
筋肉				ミオパシー、筋炎、筋脱力、筋肉痛
注射部位		注射部位の疼痛	注射部位の炎症	
その他	発熱	悪寒、感染症	視覚異常、疼痛、網膜剥離、複視、耳鳴、耳痛	

表中の頻度は米国で実施された後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する比較臨床試験成績に基づく。

注1) 定期的に血清電解質を測定するなど観察を十分に行い、口周囲のヒリヒリ感、四肢のしびれ感、知覚異常等の発現又は電解質異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注2) 特に中枢神経系疾患の既往歴のある患者には注意すること。

注3) 排尿後は洗浄・清拭等により衛生状態に注意すること。

- 高齢者への投与
高齢者では、腎機能が低下している場合が多いので、腎機能に注意し、慎重に投与量を設定すること。
- 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。〕
(2) 授乳婦：本剤を投与中の婦人には授乳を避けさせること。〔授乳中のラット（75mg/kg投与）の乳汁中薬物濃度が母体血中濃度の3倍に達したとの報告がある。〕
- 小児等への投与
(1) 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（使用経験がない）。
(2) 動物実験で、本剤の歯あるいは骨への沈着は、成熟動物より幼若・成長期の動物に多いことが報告されており、ヒトでも同様の作用が予想されるので、小児には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
- 過量投与
概要：本剤の過量投与が、米国における188例の後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎を対象とした臨床試験において10例報告されている。1例は大発作、昏睡を起し、呼吸停止、心停止により死亡した症例で、他の9例はそれぞれ推奨用量の1.14～8倍（平均4倍）の投与を受け、3例に痙攣発作、3例に腎不全、4例に四肢や口周囲知覚異常、5例でカルシウム及びリン酸塩等の電解質異常が発現した。
処置：本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。血液透析あるいは水分補給が考えられるが、有効性についての評価は行われていない。腎障害及び電解質異常に対する対症療法を行うこと。
- 適用上の注意
(1) 投与時：急速静脈内投与しないこと（「用法・用量」の項参照）。
(2) 配合変化：本剤は配合変化を起こすことが知られているので、希釈液には生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。また、同一カテーテルを通じて、他剤や補液を同時に投与しないこと。
(3) 開封後：本剤は保存剤が添加されていないので、開封後は24時間以内に使用すること。
- その他の注意
変異原性試験：CHO細胞を用いた染色体異常試験、マウス培養細胞を用いた形質転換試験及びマウスを用いた小核試験で変異原性が認められた。

【薬物動態】

参考（海外データ）

- 血漿中動態^{1),2)}
サイトメガロウイルス網膜炎の後天性免疫不全症候群患者に本剤を60mg/kg（1時間注入、1日3回、3週間）又は90mg/kg（2時間注入、1日2回、2週間）の用量で反復静脈内注入したときの血漿中ホスカルネット濃度は、注入終了時に約600 μ mol/Lの最高濃度を示し、その後約3時間の半減期で血漿中より消失し、反復投与による蓄積傾向は認められなかった。
- 半減期³⁾
本剤を後天性免疫不全症候群患者（n=6）の静脈内に3日間持続注入後の血漿中ホスカルネット濃度の半減期は、0.45 \pm 0.32時間（ α 相）、3.3 \pm 1.3時間（ β 相）であった。血漿中ホスカルネットの半減期は、腎障害の重症度に比例して長くなり、24時間のクレアチンクリアランス値が44～90mL/分の患者における半減期は2～8時間と報告されている。
- 分布容積^{1),2),3)}
定常状態における平均分布容積は0.3～0.6L/kgの範囲であった。
- 血漿蛋白結合率
*in vitro*試験では、血漿中ホスカルネット濃度1～1000 μ mol/Lで14～17%が血漿蛋白と結合する。
- 脳脊髄液への移行⁴⁾
後天性免疫不全症候群患者に本剤を56～213mg/kgの用量で静脈内注入時の脳脊髄液中のホスカルネット濃度は、ほぼ50～250 μ mol/Lで、この濃度は血漿中濃度の10～70%に相当した。
- クリアランス^{3),5)}
本剤を後天性免疫不全症候群患者に反復静脈内注入したときの血漿クリアランス（2臨床試験）は130 \pm 44（n=12）及び178 \pm 48mL/分（n=10）で、

連続注入したときの血漿クリアランス（2臨床試験）は152 \pm 59（n=12）及び214 \pm 25mL/分（n=5）であった。
腎機能が正常な患者の静脈内に本剤を連続注入したとき、注入終了後12時間以内に投与量の79～92%が未変化体として尿中に排泄され、尿中排泄データより腎からの排泄機構には糸球体濾過と尿管分泌の関与が示唆された。血漿からのホスカルネットのクリアランスは、患者のクレアチンクリアランスに比例していたので、患者の腎機能（クレアチンクリアランス）に応じて、投与量を個別に調整することが必要である（「参考：用量調節ガイド」参照）。

- 薬物暴露と腎機能低下との関連
本剤で初期療法を受けている患者データの解析から、ホスカルネットに対する累積暴露（血漿中ホスカルネット濃度-時間曲線下面積）と投与終了時における腎機能（血清クレアチニン）低下との関連性が示唆されている。
- 薬物動態学的な相互作用^{7),8)}
ジドブジン及びビガンシクロビルとの併用による薬物動態学的相互作用の可能性は少ないことが報告されている。

【臨床成績】

- 臨床効果
(1) 国内症例
後天性免疫不全症候群患者（先天性免疫不全症候群患者1例を含む）におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対し、初期療法期では11眼中8眼（9例）に有効（眼底所見改善度「不変」以上）であり、このうち「著明改善」（網膜炎スコアの減少率76%以上）は6眼であった。また、維持療法期では4眼中4眼（3例）に有効であった。継続観察期に移行した2例で、再燃・再発はみられなかった⁹⁾。
(2) 外国症例
後天性免疫不全症候群患者に発症したサイトメガロウイルス網膜炎に対する有効率は、初期療法期：87%（82/94例）、維持療法期：89%（40/45例）であった。

- 標準的投与量
体重別の標準的投与量は次表のとおりである。

<標準的投与量>

原薬：ホスカルネットナトリウム水和物、製剤：点滴静注用ホスカルネット24mg/mL

体重	初期投与量				維持投与量			
	1回投与量		投与時間	投与間隔	1回投与量		投与時間	
	原薬	製剤			原薬	製剤		
40kg	2,400mg	100mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	3,600～	150～	2時間以上	
	3,600mg	150mL			4,800mg	200mL		
50kg	3,000mg	125mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	4,500～	187.5～	2時間以上	
	4,500mg	187.5mL			6,000mg	250mL		
60kg	3,600mg	150mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	5,400～	225～	2時間以上	
	5,400mg	225mL			7,200mg	300mL		
70kg	4,200mg	175mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	6,300～	262.5～	2時間以上	
	6,300mg	262.5mL			8,400mg	350mL		
80kg	4,800mg	200mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	7,200～	300～	2時間以上	
	7,200mg	300mL			9,600mg	400mL		
90kg	5,400mg	225mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	8,100～	337.5～	2時間以上	
	8,100mg	337.5mL			10,800mg	450mL		
100kg	6,000mg	250mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	9,000～	375～	2時間以上	
	9,000mg	375mL			12,000mg	500mL		

- 安全性参考情報（海外）

(1) 米国で実施された比較臨床試験

- 有害事象として貧血が33%報告されている。通常、輸血により対処が可能で、本剤の投与を中止した症例は1%未満（1/188）であった。また、顆粒球減少が17%報告されているが、投与を中止した症例は1%（2/188）で好中球減少によるものであった。
- 本剤とジドブジンの併用投与において、耐容性は良好であったが、貧血に対する相加効果が認められることがあった。しかし、併用投与による骨髄抑制の増強は認められなかった。

(2) 水分補給による腎障害の軽減

- 多施設共同臨床試験において、本剤初回投与前に0.75L及びその後本剤を点滴静注する毎にあわせて0.5～0.75L/回の生理食塩液を点滴静注したところ、腎障害が軽減できたことが報告されている。
- 本剤投与時に水分補給を行わなかった症例をレトロスペクティブに、1.5～2.5L/日の水分補給を行った症例をプロスペクティブに調査したところ、前者では腎障害（投与前値に比して25%

以上の血清クレアチニン上昇)が66%に発現したのに対し、後者では13%と有意に少なく、十分な水分補給により本剤による腎障害を軽減または予防できることが示唆された。

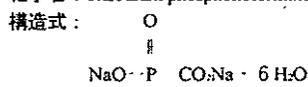
【薬効薬理】

- ** 1. 抗ウイルス作用^{9),10),12)}
ホスカルネットナトリウムは、サイトメガロウイルスの各種分離株の *in vitro*での増殖を300~400 μ mol/Lで完全に抑制した。また、*in vitro*でヒトヘルペスウイルス6に対するIC₅₀は49 \pm 2 μ mol/Lであった。*in vivo*においてホスカルネットナトリウムはサイトメガロウイルス感染マウスの死亡率を減少させた。
- ** 2. 作用機序
ホスカルネットナトリウムは、DNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に直接作用して、DNAポリメラーゼ活性を抑制し¹¹⁾、サイトメガロウイルス及びヒトヘルペスウイルス6の増殖を抑制する。
- ** 3. 耐性¹²⁾
野生型サイトメガロウイルスをホスカルネットナトリウム添加培地で継代培養することにより、ウイルスDNAポリメラーゼ遺伝子の突然変異に基づくホスカルネット耐性サイトメガロウイルス株が分離されている。したがって、ホスカルネットナトリウムに対する臨床応答が認められない場合には、耐性変異株の出現する可能性があるため、臨床分離株のホスカルネットナトリウムに対する感受性試験を行うことが望ましい。
なお、サイトメガロウイルス網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群患者でなされた薬剤耐性の検討において、ホスカルネットナトリウムに対する耐性株は分離されなかったとの報告がある。また、ガンシクロビル耐性サイトメガロウイルス株がホスカルネットナトリウムに対して感受性を示したとの報告もあり、これまでの報告ではホスカルネットナトリウムがヒトで薬剤耐性及び交叉耐性を生じにくいことが示されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホスカルネットナトリウム水和物
(Foscarnet Sodium Hydrate) (JAN)

化学名：Trisodium phosphonoformate hexahydrate



分子式：CNa₃O₃P \cdot 6H₂O

分子量：300.04

性状：ホスカルネットナトリウム水和物は、白色の結晶性の粉末である。
水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 貯法：室温保存
8℃以下では結晶が析出することがあるので、このような場合には微温湯で加温すること。
2. 注意：誤って薬液が皮膚や目に触れた場合は、局所刺激及び灼熱感が生じることがある。このような場合には、流水で洗浄すること。
3. 配合禁忌：本剤の希釈液には生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

【包装】

点滴静注用ホスカビル注24mg/mL (バイアル)

** 【主要文献】

- 1) Taburet, A.M., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 36, 1821, 1992
- 2) Castelli, F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 52, 397, 1997
- 3) Sjövall, J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 44, 65, 1988
- 4) Raffi, F., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 37, 1777, 1993
- 5) Sjövall, J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 33, 1023, 1989
- 6) Aweeka, F.T., et al. : J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol., 20, 350, 1999
- 7) Aweeka, F.T., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 36, 1773, 1992
- 8) Aweeka, F.T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 57, 403, 1995

- 9) 木村 哲 他：化学療法の領域, 18(10), 77, 2002
- 10) Wahren, B., et al. : Intervirology, 14, 7, 1980
- 11) Kern, E.R., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 14, 817, 1978
- 12) Akesson-Johansson A., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 34, 2417, 1990
- 13) Derse, D., et al. : J. Biol. Chem., 257, 10251, 1982
- 14) Drew, W.L., et al. : Abstract Th. B. 306 Presented at the XI International Congress on AIDS, Vancouver, Canada July 7~12, 1996

* 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

クリニジェン株式会社
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3
TEL 0120-192-109

<参考：腎機能に応じた1回投与量調節ガイド>

○後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症 **○造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎

<初期療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 180mg/kg/日	
	点滴時間 1時間以上	
	点滴時間 1時間以上 1日3回(8時間毎) 1回投与量(mg/kg)	点滴時間 2時間以上 1日2回(12時間毎) 1回投与量(mg/kg)
>1.4	60	90
1.4≧ >1	45	70
1≧ >0.8	35	50
	点滴時間 1時間以上 1日2回(12時間毎) 1回投与量(mg/kg)	点滴時間 2時間以上 1日1回(24時間毎) 1回投与量(mg/kg)
0.8≧ >0.6	40	80
0.6≧ >0.5	30	60
0.5≧ ≧0.4	25	50
0.4>	投与しないこと	

<維持療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 90mg/kg/日	通常投与量 120mg/kg/日
	点滴時間 2時間以上	
	1日1回(24時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
>1.4	90	120
1.4≧ >1	70	90
1≧ >0.8	50	65
	2日に1回(48時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
0.8≧ >0.6	80	105
0.6≧ >0.5	60	80
0.5≧ ≧0.4	50	65
0.4>	投与しないこと	

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 180mg/kg/日	
	点滴時間 1時間以上	
	1日3回(8時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
>1.4	60	
1.4≧ >1	45	
1≧ >0.8	35	
0.8≧ >0.6	25	
0.6≧ >0.5	20	
0.5≧ ≧0.4	15	
0.4>	投与しないこと	

本用量調節ガイドを使用するには、クレアチニンクリアランス実測値(mL/分)を体重(kg)で除すか、血清クレアチニン値(mg/100mL)を用いて下記の計算式により、推定クレアチニンクリアランス値を求める。ただし、あくまでも推定値であるので、重症の腎障害症例においては必ずクレアチニンクリアランスを測定すること。

[クレアチニンクリアランス計算式]

$$\text{(男性)} \quad \text{クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)} = \frac{(140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン [mg/100mL]}}$$

$$\text{(女性)} \quad \text{クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times 0.85}{72 \times \text{血清クレアチニン [mg/100mL]}}$$

○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症

<初期療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 120mg/kg/日	
	点滴時間 1時間以上	
	1日2回(12時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
>1.4	60	
1.4≧ >1	45	
1≧ >0.8	35	
0.8≧ >0.6	25	
0.6≧ >0.5	20	
0.5≧ ≧0.4	15	
0.4>	投与しないこと	

<維持療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 90mg/kg/日	通常投与量 120mg/kg/日
	点滴時間 2時間以上	
	1日1回(24時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
>1.4	90	120
1.4≧ >1	70	90
1≧ >0.8	50	65
	2日に1回(48時間毎) 1回投与量(mg/kg)	
0.8≧ >0.6	80	105
0.6≧ >0.5	60	80
0.5≧ ≧0.4	50	65
0.4>	投与しないこと	

CLINIGEN
— KK

・製造販売元

クリニジェン株式会社

東京都中央区日本橋1-16-3

様式 3

(新聞発表用)

1	販 売 名	リウマトレックスカプセル 2mg
2	一 般 名	メトトレキサート
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1カプセル中、メトトレキサート 2.0 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>関節リウマチ <u>局所療法で効果不十分な尋常性乾癬</u> <u>関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u> 通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6 mg とし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16 mg を超えないようにする。</p> <p>関節症状を伴う若年性特発性関節炎 通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4~10 mg/m²とし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>関節リウマチ <u>局所療法で効果不十分な尋常性乾癬</u> <u>関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u> 関節症状を伴う若年性特発性関節炎</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備 考	<p>添付文書(案)は別紙として添付</p> <p>本薬は、ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することにより、細胞内の葉酸の恒常性維持を妨げ、プリン合成やDNAの修復などに障害を与える葉酸代謝拮抗薬である。</p>

抗リウマチ剤
劇薬、処方箋医薬品[Ⓐ]

日本標準商品分類番号
873999

日本薬局方 メトトレキサートカプセル

リウマトレックス[®]カプセル 2mg

RHEUMATREX[®] CAPSULES 2mg

貯法: 室温保存
使用期限: 最終年月を外箱等に記載

承認番号	21100AMZ00247
薬価収載	1999年5月
販売開始	1999年8月
再審査結果	2006年12月
効能追加	2019年●月
国際誕生	1953年12月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

1. 本剤の投与において、感染症、肺障害、血液障害等の重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と適応疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。
2. 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、原則として、呼吸器に精通した医師と連携して使用すること。
3. 本剤の投与に際しては、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたることを十分説明した後、患者が理解したことを確認したうえで投与を開始すること。
4. 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者に十分理解させ、下記の症状が認められた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。
発熱、咳嗽・呼吸困難等の呼吸器症状、口内炎、倦怠感
〔重要な基本的注意〕の(4)、(6)、(7)の項参照
5. 使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
6. 腎機能が低下している場合には副作用が強くあらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されている。〕〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕
4. 慢性肝疾患のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
5. 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。〕
6. 授乳婦〔母乳中への移行が報告されている。〕〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
7. 胸水、腹水等のある患者〔胸水、腹水等に長期間貯留して毒性が増強されることがある。〕
8. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

1カプセル中:

成分	錠剤名 リウマトレックスカプセル 2mg
有効成分	日局 メトトレキサート 2.0mg
添加物	ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、部分アルファ-化デンプン、pH調節剤(カプセル本体) 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄

2. 性状

錠剤名	外形	識別コード	色調等
リウマトレックスカプセル 2mg	 4号カプセル	LL (6)6	黄色 硬カプセル剤

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
関節リウマチ	通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。
局所療法で効果不十分な尋常性乾癬	
関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	
関節症状を伴う若年性特異性関節炎	通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4~10 mg/m ² とし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の場合以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の患者に投与すること。

1. ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
2. 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

【用法・用量に関連する使用上の注意】

関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の場合

1. 4~8週間投与しても十分な効果が得られない場合にはメトトレキサートとして1回 2~4 mgずつ増量する。増量する前には、患者の状態を十分に確認し、増量の可否を慎重に判断すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
2. 投与量を増量すると骨髄抑制、感染症、肝機能障害等の副作用の発現の可能性が増加するので、定期的に臨床検査値を確認する等を含め患者の状態を十分に観察すること。消化器症状、肝機能障害等の副作用の予防には、葉酸の投与が有効であるとの報告がある。

関節症状を伴う若年性特異性関節炎の場合[Ⓘ]

1. 本剤の投与にあたっては、特に副作用の発現に注意し、患者の忍容性及び治療上の効果を基に、個々の患者の状況に応じて、投与量を適切に設定すること。
2. 本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特異性関節炎の10歳代半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること。

【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) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害又はその既往歴のある患者
[症状が再燃又は増悪するおそれがある。]
- (2) 感染症を合併している患者[感染症が増悪するおそれがある。]
- (3) 結核の既往感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線検査上結核治癒所見のある患者）[結核を活性化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照]
- (4) 非ステロイド性抗炎症剤を投与中の患者[メトトレキサートの副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれることがある。]
- (6) アルコール常飲者 [肝障害を増悪させるおそれがある。]
- (7) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は1週間のうちの特定の日に投与するので、患者に対して誤用、過量投与を防止するための十分な服薬指導を行うこと。
- (2) 骨髄抑制、肝機能障害、粘膜・消化管障害等の細胞毒性に起因する副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を以下の方法により投与すること。注射剤を投与する場合は通常、ホリナート（ロイコボリン）として成人1回6~12 mgを6時間間隔で4回筋肉内注射する。錠剤を投与する場合は通常、ホリナートとして成人1回10 mgを6時間間隔で4回経口投与する。

また、尿量、排尿回数をチェックし、排尿が少ないと判断したときは、点滴又は経口により水分を補給し排尿を促すこと。

- (3) 骨髄抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、本剤投与開始前及び投与中、4週間ごとに臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤投与開始前に胸部X線等の検査で肺疾患の有無を確認し、さらに必要に応じて胸部CT検査等を行い、投与の可否を慎重に判断すること。[「慎重投与」の項参照]
間質性肺炎、肺線維症等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、投与開始後は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状発現に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査、血液ガス検査、血中KL-6測定等を行い、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (5) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認

された場合は本剤を投与しないこと。

- (6) 出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害があらわれることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の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、患者に対し、口内炎があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (7) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (8) 関節リウマチの患者に対して、インフリキシマブとの併用療法を行う際には、両剤の添付文書を熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与すること。
- (9) 投与が長期間にわたると肝組織の線維化・硬変があらわれるおそれがある。
- (10) 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は妊娠を避けるよう注意を与えること。男性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも3ヵ月間は配偶者が妊娠を避けるよう注意を与えること。[「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (11) 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。[「小児等への投与」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (12) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。[「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (13) 小児及び高齢者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。[「高齢者への投与」、「小児等への投与」の項参照]
- (14) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。[「その他の注意」の項参照]
- (15) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、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ため、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。
- (16) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC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。
- (17) 副作用の予防対策については、最新の学会ガイドラインも参考にすること。

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
サリチル酸等 の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがある。頻回に臨床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、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等)が増強されることがある。頻回に臨床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、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム(ロイコボリンカルシウム)を投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム		両薬剤の薬酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ペニシリン(ピペラシリンナトリウム等) プロベネシド		併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
シプロフロキサシン		発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。
レフルノミド		併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
プロトンポンプ阻害剤		機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。
ポルフィマーナトリウム	光線過敏症を起こすことがある。	ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。

4. 副作用²⁾

本剤を投与された関節リウマチ患者4,038例中、副作用の報告されたものは810例(20.1%)であった。その主なものは、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALPの上昇等の肝機能障害(7.2%)、口内炎(2.2%)、倦怠感(1.3%)、嘔気(1.1%)、発疹(1.0%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明): ショック、アナフィラキシー(冷感、呼吸困難、血圧低下等)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) 骨髄抑制(0.1~5%未満): 汎血球減少、無顆粒球症(前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある)、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがあるので、4週間ごとに血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症(0.1~5%未満): 呼吸不全にいたるような肺炎(ニューモシテリス肺炎等を含む)、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、带状疱疹等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) 結核(頻度不明): 結核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。
- 5) 劇症肝炎、肝不全(いずれも頻度不明): 劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害(B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む)があらわれることがあるので、4週間ごとに肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。
- 6) 急性腎障害、尿管壊死、重症ネフロパシー(いずれも頻度不明): 急性腎障害、尿管壊死、重症ネフロパシー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、4週間ごとに腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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) 間質性肺炎(0.1~5%未満)、肺線維症(0.1%未満)、胸水(頻度不明): 間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、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。
- 8) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等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。
- 9) 出血性腸炎、壊死性腸炎(いずれも頻度不明): 出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の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。
- 10) 肺炎(0.1%未満): 肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。
- 11) 骨粗鬆症(頻度不明): 骨粗鬆症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、骨塩量減少等の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。
- 12) 脳症(白質脳症を含む)(頻度不明): 脳症(白質脳症を含む)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ¹⁾		発疹、そう痒、発熱	荨麻疹	
血液		好酸球増多	出血	低ガンマグロブリン血症、リンパ節腫脹
肝臓	肝機能障害(ALT(GPT)、AST(GOT)、ALPの上昇等)	LDHの上昇		黄疸、脂肪肝
腎臓		BUN上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿		
消化器		嘔気、腹痛、下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、舌炎	口唇腫脹、消化管潰瘍・出血	メラナ、イレウス
皮膚		脱毛	紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍	光線過敏症 ¹⁾ 、色素沈着、色素脱出、ざ瘡、結節、乾癬病変局所の有痛性びらん
精神神経系		頭痛、めまい	意識障害、眠気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常	項部緊張、背部痛、錯覚
呼吸器		咳嗽、呼吸困難		
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他		倦怠感、動悸、胸部圧迫感、低蛋白血症、血清アルブミン減少、浮腫	膀胱炎、結膜炎、関節痛	耳下腺炎、悪寒

注1: 投与を中止すること。

注2: 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすいこと、また、免疫機能低下の影響を受けやすいため、重篤な感染症があらわれやすいことから、腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

090177e1904d0db0\Final\Final On: 04-Feb-2019 07:20 (GMT)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。
 [催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）で催奇形作用が報告されている。] [「禁忌」、「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。 [「禁忌」、「重要な基本的注意」の項参照]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリメトプリム（スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤）を併用した場合、2水素葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase : DHFR）を用いたメトトレキサートの濃度の測定で見かけ上高値を呈することがあるので注意すること。

9. 過量投与

徴候・症状：
 外国で週間総用量が20 mgを超えると重篤な副作用、特に骨髄抑制の発生率等が有意に上昇するという報告がある。過量投与時に報告された主な症状は血液障害及び消化管障害であった。また、重篤な副作用を発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されている。
 処置：
 過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与するとともに、本剤の排泄を促進するために水分補給と尿のアルカリ化を行うこと。本剤とホリナートカルシウムの投与間隔が長いほど、ホリナートカルシウムの効果が低下することがある。

10. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時
 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 服用時
 食道に停留し、崩壊すると食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用は避けさせること。

11. その他の注意

- (1) 本剤の投与中に発現したリンパ増殖性疾患の中には、本剤投与中止により消退したとの報告もある。
- (2) 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

関節リウマチ患者17名にメトトレキサートを1週間あたり6 mg（1回2 mg、12時間間隔で3回投与）経口投与し、これを12週間繰り返して投与した時の第1週目及び最終週の初回2 mg投与時の最高血清中濃度（ C_{max} ）は、投与1～2時間（ T_{max} ）後に得られ、その平均値は0.215 μM 及び0.252 μM であった。また、その時の血清中濃度半減期（ $T_{1/2}$ ）はそれぞれ2.4時間及び2.3時間であった。第1週目及び最終週の第3回目投与時の C_{max} は、投与1～2時間（ T_{max} ）後に得られ、その平均値は0.223 μM 及び0.357 μM であった。また、その時の $T_{1/2}$ はそれぞれ3.2時間及び2.2時間であった。第1週目と最終週の投与後の血清中濃度を比較した結果から、メトトレキサートの蓄積性はほとんどないと考えられた。

2. 赤血球中濃度³⁾（参考）

長期にわたりメトトレキサートを平均12.4 mg/1回/週（7.5又は15 mg/1回/週）内服している関節リウマチ患者の赤血球中のメトトレキサート濃度は血清中濃度の低下にもかかわらず、経口投与9日後まで0.05～0.34 μM の範囲でほぼ一定値を示した。

3. 排泄⁴⁾（参考）

手術不能癌患者2例に³H-メトトレキサートを0.1 mg/kg経口投与した時のメトトレキサートの主排泄経路は尿中であり、累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率はそれぞれ69.5%、8%であった。また、分娩1ヵ月後の絨毛性腫瘍患者1例にメトトレキサート22.5

mg/日を経口投与した時の乳汁中メトトレキサート濃度は、投与10時間後に最高濃度 $5.0 \times 10^{-6}\text{M}$ を示した。最高血清中濃度は投与6時間後に $1.8 \times 10^{-6}\text{M}$ を示し、メトトレキサートの乳汁中濃度は相当する血清中濃度の約1/12以下であった。メトトレキサート投与後12時間までの乳汁中へのメトトレキサートの分泌量は0.32 μg と微量であるが乳汁中への移行が認められた。

【臨床成績】

国内延べ46施設で実施された150例の関節リウマチ患者に対する臨床試験成績は、最終全般改善度の改善率（著明改善と中等度改善）が6 mg/週投与群で60.4%（32/53）であった。

【薬効薬理】

1. 効力を裏付ける薬理試験

ラット慢性関節炎モデルに対する薬効⁶⁻⁹⁾
 メトトレキサートはコラーゲン関節炎に対して、反復投与試験の0.05及び0.1 mg/kg/日の用量及び0.6～1.2 mg/kg/週の週3分割投与で後肢腫脹抑制、体重増加抑制の改善、骨破壊抑制などの効果を示した。
 また、アジュバント関節炎の一種である溶連菌細胞壁誘発関節炎の慢性期後肢腫脹及び骨破壊を0.125 mg/kg/日の反復投与試験で抑制した。アジュバント関節炎の非処置足の炎症に対しても0.15～0.6 mg/kg/週あるいは0.375 mg/kg/3週の間欠経口投与で抑制した。

2. 作用機序¹⁰⁻¹⁸⁾

メトトレキサートは*in vitro*でヒト単核細胞の免疫グロブリン産生、マウス脾細胞の抗ヒツジ赤血球抗体産生を抑制した。また、マウス脾細胞のDNA合成活性の抑制によりリンパ球増殖抑制作用を有すると考えられた。
 メトトレキサートは血管内皮細胞及び滑膜線維芽細胞の増殖を*in vitro*で抑制することから、血管新生や滑膜増生を抑制すると考えられた。
 メトトレキサートは炎症部位への好中球の遊走を*in vivo*で抑制した。この好中球遊走抑制作用には、メトトレキサートの作用によって線維芽細胞や血管内皮細胞から遊離したアデノシンの好中球に対する細胞接着阻害作用や、強力な好中球遊走活性を有し、リゾゾーム酵素の遊離作用も知られているロイコトリエン B_4 の産生抑制が関与する可能性が考えられる。サイトカインへの作用として、メトトレキサートはラットのアジュバント関節炎モデルで亢進したマクロファージのインターロイキン-1（ IL-1 ）産生を経口投与で抑制した。
 一方、メトトレキサートは滑膜組織や軟骨組織の破壊に関与するコラゲナーゼ産生を*in vitro*（ヒト滑膜線維芽細胞）で抑制し、メトトレキサート治療の関節リウマチ患者では滑膜組織中コラゲナーゼmRNA発現が抑制された。

3. 一側腎摘出ラットの亜急性毒性試験

一側腎臓を摘出した（腎摘）ラットで偽手術ラットを比較対照にメトトレキサートの0.06、0.2、0.6 mg/kg/日の28日間反復経口投与毒性試験を実施した。
 死亡・瀕死動物数は腎摘ラットで高く、一般状態の異常は腎摘ラットで先行して発現した。無毒性量は腎摘ラットでは、0.06 mg/kg/日を下回る量、偽手術ラットでは0.06 mg/kg/日であった。

4. 非ステロイド性抗炎症剤との併用毒性

メトトレキサートとジクロフェナクナトリウムの併用毒性を雌ラットを用い、メトトレキサート0.2、0.4、0.6 mg/kg/日及びジクロフェナクナトリウム4 mg/kg/日で28日間同時反復経口投与により検討した。
 死亡・瀕死動物数は併用群がメトトレキサート単独群より高かった。一般状態の異常や病理組織学的検査等の異常所見の出現頻度及び程度は併用群がメトトレキサート単独群より増加あるいは重篤化する傾向が認められた。

5. 肺毒性の検討

メトトレキサートによる肺毒性をラットを用い、気管支肺胞洗浄法及び肺の病理組織学的検索により検討した。
 メトトレキサート投与により、瀕死動物の半数に肺に感染を示す細菌塊の集簇が認められたが、感染巣が認められない個体においても肺胞壁肥厚・出血等の病変が認められた。感染は常在菌による日和見感染であった。肺腔内に渗出物が貯留した個体では軽

090177e1904d0db0\Final\Final On: 04-Feb-2019 07:20 (GMT)

度の炎症細胞浸潤が認められたが、著しいリンパ球や好酸球の浸潤は認められなかった。

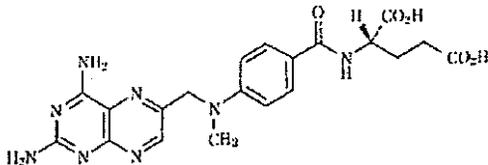
また、無菌ラットでも同様に軽度の肺胞壁肥厚、肺水腫・出血、肺胞マクロファージ増加がみられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メトトレキサート (Methotrexate)

化学名：N-{4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)(methyl)amino]benzoyl}-L-glutamic acid

構造式：



分子式：C₂₀H₂₂N₄O₅

分子量：454.44

性状：本品は黄褐色の結晶性の粉末である。本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、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。本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。本品は光によって徐々に変化する

【包装】

リウマトレックスカプセル2mg：30カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1)厚生労働省 小児薬物療法検討会議報告書：メトトレキサート若年性特発性関節炎 [L70010001661]
- 2)社内資料：副作用発現状況一覧表 (再審査終了時) [L70010001741]
- 3)Kremer, J. M. et al.: Arthritis Rheum 29(7) : 832, 1986 [L70010001683]
- 4)Henderson, E. S. et al.: Cancer Res 25(7) : 1018, 1965 [L70010001688]
- 5)Johns D. G et al.: Am J Obstet Gynecol 112(7) : 978, 1972 [L70010001682]
- 6)四方 義幸ほか：応用薬理 52(6) : 425, 1996 [L70010001671]
- 7)四方 義幸ほか：応用薬理 52(6) : 437, 1996 [L70010001673]
- 8)Ridge, S. C. et al. : J Rheumatol 13(5) : 895, 1986 [L70010001672]
- 9)Welles, W. L. et al. : J Rheumatol 12(5) : 904, 1985 [L70010001674]
- 10)O'Meara, A. M. L. et al. : J Immunopharm 7(2) : 235, 1985 [L70010001662]
- 11)Rosenthal, G J. et al. : Int Immunopharmacol 9(7) : 793, 1987 [L70010001663]
- 12)Hirata, S. et al. : Arthritis Rheum 32(9) : 1065, 1989 [L70010001664]
- 13)佐京 かつふみほか：応用薬理 52(6) : 451, 1996 [L70010001665]
- 14)佐京 かつふみほか：応用薬理 52(6) : 443, 1996 [L70010001666]
- 15)Cronstein, B. N. et al. : Proc Natl Acad Sci USA 88(6) : 2441, 1991 [L70010001667]
- 16)Sperling, R. I et al. : Arthritis Rheum 35(4) : 376, 1992 [L70010001668]
- 17)Hu, S. K. et al. : J Rheumatol 15(2) : 206, 1988 [L70010001669]
- 18)Firestein, G S. et al. : Arthritis Rheum 37(2) : 193, 1994 [L70010001670]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7