

平成23年1月20日
厚生労働省共用第8会議室
午後1時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部会
議 事 次 第

[審 議 事 項]

議題1 医薬品ハラヴェン静注1mg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、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2 crizotinib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

[報 告 事 項]

議題1 医薬品リウマトレックスカプセル2mg、メトトレキサート錠2mg「タナベ」、メトトレキサートカプセル2mg「マイラン」、トレキサメットカプセル2mg、メトトレキサートカプセル2mg「トーワ」、メトレート錠2mg及びメトトレキサートカプセル2mg「サワイ」の製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品モーラステープ20mg及び同テープL40mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医薬品ハイカムチン注射用1.1mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医薬品ゼローダ錠300の製造販売承認事項一部変更承認について

議題5 医薬品ジェムザール注射用200mg及び同注射用1gの製造販売承認事項一部変更承認について

議題6 医薬品注射用エンドキサン100mg、注射用エンドキサン500mg及びエンドキサン錠50mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題7 医療用医薬品の再審査結果について

[そ の 他]

平成 23 年 1 月 20 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 ハラヴェン静注 1mg (エーザイ(株))	製 販	承 認	エリブリンメシル酸 塩	手術不能又は再発乳癌を効能・ 効果とする新有効成分含有医薬 品 【優先審査】	8年	原体: 毒薬 (予定) 製剤: 毒薬 (予定)
<報告品目>						
2 リウマトレックスカプセル2 mg (ファイザー(株))	製 販	一 変	メトトレキサート	関節リウマチを効能・効果とす る新効能・新用量医薬品	—	原体: 劇薬 (済) 製剤: 劇薬 (済)
メトトレキサート錠2 mg「タナベ」 (田辺三菱製薬(株))	製 販	一 変				
メトトレキサートカプセル2 mg「マイラン」 (マイラン製薬(株))	製 販	一 変				
トレキサメットカプセル2 mg (シオノケミカル(株))	製 販	一 変				
メトトレキサートカプセル2 mg「トーワ」 (東和薬品(株))	製 販	一 変				
メトレート錠2 mg (参天製薬(株))	製 販	一 変				
メトトレキサートカプセル2 mg「サワイ」 (沢井製薬(株))	製 販	一 変				
3 モーラステープ20mg 同 テープL40mg (久光製薬(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	ケトプロフェン	筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛の 効能・効果を追加とする新効能 医薬品	—	原体: 劇薬 (済) 製剤: 非該当 (済)

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審 査 期 間	毒・劇薬等
4 ハイカムチン注射用1.1mg (日本化薬株)	製 販	一 変	ノギテカン塩酸塩	がん化学療法後に増悪した卵巣癌の効能・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 (済) 製剤：劇薬 (済)
5 ゼローダ錠300 (中外製薬株)	製 販	一 変	カペシタビン	治癒切除不能な進行・再発の胃癌の効能・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】	残余 期間 (平 成23 年4月 15日 まで)	原体：劇薬 (済) 製剤：劇薬 (済)
6 ジェムザール注射用200mg 同 注射用1g (日本イーライリリー(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	ゲムシタビン塩酸塩	がん化学療法後に増悪した卵巣癌の効能・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 (済) 製剤：劇薬 (済)
7 注射用エンドキサン100mg 注射用エンドキサン500mg エンドキサン錠50mg (塩野義製薬(株))	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	シクロホスファミド	腫瘍性疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解、悪性腫瘍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、治療抵抗性のリウマチ性疾患を効能・効果とし、小児薬物療法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 (済) 製剤：劇薬 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	クリゾチニブ	<p>ALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌</p> <p>※、2009年の非小細胞肺癌の新規罹患患者数は88,821人と報告されており、そのうちの薬物治療対象患者数は51,466人、さらにALK融合遺伝子の発現頻度が2～13%と報告されていることを踏まえると、日本でのALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者数は1,029～6,691と想定され、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満である。</p> <p>現在の標準治療では、1次治療のプラチナダブレットで30～40%、2次治療のドセタキセルあるいはペメトレキセドで10%程度の奏効率であるが、本剤は国際共同第I相試験において前治療のレジメン数にかかわらず50%を超える高い奏効率を示している。本剤については、国際共同第III相試験が進行中である。</p>	ファイザー株式会社

平成23年1月20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	再審査期間	承認年月日
1	キューバル50エアゾール	大日本住友製薬(株)	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	気管支喘息(小児の用法・用量について)	4年	平成17年1月19日
	キューバル100エアゾール					
2	クラリス錠200	大正製薬(株)	クラリスロマイシン	後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症	10年	平成10年9月30日
	クラリス錠50小児用					
	クラリスドライシロップ10%小児用					
	クラリシッド錠200mg	アボット ジャパン(株)				
	クラリシッド錠50mg小児用					
クラリシッド・ドライシロップ10%小児用						
3	クエストラン粉末44.4%	サノフィ・アベンティス(株)	コレステラミン	レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去	4年	平成15年4月16日

アセトアミノフェン製剤の取扱いについて

1. 経緯

- アセトアミノフェン製剤[※]に係る「変形性関節症」の効能追加並びに最大用量の変更等に係る承認事項一部変更申請等（別紙参照）については、平成22年11月に開催された薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会に報告し、承認に向けての準備を進めていたところ。

※ 対象品目及び製造販売業者

①カロナール細粒 20%、②同細粒 50%、③同錠 200、④同錠 300、⑤同錠 500、⑥同原末、⑦コカールドライシロップ 40%、⑧同錠 200 mg、⑨カルジール細粒 20%、⑩同錠 200、⑪アニルメ細粒 20%、⑫同錠 200 mg、⑬同錠 300 mg、⑭ピリナジン末、⑮ナパ

①～⑥昭和薬品化工(株)、⑦⑧(株)三和化学研究所、⑨⑩大洋薬品工業(株)、⑪～⑭長生堂製薬(株)、⑮マイラン製薬(株)

(注) カロナール錠500については、本申請にあわせての剤型追加

- 米国においては、これまでもアセトアミノフェンによる肝障害に関する副作用の報告がなされていたことから、平成23年1月14日（現地13日）、米国FDAは、処方薬であるアセトアミノフェン製剤に対する安全対策を実施することを発表した。

2. 今般のFDAの安全対策のポイント

- 全ての処方薬に関して、1規格（1錠、1カプセル等）あたりのアセトアミノフェンの配合上限を325mgまでに制限する
- 添付文書に重篤な肝障害に関する警告記載（Boxed Warning）を行う。また、肝障害とアナフィラキシーについても記載（Warning）を行う。

※ 米国における警告記載の内容：

「アセトアミノフェンと関連した肝障害が発現しており、肝移植や死亡に至った事例もある。肝障害のほとんどは4000mg/日を超える用量と関連しており、また、他のアセトアミノフェン含有製品との併用の場合にしばしば起きている。」

3. 本申請に対する対応

- 添付文書における警告欄及び重要な基本的注意欄の記載内容と、承認条件を次のとおり変更する。

	改定案	部会時の案
警告	(1) 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること	(1) 本剤の過量投与又は長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、1日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること
重要な基本的注意	(8) 重篤な肝障害が発現するおそれがある <u>ので注意すること</u> 。1日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること	(8) 重篤な肝障害が発現するおそれがある <u>ことから</u> 、1日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること
承認条件	本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた高用量で長期投与を行う医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること	本剤の高用量での長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること

- カロナール錠 500 の承認の可否に関しては、引き続き検討を行う。

(報道発表用)

1	販売名	① リウマトレックスカプセル 2mg ② メトトレキサート錠 2mg 「タナベ」 ③ メトトレキサートカプセル 2mg 「マイラン」 ④ トレキサメットカプセル 2mg ⑤ メトレート錠 2mg ⑥ メトトレキサートカプセル 2mg 「サワイ」 ⑦ メトトレキサートカプセル 2mg 「トーワ」
2	一般名	メトトレキサート
3	申請者名	① ファイザー株式会社 (旧ワイス株式会社) ② 田辺三菱製薬株式会社 ③ マイラン製薬株式会社 ④ シオノケミカル株式会社 ⑤ 参天製薬株式会社 ⑥ 沢井製薬株式会社 ⑦ 東和薬品株式会社
4	成分・分量	①③④⑥⑦：1カプセル中，メトトレキサート 2 mg 含有 ②⑤：1錠中，メトトレキサート 2 mg 含有
5	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 6 mg とし， <u>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。</u> 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， <u>1 週間単位の投与量として 16 mg を超えないようにする。</u> 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 4～10mg/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。 (下線部は今回変更)
6	効能・効果	関節リウマチ(過去の治療において， 非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。) 関節症状を伴う若年性特発性関節炎 (取消し線部は今回削除)
7	備考	本剤は葉酸代謝拮抗作用を持つ抗リウマチ剤である。 別紙：添付文書 (案)

**2010年6月改訂(第12版、製造販売元変更に伴う改訂)
*2010年2月改訂

日本標準商品分類番号
873999

抗リウマチ剤

劇薬 処方せん医薬品^{注1)}

貯法: 室温保存
使用期限: 表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

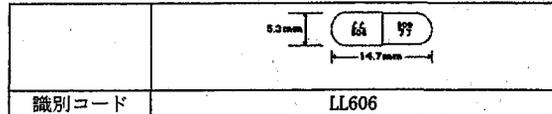
リウマトレックス®カプセル 2mg

REUMATOREX® CAPUSLES 2mg
メトトレキサートカプセル

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	2008年9月

【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リウマチ治療の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)、(5)、(6)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、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。
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。



【効能・効果及び用法・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。
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4~10mg/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。

【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。]

【組成・性状】

販売名	リウマトレックスカプセル 2mg
成分・含量 (1カプセル中)	メトトレキサート 2mg
添加物	トモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、水酸化ナトリウム、塩酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン
色・剤形	黄色の硬カプセル剤
外形・大きさ	

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

関節リウマチの場合

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2~4mg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(1)、(3)、(4)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発性関節炎の場合¹⁾

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、若年性特発性関節炎の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)

注1) 処方せん医薬品: 注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (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) 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。]
- (4) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれることがある。]
- (5) アルコール常飲者 [肝障害を増悪させるおそれがある。]
- (6) 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（ロイコポリンカルシウム）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（ロイコポリン）として成人1回6～12mg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10mg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、排尿が少なく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線等の検査で肺炎患の有無を確認し、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) 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。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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。
- (9) 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ヶ月経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ヶ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]
- (10) 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]
- (11) 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]
- (12) 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]

- (13) 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]
- (14) 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。
- * (15) 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。B型又は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。
- (16) 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ロイコポ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。
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ロイコポ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	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ロイコポリンカルシウムを投与すること。	両薬剤の葉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）	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ロイコポリンカルシウムを投与すること。	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。
プロベネシド		
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。
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

総症例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）、AL-P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²⁾]

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状** (いずれも頻度不明)
ショック、アナフィラキシー様症状 (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 (ニューモシスティス肺炎等を含む)、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、帯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、患者の状態を十分に観察し、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) **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。
 - 5) **急性腎不全、尿管壊死、重症ネフロパシー** (いずれも頻度不明)
急性腎不全、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。
 - 6) **間質性肺炎** (0.1~5%未満)、**肺線維症** (0.1%未満)
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、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。
 - 7) **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、痒痒感、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。
 - 8) **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。
 - 9) **脾炎** (0.1%未満)
脾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。
 - 10) **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。
 - *11) **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。

	副作用の頻度			
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注2)}		発疹、痒痒、発熱	蕁麻疹	

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	メレナ、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 ^{注3)} 、色素沈着、色素脱出、瘡瘍、結節
精神神経系		頭痛、めまい	意識障害、眼気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常	項部緊張、背部痛
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

注2) 投与を中止すること。

注3) 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。

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20mg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

食道に停滞し、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6mg（1回2mg、12時間間隔で3回投与）経口投与し、これを12週間繰り返し投与した時の第1週目及び最終週の初回2mg投与時の最高血清中濃度（Cmax）は、投与1～2時間（Tmax）後に得られ、その平均値は0.215 μ M及び0.252 μ Mであった。また、その時の血清中濃度半減期（T1/2）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Cmaxは、投与1～2時間（Tmax）後に得られ、その平均値は0.223 μ M及び0.357 μ Mであった。また、その時のT1/2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12.4mg/1回/週（7.5又は15mg/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 μ Mの範囲でほぼ一定値を示した。

3. 排泄（参考）

手術不能癌患者2例に³H-メトトレキサートを0.1mg/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。⁴⁾ また、分娩1カ月後の絨毛性腫瘍患者1例にメトトレキサート22.5mg/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 5.0×10^{-7} Mを示した。最高血清中濃度は投与6時間後に 1.8×10^{-7} 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 μ gと微量であるが乳汁中への移行が認められた。⁵⁾

【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6mg/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
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0.1mg/kg/日の用量及び0.6～1.2mg/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。^{6, 7)} 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0.125mg/kg/日の反復投与試験で抑制した。⁸⁾ アジュバント関節炎の非処置足の炎症に対しても0.15～0.6mg/kg/週あるいは0.375mg/kg/3週の間欠経口投与で抑制した。⁹⁾

2. 作用機序

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。^{10, 11)}

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。¹¹⁾ 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。^{12, 13)}

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。¹⁴⁾ 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、リゾチーム酵素の遊離作用も知られているロイコトリエンB₄の産生抑制が関与する可能性が考えられる。^{15, 16)}

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。¹⁷⁾

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。^{18, 19)}

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、0.6mg/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、0.06mg/kg/日を下回る量、偽手術ラットでは0.06mg/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、0.6mg/kg/日及びジクロフェナクナトリウム4mg/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。

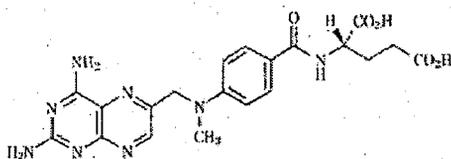
メトトレキサート投与により、瀕死動物の半数に肺に感染を示す細菌塊の集積が認められたが、感染巣が認められない個体においても肺胞壁肥厚・出血等の病変が認められた。感染は常在菌による日和見感染であった。肺胞腔内に滲出物が貯留した個体では軽度の炎症細胞浸潤が認められたが、著しいリンパ球や好酸球の浸潤は認められなかった。

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

構造式：



分子式：C₂₀H₂₂N₈O₃

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。

【承認条件】

本剤の高用量の投与により重篤な骨髄抑制等の発現頻度が増加するおそれがあることから、適切かつ十分な調査を実施し、規制当局に報告すること。

【包装】

(PTP) 60カプセル (6カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】**

(主要文献)

- 1) 小児薬物療法検討会議報告書：メトレキサート若年性特発性関節炎
- 2) 社内資料(副作用集計)
- 3) Kremer, J. M., et al.: Arthritis Rheum., 29(7): 832(1986)
- 4) Henderson, E. S., et al.: Cancer Res., 25(7): 1018(1965)
- 5) Johns, D. G., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 112(7): 978(1972)
- 6) 四方義幸, 他: 応用薬理, 52(6): 425(1996)
- 7) 四方義幸, 他: 応用薬理, 52(6): 437(1996)
- 8) Ridge, S. C., et al.: J. Rheumatol., 13(5): 895(1986)
- 9) Welles, W. L., et al.: J. Rheumatol., 12(5): 904(1985)
- 10) O'Meara, A. M. W., et al.: J. Immunopharmacol., 7(2): 235(1985)
- 11) Rosenthal, G. J., et al.: Int. J. Immunopharmac., 9(7): 793(1987)
- 12) Hirata, S., et al.: Arthritis Rheum., 32(9): 1065(1989)
- 13) 佐京かつふみ, 他: 応用薬理, 52(6): 451(1996)
- 14) 佐京かつふみ, 他: 応用薬理, 52(6): 443(1996)
- 15) Cronstein, B. N., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 2441(1991)
- 16) Sperling, R. I., et al.: Arthritis Rheum., 35(4): 376(1992)
- 17) Hu, S-K., et al.: J. Rheumatol., 15(2): 206(1988)
- 18) Firestein, G. S., et al.: Arthritis Rheum., 37(2): 193(1994)

** (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。

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

販売 武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販 売 名	モーラステープ 20mg モーラステープL40mg
2	一 般 名	ケトプロフェン
3	申 請 者 名	久光製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	モーラステープ 20mg : 膏体 1g (7cm×10cm) 中ケトプロフェン 20mg 含有 モーラステープL40mg : 膏体 2g (10cm×14cm) 中ケトプロフェン 40mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	1日1回患部に貼付する。
6	効 能 ・ 効 果	○ <u>下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎</u> 腰痛症 (筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫)、 変形性関節症、肩関節周囲炎、 <u>腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆</u> <u>炎 (テニス肘等)、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛</u> ○ <u>関節リウマチにおける関節局所の鎮痛</u> (下線部は今回追加・変更)
7	備 考	本剤は、非ステロイド性抗炎症薬ケトプロフェンを含有する貼付剤であり、今回「筋肉痛」、「外傷後の腫脹・疼痛」に関する効能追加について申請した。

**2011年〇月改訂(第〇版)
2010年10月改訂(第13版)

- ◆貯法：室温保存(遮光した気密容器)
- ◆使用期限：薬袋・外箱に記載(18カ月)

日本標準商品分類番号	872649
承認番号	22000AMX00683000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1995年12月
効能追加	2011年〇月

経皮鎮痛消炎剤

**

モーラステープ®20mg MOHRUS TAPE®20mg

ケトプロフェン2%

【禁忌】(次の患者には使用しないこと)

- (1) 本剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者(「重要な基本的注意」の項(1)参照)
- (2) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[喘息発作を誘発するおそれがある。]
- (3) チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート並びにオキシベンゾン及びオクトクリレンを含有する製品(サンスクリーン、香水等)に対して過敏症の既往歴のある患者[これらの成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤に対しても過敏症を示すおそれがある。1)]
- (4) 光線過敏症の既往歴のある患者[光線過敏症を誘発するおそれがある。]

【効能・効果】

**〇下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎

腰痛症(筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、
腰椎捻挫)、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘
炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎(テニス肘等)、筋肉痛、
外傷後の腫脹・疼痛

〇関節リウマチにおける関節局所の鎮痛

**【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の使用により重篤な接触皮膚炎、光線過敏症が発現することがあり、中には重度の全身性発疹に進展する例が報告されているので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。

【組成・性状】

1. 組成

膏体 1g中に日局ケトプロフェン20mgを含有する。
添加物として、メントール、水素添加ロジングリセリンエステル、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。

2. 製剤の性状

本品は膏体を淡褐色～褐色の基布に塗布し、膏体面をライナーで被覆した貼付剤である。本品からライナーを除き、直ちに観察するとき、膏体面は淡褐色～褐色半透明で特異な芳香がある。

製剤の大きさ 7cm×10cm

膏体質量 1g

識別コード HP313T

【用法・用量】

1日1回患部に貼付する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)

- (1) 気管支喘息のある患者[アスピリン喘息患者が潜在しているおそれがある。](「重大な副作用」の項(2)参照)
- (2) 妊娠後期の女性(「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) 本剤又は本剤の成分により過敏症(紅斑、発疹・発赤、腫脹、刺激感、癢痒等を含む)を発現したことのある患者には使用しないこと。
- (2) 接触皮膚炎又は光線過敏症を発現することがあり、中には重度の全身性発疹に至った症例も報告され

ているので、使用前に患者に対し次の指導を十分に行うこと。(「重大な副作用」の項3)4)参照)

- 1) 紫外線曝露の有無にかかわらず、接触皮膚炎を発現することがあるので、発疹・発赤、痒痒感、刺激感等の皮膚症状が認められた場合には、直ちに使用を中止し、患部を遮光し、受診すること。なお、使用後数日を経過して発現する場合があるので、同様に注意すること。
- 2) 光線過敏症を発現することがあるので、使用中は天候にかかわらず、戸外の活動を避けるとともに、日常の外出時も、本剤貼付部を衣服、サポーター等で遮光すること。なお、白い生地や薄手の服は紫外線を透過させるおそれがあるので、紫外線を透過させにくい色物の衣服などを着用すること。また、使用後数日から数カ月を経過して発現することもあるので、使用後も当分の間、同様に注意すること。異常が認められた場合には直ちに本剤の使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。
- (3) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。

** (4) 腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に本剤を使用する場合は、以下の点に注意すること。

- 1) 本剤による治療は対症療法であるので、症状に応じて薬物療法以外の療法も考慮すること。また、投与が長期にわたる場合には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。
- (5) 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛に本剤を使用する場合は、以下の点に注意すること。
 - 1) 関節リウマチに対する本剤による治療は対症療法であるので、抗リウマチ薬等による適切な治療が行われ、なお関節に痛みの残る患者のみに使用すること。
 - 2) 関節痛の状態を観察しながら使用し、長期にわたり漫然と連用しないこと。また、必要最小限の枚数にとどめること。

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
メトトレキサート ²⁾	ケトプロフェン経口剤とメトトレキサートの併用によりメトトレキサートの作用が増強されることがある。	ケトプロフェンとメトトレキサートを併用した場合、メトトレキサートの腎排泄が阻害されることが報告されている。

4. 副作用

**○腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛

総症例 1,156 例中副作用が報告されたのは 57 例 (4.93%) であり、発現した副作用は、発疹 11 件、発赤 9 件、痒痒感 18 件、刺激感 5 件等の接触皮膚炎 54 件 (4.67%)、貼付部の膨疹、動悸、顔面及び手の浮腫各 1 件 (0.09%) などであった。(承認時)

○関節リウマチ

総症例 525 例中副作用が報告されたのは 45 例 (8.57%) であり、発現した副作用は、接触性皮膚炎 17 件、適用部位痒痒感 12 件、適用部位紅斑 6 件、適用部位発疹 6 件、適用部位皮膚炎 3 件等であった。(効能追加承認時)

ほかに医師などの自発的報告により、ショック、アナフィラキシー様症状、喘息発作の誘発(アスピリン喘息)、光線過敏症の発現が報告されている。

(1) 重大な副作用

1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)

ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等)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使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 喘息発作の誘発(アスピリン喘息)(0.1%未満)

喘息発作を誘発することがあるので、乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合は使用を中止すること。気管支喘息患者の中には約 10% のアスピリン喘息患者が潜在していると考えられているので留意すること。なお、本剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。([禁忌]の項(2)参照)

3) 接触皮膚炎 (5%未満、重篤例は頻度不明)

本剤貼付部に発現した癢痒感、刺激感、紅斑、発疹・発赤等が悪化し、腫脹、浮腫、水疱・びらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日を経過してから発現することもある。

4) 光線過敏症 (頻度不明)

本剤の貼付部を紫外線に曝露することにより、強い癢痒を伴う紅斑、発疹、刺激感、腫脹、浮腫、水疱・びらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日から数カ月を経過してから発現することもある。

(2) その他の副作用

頻度 分類	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注)}	皮膚剥脱	局所の発疹、発赤、腫脹、癢痒感、刺激感、水疱・びらん、色素沈着等	皮下出血
過敏症 ^{注)}	蕁麻疹、眼瞼浮腫、顔面浮腫		

注) このような症状があらわれた場合は直ちに使用を中止すること。

5. 高齢者への投与

類薬 (0.3%ケトプロフェン貼付剤) の市販後調査の結果、高齢者で副作用 (接触皮膚炎) の発現率が有意に高かったため、高齢者に使用する場合は、貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していないので、これらの患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。
- (2) 本剤を妊娠後期の女性に使用したところ、胎児動脈収縮が起きたとの報告がある。
- (3) 外国で、ケトプロフェンを妊娠後期に投与 (経口、注射、経直腸) したところ、胎児循環持続症 (PFC)、胎児腎不全が起きたとの報告がある。^{3~4)}

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 (使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

使用部位: 使用部位の皮膚刺激をまねくことがあるので、下記の部位には使用しないこと。

- (1) 損傷皮膚及び粘膜
- (2) 湿疹又は発疹の部位

【薬物動態】^{5~7)}

1. 健康成人男子の背部に24時間単回貼付したとき、推定された薬物速度論的パラメータは次のとおりであった。被験者数はいずれも6名である。

貼付枚数	Cmax (Mean±S.E.) ng/mL	Tmax (Mean±S.E.) hr	AUC ₀₋₂₄ (Mean±S.E.) ng·hr/mL
1枚	135.85±18.02	12.67±1.61	2447.83±198.67
8枚	919.04±60.36	13.33±2.23	18209.98±962.52

ケトプロフェンの血清中濃度は最高に達した後、徐々に低下し、本剤除去後は速やかに減少した。本剤8枚を貼付したとき、剥離後のT_{1/2}は4.52±0.65 (S.E.) hrで、除去48時間後には検出限界以下になった。また、除去後12時間までに尿中総排泄量の98.32%が排泄され、96時間までの総排泄量は46.95mgで投与量の29.3%であった。なお、吸収されたケトプロフェンは血中ではほとんどが未変化体で存在し、主に尿中からグルクロン酸抱合体及び未変化体として排泄されることが知られている。

2. 健康成人男子6名に1枚を1日23時間、28日間反復貼付したとき、Cmaxは3日目以降ほぼ一定となり、122.02~156.34ng/mLであった。尿中排泄量も同様の挙動を示し、1日当たり6.75~8.05mgが尿中に排泄された。本剤除去後、血清中濃度は速やかに減少し、24時間後には検出限界以下となった。

(参考) 動物における薬物動態⁸⁾

本剤をモルモットに単回貼付したとき、正常皮膚では約8時間で最高血中濃度に達し、24時間までに投与量の約20%が吸収されたのに対し、角質層を剥離した損傷皮膚では30分で約20%が吸収され1時間で最高血中濃度に達し、24時間までに約90%が吸収された。

****【臨床成績】**

腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛⁹⁾
国内延べ 231 施設で総計 1,206 例について実施された二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名	使用量 (1日量)	改善率 % (症例数/症例数)	
		中等度改善以上	軽度改善以上
腰痛症	2枚×1回	63.0% (155/246)	89.8% (221/246)
変形性関節症	1枚×1回	68.0% (155/228)	93.4% (213/228)
肩関節周囲炎		61.1% (116/190)	86.3% (164/190)
腱・腱鞘炎		69.4% (25/36)	83.3% (30/36)
腱周囲炎		75.0% (9/12)	100.0% (12/12)
上腕骨上顆炎		72.1% (31/43)	88.4% (38/43)
筋肉痛	1~2枚 ×1回	90.7% (136/150)	97.3% (146/150)
外傷後の腫脹・疼痛 ^{注)}		83.3% (35/42)	97.6% (41/42)

注) 外傷後の腫脹・疼痛に対する臨床試験は投与期間を1週間と設定し実施した。
それ以外の疾患に対する臨床試験は投与期間を2週間と設定し実施した(長期投与試験を除く)。

関節リウマチ¹⁰⁾

国内 80 施設で 676 例の関節リウマチ患者を対象に本剤を1日1回、1回1枚を2週間貼付したときの手関節における疼痛軽減効果をプラセボ対照ランダム化二重盲検試験により検討した結果、患者による疼痛 VAS^{注)} 値変化率(平均値±標準偏差)はプラセボ(338例) 25.453±31.191%、本剤(338例) 31.198±30.256%であり、両群間に有意差が認められた(対応のないt検定: p=0.0153)。なお、手関節での優越性は検証されたが、他の関節における優越性は確認されていない。

注) 100mm のスケールを用い痛みを評価する視覚アナログスケール(Visual Analogue Scale) の略。

【薬効薬理】^{11~14)}

- 本剤は、慢性炎症モデルであるラットの cotton pellet 肉芽腫及び adjuvant 関節炎、疼痛モデルであるラットの yeast 炎症足疼痛、kaolin-carrageenin 炎症足疼痛及び硝酸銀関節炎疼痛のいずれに対しても、有意な抑制作用を示した。
- 深部の炎症・疼痛モデルであるウサギの尿酸関節炎疼痛及びモルモットの carrageenin 皮下浮腫に対して有意な抑制作用を示し、その作用は持続的であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ケトプロフェン (Ketoprofen)
化学名：(2RS)-2-(3-Benzoylphenyl) propanoic acid
構造式：



分子式：C₁₆H₁₄O₃

分子量：254.28

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。本品は光によって微黄色になる。

融点：94~97℃

【包装】

- 70枚 [7枚/1袋×10袋]
- 350枚 [7枚/1袋×50袋]
- 700枚 [7枚/1袋×100袋]

【主要文献】

- 1) G.Veyrac, et al. : *Thérapie* 57,55-64,2002
- 2) Thyss A, et al. : *Lancet* 8475,256-258,1986
- 3) Llanas B, et al. : *Arch Pédiatr* 3,248-253,1996
- 4) Gouyon JB, et al. : *Arch Fr Pediatr* 48,347-348, 1991
- 5) 笹井陽一郎 他：久光製薬社内資料(ケトプロフェン含有テープ剤の単回経皮適用試験)
- 6) 笹井陽一郎 他：久光製薬社内資料(大量単回適用試験に関する資料)
- 7) 笹井陽一郎 他：久光製薬社内資料(連続適用試験に関する資料)
- 8) 矢野忠則 他：医薬品研究 24(7),727-741,1993
- 9) 久光製薬集計資料(臨床試験に関する資料)
- 10) 久光製薬集計資料(関節リウマチの臨床試験に関する資料)
- 11) 谷口恭章 他：医薬品研究 24(8),819-830,1993
- 12) 谷口恭章 他：医薬品研究 24(8),831-841,1993
- 13) 溝口威伸 他：久光製薬社内資料(モーラステープとモーラス間における効力および組織内濃度比較試験)
- 14) 溝口威伸 他：久光製薬社内資料(モーラステープ

とモース間における効力持続性および組織内濃度比較試験)

【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。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6221 東京都千代田区丸の内 1-11-1

TEL. (03)5293-1707 フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町 408

**2011年〇月改訂 (第〇版)
2010年10月改訂 (第12版)

- ◆貯法：室温保存 (遮光した気密容器)
- ◆使用期限：葉袋・外箱に記載 (18カ月)

経皮鎮痛消炎剤

日本標準商品分類番号	872649
承認番号	22000AMX00615000
薬価収載	2008年6月
販売開始	2002年10月
効能追加	2011年〇月

**

モーラステープL[®]40mg MOHRUS TAPE L[®]40mg

ケトプロフェン2%

【禁忌】 (次の患者には使用しないこと)

- (1) 本剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 (「重要な基本的注意」の項(1)参照)
- (2) アスピリン喘息 (非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発) 又はその既往歴のある患者 [喘息発作を誘発するおそれがある。]
- (3) チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート並びにオキシベンゾン及びオクトクリレンを含有する製品 (サンスクリーン、香水等) に対して過敏症の既往歴のある患者 [これらの成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤に対しても過敏症を示すおそれがある。]
- (4) 光線過敏症の既往歴のある患者 [光線過敏症を誘発するおそれがある。]

【効能・効果】

**〇下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎

腰痛症 (筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫)、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎 (テニス肘等)、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛

〇関節リウマチにおける関節局所の鎮痛

**【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の使用により重篤な接触皮膚炎、光線過敏症が発現することがあり、中には重度の全身性発疹に進展する例が報告されているので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。

【組成・性状】

1. 組成

膏体 2g 中に日局ケトプロフェン 40mg を含有する。
添加物として、l-メントール、水素添加ロジングリセリンエステル、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。

2. 製剤の性状

本品は膏体を淡褐色～褐色の基布に塗布し、膏体面をライナーで被覆した貼付剤である。本品からライナーを除き、直ちに観察するとき、膏体面は淡褐色～褐色半透明で特異な芳香がある。

製剤の大きさ 10cm×14cm

膏体質量 2g

識別コード HP314T

【用法・用量】

1日1回患部に貼付する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に使用すること)

- (1) 気管支喘息のある患者 [アスピリン喘息患者が潜在しているおそれがある。] (「重大な副作用」の項 2) 参照)
- (2) 妊娠後期の女性 (「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) 本剤又は本剤の成分により過敏症 (紅斑、発疹・発赤、腫脹、刺激感、痒痒等を含む) を発現したことがある患者には使用しないこと。
- (2) 接触皮膚炎又は光線過敏症を発現することがあり、中には重度の全身性発疹に至った症例も報告され

ているので、使用前に患者に対し次の指導を十分に
行うこと。(「重大な副作用」の項3)4参照)

- 1) 紫外線曝露の有無にかかわらず、接触皮膚炎を
発現することがあるので、発疹・発赤、痒痒感、刺
激感等の皮膚症状が認められた場合には、直ちに
使用を中止し、患部を遮光し、受診すること。な
お、使用後数日を経過して発現する場合があるの
で、同様に注意すること。
- 2) 光線過敏症を発現することがあるので、使用中は
天候にかかわらず、戸外の活動を避けるとともに、
日常の外出時も、本剤貼付部を衣服、サポーター
等で遮光すること。なお、白い生地や薄手の服は
紫外線を透過させるおそれがあるので、紫外線を
透過させにくい色物の衣服などを着用すること。
また、使用後数日から数カ月を経過して発現する
こともあるので、使用後も当分の間、同様に注意
すること。異常が認められた場合には直ちに本剤
の使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行
うこと。
- (3) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感
染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌
剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に
投与すること。

** (4) 腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、
腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・
疼痛に本剤を使用する場合は、以下の点に注意す
ること。

- 1) 本剤による治療は対症療法であるので、症状に応
じて薬物療法以外の療法も考慮すること。また、
投与が長期にわたる場合には患者の状態を十分
に観察し、副作用の発現に留意すること。
- (5) 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛に本剤を使
用する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 関節リウマチに対する本剤による治療は対症療
法であるので、抗リウマチ薬等による適切な治療
が行われ、なお関節に痛みが残る患者のみに使用
すること。
- 2) 関節痛の状態を観察しながら使用し、長期にわた
り漫然と連用しないこと。また、必要最小限の枚
数にとどめること。

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
メトトレ キサート ²⁾	ケトプロフェン経口剤 とメトトレキサートの 併用によりメトトレキ サートの作用が増強さ れることがある。	ケトプロフェンとメトト レキサートを併用した場 合、メトトレキサートの 腎排泄が阻害されること が報告されている。

4. 副作用

**○腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、
腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼
痛

総症例 1,156 例中副作用が報告されたのは 57 例
(4.93%) であり、発現した副作用は、発疹 11 件、
発赤 9 件、痒痒感 18 件、刺激感 5 件等の接触皮膚炎
54 件 (4.67%)、貼付部の膨疹、動悸、顔面及び手の
浮腫各 1 件 (0.09%) などであった。(モーラステー
プ承認時)

○関節リウマチ

総症例 525 例中副作用が報告されたのは 45 例
(8.57%) であり、発現した副作用は、接触性皮膚炎
17 件、適用部位痒痒感 12 件、適用部位紅斑 6 件、適
用部位発疹 6 件、適用部位皮膚炎 3 件などであった。(モ
ーラステープ 20mg 効能追加承認時)

ほかに医師などの自発的報告により、ショック、アナ
フィラキシー様症状、喘息発作の誘発(アスピリン喘
息)、光線過敏症の発現が報告されている。

(1) 重大な副作用

1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状
(0.1%未満)

ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸
困難、顔面浮腫等)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使用
を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 喘息発作の誘発(アスピリン喘息)(0.1%未満)

喘息発作を誘発することがあるので、乾性ラ音、喘
鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合は使用
を中止すること。気管支喘息患者の中には約 10%
のアスピリン喘息患者が潜在していると考えられ
ているので留意すること。なお、本剤による喘息発
作の誘発は、貼付後数時間で発現している。【禁忌】

の項(2)参照)

3) 接触皮膚炎 (5%未満、重篤例は頻度不明)

本剤貼付部に発現した痒痒感、刺激感、紅斑、発疹・発赤等が悪化し、腫脹、浮腫、水疱・びらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日を経過してから発現することもある。

4) 光線過敏症 (頻度不明)

本剤の貼付部を紫外線に曝露することにより、強い痒痒を伴う紅斑、発疹、刺激感、腫脹、浮腫、水疱・びらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日から数カ月を経過してから発現することもある。

(2) その他の副作用

頻度 分類	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注)}	皮膚剥脱	局所の発疹、発赤、腫脹、痒痒感、刺激感、水疱・びらん、色素沈着等	皮下出血
過敏症 ^{注)}	蕁麻疹、眼瞼浮腫、顔面浮腫		

注) このような症状があらわれた場合は直ちに使用を中止すること。

5. 高齢者への投与

類薬 (0.3%ケトプロフェン貼付剤) の市販後調査の結果、高齢者で副作用 (接触皮膚炎) の発現率が有意に高かったため、高齢者に使用する場合は、貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していないので、これらの患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。
- (2) 本剤を妊娠後期の女性に使用したところ、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。
- (3) 外国で、ケトプロフェンを妊娠後期に投与 (経口、注射、経直腸) したところ、胎児循環持続症 (PFC)、

胎児腎不全が起きたとの報告がある。^{3~4)}

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 (使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

使用部位: 使用部位の皮膚刺激をまねくことがあるので、下記の部位には使用しないこと。

- (1) 損傷皮膚及び粘膜
- (2) 湿疹又は発疹の部位

【薬物動態】^{5~7)}

- 1. 健康成人男子の背部に24時間単回貼付 (1枚中ケトプロフェン20mg含有) したとき、推定された薬物速度論的パラメータは次のとおりであった。被験者数はいずれも6名である。

貼付枚数	Cmax (Mean±S.E.) ng/mL	Tmax (Mean±S.E.) hr	AUC _{0-∞} (Mean±S.E.) ng·hr/mL
1枚	135.85±18.02	12.67±1.61	2447.83±198.67
8枚	919.04±60.36	13.33±2.23	18209.98±962.52

ケトプロフェンの血清中濃度は最高に達した後、徐々に低下し、除去後は速やかに減少した。ケトプロフェン20mg含有テープ剤8枚を貼付したとき、剥離後のT_{1/2}は4.52±0.65 (S.E.) hrで、除去48時間後には検出限界以下になった。また、除去後12時間までに尿中総排泄量の98.32%が排泄され、96時間までの総排泄量は46.95mgで投与量の29.3%であった。なお、吸収されたケトプロフェンは血中ではほとんどが未変化体で存在し、主に尿中からグルクロン酸抱合体及び未変化体として排泄されることが知られている。

- 2. 健康成人男子6名に1枚 (ケトプロフェン20mg含有) を1日23時間、28日間反復貼付したとき、Cmaxは3日目以降ほぼ一定となり、122.02~156.34ng/mLであった。尿中排泄量も同様の挙動を示し、1日当たり6.75~8.05mgが尿中に排泄された。除去後、血清中濃度は速やかに減少し、24時間後には検出限界以下となった。

(参考) 動物における薬物動態⁸⁾

ケトプロフェン20mg含有テープ剤をモルモットに単回貼付したとき、正常皮膚では約8時間で最高血中濃度に達し、24時間までに投与量の約20%が吸収されたのに対し、角質層を剥離した損傷皮膚では30分で約

20%が吸収され1時間で最高血中濃度に達し、24時間までに約90%が吸収された。

****【臨床成績】**

腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛⁹⁾
国内延べ231施設で総計1,206例について実施された1枚中ケトプロフェン20mg含有テープ剤の二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名	使用量 (1日量)	改善率 % (症例数/症例数)	
		中等度改善以上	軽度改善以上
腰痛症	2枚×1回	63.0% (155/246)	89.8% (221/246)
変形性関節症	1枚×1回	68.0% (155/228)	93.4% (213/228)
肩関節周囲炎		61.1% (116/190)	86.3% (164/190)
腱・腱鞘炎		69.4% (25/36)	83.3% (30/36)
腱周囲炎		75.0% (9/12)	100.0% (12/12)
上腕骨上顆炎		72.1% (31/43)	88.4% (38/43)
筋肉痛		90.7% (136/150)	97.3% (146/150)
外傷後の腫脹・疼痛 ^{注)}	1~2枚 ×1回	83.3% (35/42)	97.6% (41/42)

注) 外傷後の腫脹・疼痛に対する臨床試験は投与期間を1週間と設定し実施した。
それ以外の疾患に対する臨床試験は投与期間を2週間と設定し実施した(長期投与試験を除く)。

関節リウマチ¹⁰⁾

国内80施設で676例の関節リウマチ患者を対象にケトプロフェン20mg含有テープ剤を1日1回、1回1枚を2週間貼付したときの手関節における疼痛軽減効果をプラセボ対照ランダム化二重盲検試験により検討した結果、患者による疼痛VAS^{注)}値変化率(平均値±標準偏差)はプラセボ(338例)25.453±31.191%、ケトプロフェン20mg含有テープ剤(338例)31.198±30.256%であり、両群間に有意差が認められた(対応のないt検定:p=0.0153)。なお、手関節での優越性は検証されたが、他の関節における優越性は確認されていない。

注) 100mmのスケールを用い痛みを評価する視覚アナログスケール(Visual Analogue Scale)の略。

【薬効薬理】^{11~14)}

- 慢性炎症モデルであるラットのcotton pellet肉芽腫及びadjuvant関節炎、疼痛モデルであるラットのyeast炎症足疼痛、kaolin-carrageenin炎症足疼痛及び硝酸銀関節炎疼痛のいずれに対しても、有意な抑制作用を示した。
- 深部の炎症・疼痛モデルであるウサギの尿酸関節炎疼

痛及びモルモットのcarrageenin皮下浮腫に対して有意な抑制作用を示し、その作用は持続的であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ケトプロフェン (Ketoprofen)
化学名：(2RS)-2-(3-Benzoylphenyl) propanoic acid
構造式：



分子式：C₁₆H₁₄O₃
分子量：254.28
性状：本品は白色の結晶性の粉末である。本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。本品は光によって微黄色になる。
融点：94~97℃

【包装】

- 70枚 [7枚/1袋×10袋]
- 280枚 [7枚/1袋×40袋]
- 560枚 [7枚/1袋×80袋]

【主要文献】

- 1) G.Veyrac, et al. : *Thérapie* 57,55-64,2002
- 2) Thyss A, et al. : *Lancet* 8475,256-258,1986
- 3) Llanas B, et al. : *Arch Pédiatr* 3,248-253,1996
- 4) Gouyon JB, et al. : *Arch Fr Pediatr* 48,347-348, 1991
- 5) 笹井陽一郎 他：久光製薬社内資料(ケトプロフェン含有テープ剤の単回経皮適用試験)
- 6) 笹井陽一郎 他：久光製薬社内資料(大量単回適用試験に関する資料)
- 7) 笹井陽一郎 他：久光製薬社内資料(連続適用試験に関する資料)
- 8) 矢野忠則 他：医薬品研究 24(7),727-741,1993
- 9) 久光製薬集計資料(臨床試験に関する資料)
- 10) 久光製薬集計資料(関節リウマチの臨床試験に関する資料)
- 11) 谷口恭章 他：医薬品研究 24(8),819-830,1993
- 12) 谷口恭章 他：医薬品研究 24(8),831-841,1993
- 13) 溝口威伸 他：久光製薬社内資料(モーラステープ)

とモーラス間における効力および組織内濃度比較
試験)

- 14) 溝口威伸 他：久光製薬社内資料（モーラステープ
とモーラス間における効力持続性および組織内濃
度比較試験)

【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。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6221 東京都千代田区丸の内 1-11-1

TEL. (03)5293-1707 フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町 408

様式7

(新聞発表用)

1	販 売 名	ハイカムチン注射用 1.1mg
2	一 般 名	ノギテカン塩酸塩
3	申 請 者 名	日本化薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1バイアル中にノギテカン塩酸塩 1.2mg (ノギテカンとして1.1mg) を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. <u>小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。</u> これを1コースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜増減する。</p> <p>2. <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5 mg/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。</u> これを1コースとして、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. <u>本剤投与時、100mLの生理食塩液に混和し、30分かけて点滴静注する。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>小細胞肺癌、<u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
7	備 考	本剤は、植物抽出由来(喜樹)の半合成カンプトテシン誘導体であり、今回、本剤のがん化学療法後に増悪した卵巣癌に関する効能・効果及び用法・用量の追加について申請した。

※※2011年2月改訂6
 ※2010年2月改訂5

日本標準商品分類番号
87424

※(規制区分)
 劇薬、処方せん医薬品*
 (貯法)
 遮光、室温保存
 (使用期限)
 3年(バイアル及び外箱に表示)
 (取扱い上の注意)
 「取扱い上の注意」の項参照

抗悪性腫瘍剤
ハイカムチン[®]注射用1.1mg
HYCANTIN[®] for injection 1.1mg
 ノギテカン塩酸塩製剤

承認番号	21900AMX00902
薬価収載	2007年6月
販売開始	2003年3月
国際誕生	1996年5月
効能追加	2011年2月

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

※※【警告】

本剤は骨髄抑制性が強いいため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及び癌化学療法に十分な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し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。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。

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
 - (2) 重篤な感染症を合併している患者
 - (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
 - (4) 授乳中の患者
 - (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
 [重度の血液毒性所見が発現し、重症感染症を併発するおそれがある。]
- (2) 重篤な感染症を合併している患者
 [感染症が増悪することがある。]
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
 [[6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]
- (4) 授乳中の患者
 [[6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

ハイカムチン注射用1.1mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	ノギテカン塩酸塩 (ノギテカンとして)	1.2mg 1.1mg
添加物・含有量	D-マンニトール	13.2mg
	酒石酸 pH調整剤	5.5mg

2. 製剤の性状

ハイカムチン注射用1.1mgは、ごくうすい黄色～うすい黄緑色の凍結乾燥製剤である。

※※【効能・効果】

小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

※※(効能・効果に関する使用上の注意)

がん化学療法後に増悪した卵巣癌において、本剤を投与する場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

※※【用法・用量】

1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休業する。
 これを1コースとして、投与を繰り返す。
 なお、患者の状態により適宜増減する。
2. がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休業する。
 これを1コースとして、投与を繰り返す。
 なお、患者の状態により適宜減量する。
3. 本剤投与時、100mLの生理食塩液に混和し、30分かけて点滴静注する。

※※(用法・用量に関連する使用上の注意)

(1) 小細胞肺癌

本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜増減すること。〔臨床成績〕の項参照
 <増減量の目安>

増減量の段階	投与量
1段階増量	1.2mg/m ² /日
初回投与量	1.0mg/m ² /日
1段階減量	0.8mg/m ² /日

なお、1.2mg/m²/日を超える用量で検討された本邦での小細胞肺癌の成績はない。

(2) がん化学療法後に増悪した卵巣癌

本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。

<減量の目安>

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg/m ² /日
1段階減量	1.25mg/m ² /日
2段階減量	1.0mg/m ² /日

- (3) 腎障害(クレアチニンクリアランス20～39mL/分)のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるため、初回投与量は通常用量の半量とする。なお、クレアチニンクリアランスが20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。〔薬物動態〕の項参照

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者
[重度の血液毒性所見が発現し、感染症等を併発するおそれがある。]
- (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（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。]
- (3) 間質性肺炎、放射線肺炎、肺線維症の既往歴又は合併症のある患者
[間質性肺炎等が増悪することがある。]
- (4) 全身衰弱が著しい患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5) 高齢者
[「5. 高齢者への投与」の項参照]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制による重篤な副作用（感染症、出血傾向）が起こるおそれがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、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、抗菌剤・G-CSF製剤・血液製剤投与等の適切な処置を行うこと。なお、各コースの投与開始にあたっては、骨髄機能が保持又は回復したことを確認のうえ投与すること。また、骨髄抑制が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。（「臨床成績」の項参照）
- (2) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状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、適切な処置を行うこと。
- (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。
- (4) 易疲労感が発現した場合には、自動車の運転又は機械の操作に注意させること。
- (5) 卵巣癌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：ノギテカン塩酸塩（卵巣癌）」等）を熟読すること。

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 シスプラチン等 放射線照射	併用により骨髄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適切な措置を行うこと。	併用により殺細胞作用が増強される。 シスプラチンを前投与することにより本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。
腎陰イオン輸送系阻害剤 プロベネシド等	臨床での検討成績はなく、排泄への影響の程度については不明である。	動物実験（マウス）において、本剤の腎排泄に陰イオン輸送系による尿細管分泌機構の関与が示唆されたので、併用により本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。

4. 副作用

※※＜概要＞

本邦の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、6例（悪液質及び敗血症、肺炎及び癌進行、消化管出血に伴う全身状態悪化、急性腎不全、間質性肺炎の悪化による気胸、肺炎の悪化及び気道閉塞）に認められた。

各種固形癌に対する前期第Ⅱ相試験（019試験）及び小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）において投与された全207症例中に認められた主な副作用は悪心・嘔吐（57.5%）、食欲不振（57.0%）、脱毛（28.5%）、発熱（24.2%）、易疲労感（21.7%）等であった。

臨床検査値異常としては、白血球数減少（99.0%）、好中球数減少（97.9%）、赤血球数減少（91.3%）、ヘモグロビン減少（90.8%）、血小板数減少（84.5%）等の血液毒性所見が主に認められ、白血球数2,000/mm³未満、好中球数1,000/mm³未満、ヘモグロビン値8.0g/dL未満、血小板数5万/mm³未満の発現率はそれぞれ67.6%、84.5%、51.2%、42.5%であった。〔承認時〕

卵巣癌を対象として、初回投与量1.5mg/m²で投与された第Ⅰ相試験（101試験）6例及び第Ⅱ相試験（231試験）18例、計24例中に認められた主な副作用は悪心（70.8%）、食欲減退（66.7%）、疲労（62.5%）、脱毛症（54.2%）、口内炎（29.2%）、下痢（26.1%）であった。

臨床検査値異常としては、白血球数減少（100%）、好中球数減少（95.8%）、ヘモグロビン減少（100%）、血小板数減少（95.8%）、赤血球数減少（100%）等の血液毒性所見が主に認められ、白血球数2,000/mm³未満、好中球数1,000/mm³未満、ヘモグロビン値8.0g/dL未満、血小板数5万/mm³未満の発現率はそれぞれ75.0%、91.7%、25.0%、33.3%であった。〔効能追加時〕

※※(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制：汎血球減少、白血球数減少、好中球数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少等の重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、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、抗菌剤・G-CSF製剤・血液製剤投与等適切な処置を行うこと。
- 2) 消化管出血：消化管出血（下血も含む：1.3%）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。なお、血小板数減少を伴った消化管出血による死亡例が報告されている。
- 3) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肺塞栓症、深部静脈血栓症：肺塞栓症、深部静脈血栓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。

※※(2) 重大な副作用（類薬）

類薬（イリノテカン塩酸塩）において、高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞があらわれることが報告されているので、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。

※※(3) その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明 ^{#1}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢	腹痛、便秘	呼気臭、口内乾燥、鼓腸、歯肉出血、イレウス、舌変色、舌障害、直腸しより
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	総ビリルビン上昇、Al-P上昇、肝機能障害	

	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明#1
腎 臓		BUN上昇、 尿糖、尿蛋 白、尿沈渣	尿ウロビリ ノーゲン、 血尿	アルブミン 尿、出血性 膀胱炎、排 尿異常、腎 機能障害、 膿尿
皮 膚	脱毛			多汗症、爪 の障害
過 敏 症				発疹等の過 敏症状
全身症状	発熱、易疲 労感	体重減少、 状態悪化、 頭痛		無力症、悪 寒、インフ ルエンザ様 疾患、注射 部位疼痛、 倦怠感、浮 腫、疼痛、 口渇
精 神 神 経 系				耳鳴、回転 性めまい、 痙攣、感覚 鈍麻、錯感 覚、不全麻 痺、傾眠、 失神、異常 な夢、不安、 うつ病、神 經過敏
循 環 器				不整脈、心 房細動、心 不全、チア ノーゼ、頰 脈、循環虚 脱、低血圧、 表在性静脈 炎、心電図 異常
そ の 他		総蛋白減少、 アルブミン 減少、LDH 上昇、ナト リウム減少、 カリウム増 加、クロル 減少、カル シウム減少	LDH下降、 クレアチニ ン上昇、ナ トリウム増 加、カリウ ム減少、ク ロール増加、 静脈炎	喘息、咳嗽、 呼吸困難、 結膜炎、視 力障害、感 染症、アル ブミン・グ ロブリン比 異常、尿検 査異常、ア シドーシス、 脱水、骨痛、 筋痙攣、外 陰部障害、 性器分泌物、 鼻出血、グ ロブリン増 加、血中マ グネシウム 減少、血中 リン減少

#1：海外試験の成績の情報による副作用（「発疹等の過敏症状」を除く）

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、一般的に高齢者では腎機能が低下していることが多く、排泄が遅れることにより血液毒性等が増強するおそれがある。異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔及び用量に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなどして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婦人には投与しないこと。
[動物実験（ラット）で催奇形性作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人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

小児等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

本剤過量投与に対する解毒薬はない。過量投与後の主な症状は血液毒性所見及び口内炎が予想される。

9. 適用上の注意

- (1) 調製時：本剤は細胞毒性を有するため、調製時には防護具（眼鏡、手袋、マスク等）を着用すること。薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には多量の流水で洗い流すこと。
- (2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3) 投与时：
 - 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に炎症反応をおこすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。
 - 2) 本剤は輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。
- (4) 保存時：本剤は光に不安定なので遮光保存すること。

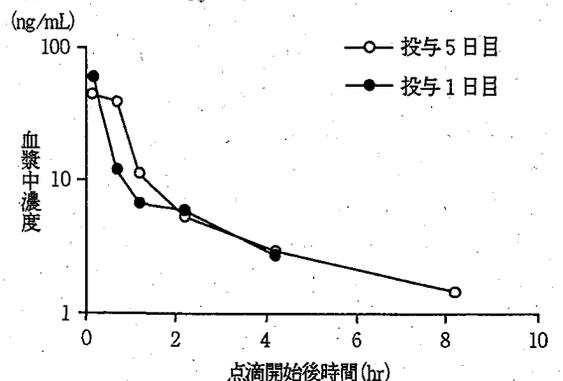
10. その他の注意

- (1) がん原性試験は実施していないが、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験の遺伝毒性試験において、いずれも陽性の結果が報告されており、がん原性を有する可能性がある。
- (2) シスプラチンを本剤の投与1日目に併用した場合、5日目に併用した場合より骨髄抑制等の副作用が増強するとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

各種悪性腫瘍患者に、本剤5.0~22.5mg/m²を単回点滴静脈内投与した時の血漿中濃度は、点滴終了時にC_{max}となり、以降二相性に減少し、最終消失相のT_{1/2}は3~5時間であった。C_{max}及びAUC_{0-t}は用量増加に伴って上昇した。また、1.0~1.5mg/m²/日を5日間連日点滴静脈内投与した時の5日目のC_{max}、AUC_{0-t}、T_{1/2}及びCL_pには反復投与による明らかな変化は認められなかった。



本剤1.0mg/m²/日を5日間連日静脈内投与したときの血漿中ノギテカン濃度

ハイカムチン注射用1.1mg

5日間連日静脈内投与した時の薬物動態学的パラメータ

投与日	投与量 (mg/m ² /日)	患者数	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₁ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CLp (L/hr)
1日目	1.0	2	58.27	56.79	2.34	23.46
	1.2	5	36.98 ±20.46	46.91 ±16.98	2.69 ±1.07	42.74 ±21.54
	1.5	4	86.12 ±67.62	84.23 ±29.53	2.51 ±0.99	29.34 ±14.17
5日目	1.0	2	47.13	70.43	3.28	21.84
	1.2	5	34.35 ±17.84	54.65 ±24.01	4.25 ±2.87	35.68 ±12.45
	1.5	3	39.51 ±21.20	84.82 ±75.00	3.63 ±2.26	40.32 ±26.64

平均値±標準偏差

2. 分布

ヒト血漿蛋白結合率は31.4~39.7%と低く、また血球分配率は35.9~59.9%であった。

ラットに¹⁴C標識体を反復静脈内投与した時の放射能は、中枢神経系を除く各組織に速やかに移行し、特に肝臓、腎臓、脾臓及び副腎での濃度が高値を示した。最終投与終了168時間後においても、甲状腺/上皮小体で比較的高い濃度が確認されたが、いずれの組織においても蓄積は示唆されなかった。

3. 代謝

海外で実施された臨床試験において、1.5mg/m²単回投与時の代謝物として、N-メチル体の生成が確認されたが、ノギテカンに対するAUC比は2.5%と小さかった。本剤のヒト肝各P450分子種 (CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6等)、ヒト肝ジヒドロピリミジン脱水素酵素及びキサンチン酸化酵素のいずれに対しても阻害作用はみられなかった。

動物 (ラット・イヌ) に¹⁴C標識体を静脈内投与した時の代謝物を検討した結果、血漿及び尿・糞中には主にノギテカンが確認された。

4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、5.0~22.5mg/m²を単回点滴静脈内投与した時の尿中排泄率は、投与24時間後までに投与量の40~60%であった。また、1.0~1.5mg/m²/日を5日間連日点滴静脈内投与した時には、1日目及び5日目とも投与24時間後までに投与量の60%程度であったことから、主排泄経路は尿中排泄と考えられた²⁾。

また、動物 (マウス) にノギテカン塩酸塩又はその開環体とプロベネシドを併用投与した際の総ノギテカンの腎クリアランスが単独投与に比べて減少 (それぞれ約44及び71%) したことから、総ノギテカンの腎排泄には陰イオン輸送系による尿管分泌機構が関与していることが推察された³⁾。

参考 (腎機能低下患者における検討)

海外の腎機能低下患者での検討において、軽度の腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランス (CLcr) 値43~59mL/分) の総ノギテカン及びノギテカンの血漿クリアランス (CLp) は、腎機能正常患者と比較して32.5及び39.3%低下し、血中半減期 (T_{1/2}) は23.1及び54.0%延長し、ノギテカンの尿中排泄率は43.7%低下した。中等度の腎機能低下患者 (CLcr 値が21.8~38mL/分) では同様にCLpが65.0及び72.6%低下し、T_{1/2}が101.2及び117.1%延長した。また、軽度の腎機能低下患者では1.5mg/m²、中等度の腎機能低下患者では0.75mg/m²を投与した時には耐容可能であった⁴⁾。

以上のことから、海外ではCLcrが40mL/分以上の腎機能低下患者では減量の必要はないが、CLcr20~39mL/分の腎機能低下患者では通常用量 (1.5mg/m²/日) の半量 (0.75mg/m²/日) 投与を推奨している。

参考 (肝機能低下患者における検討)⁵⁾

海外の肝機能低下患者での検討において、ノギテカンの体内動態は肝機能低下の影響を受けにくいことが示唆された。

※※【臨床成績】

1. 抗腫瘍効果

国内で実施された臨床試験において、小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果 (適格例) は、前期第II相試験 (019試験) では28.6% (6/21例)、後期第II相試験 (020試験、021試験) では23.3% (24/103例) であった。

2. 骨髄抑制発現及び回復の期間

各種固形癌に対する前期第II相試験 (019試験) 及び小細胞肺癌に対する後期第II相試験 (020試験、021試験) において、G-CSF投与、輸血等の処置が行われなかったコースにおける白血球数減少及び好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少の最低値、回復までの期間についての成績を以下に示す。

(承認時)

<非処置コース>

評価コース数	白血球数減少				
	最低値#2 (/mm ³)	到達日数#3	発現コース数#4	回復	
				コース数	日数#3,5
236	2430 (1160~4800)	11	217	186	21
評価コース数	好中球数減少				
	最低値#2 (/mm ³)	到達日数#3	発現コース数#4	回復	
				コース数	日数#3,5
226	989.75 (187.2~3811.5)	12	210	153	21
評価コース数	血小板数減少				
	最低値#2 (万/mm ³)	到達日数#3	発現コース数#4	回復	
				コース数	日数#3,5
524	8.9 (1.0~57.2)	14	297	296	20
評価コース数	ヘモグロビン減少				
	最低値#2 (g/dL)	到達日数#3	発現コース数#4	回復	
				コース数	日数#3,5
503	8.9 (5.5~14.5)	14	314	170	22.5

#2: 中央値 (範囲)、#3: 中央値、#4: 白血球数が4,000/mm³未満、好中球数が2,000/mm³未満、血小板数が10万/mm³未満、ヘモグロビン値が9.5g/dL未満に減少したコース数、#5: 投与開始から白血球数は4,000/mm³以上、好中球数は2,000/mm³以上、血小板数は10万/mm³以上、ヘモグロビン値は9.5g/dL以上まで回復した日数

骨髄抑制のなかで特に頻度、重症度ともに高い好中球数減少で基準値2,000/mm³へ回復した153コース中、80コース (52.3%) が21日以内に回復し、22日以降に回復したのは73コース (47.7%) であった。

また、好中球数が評価された前期・後期第II相試験 (019試験、020試験、021試験) の全530投与コース (非処置および処置を含む) 中、G-CSFが使用されたコースは304コース (57.4%) であった。

参考

本邦の小細胞肺癌の後期第II相試験 (020試験、021試験) では、初回投与量1.0mg/m²/日より開始した。各コースの投与開始前及び用量の変更は以下の規定に従った。

<投与開始前の規定>

・初回投与時:

投与前の臨床検査で白血球数4,000/mm³以上12,000/mm³以下、血小板数10万/mm³以上、ヘモグロビン値9.5g/dL以上の骨髄機能が保持されている。

- ・次コース以降の投与時：
白血球数4,000/mm³以上、血小板数10万/mm³以上に回復したことが確認されている。
- 〈用量の変更に關する規定〉
- ・投与後、白血球数の最低値が1,000/mm³未満、又は血小板数の最低値が3万/mm³未満となった場合には、次コースの投与量を0.8mg/m²/日に減量する。
- ・投与後、白血球数の最低値が2,000/mm³以上及び血小板数の最低値が5万/mm³以上の場合には、次コースの投与量を1.2mg/m²/日に増量できる。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

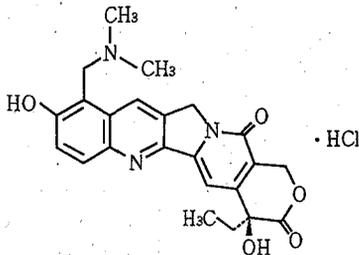
ノギテカン塩酸塩は、マウス腫瘍株及びヒト腫瘍株において広い抗腫瘍スペクトラムを有し、小細胞肺癌に対し高感受性を示した。また、ヒト小細胞肺癌株 (DMS273及びDMS114) 移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示した。なお、抗腫瘍効果は濃度及び処理時間に依存した。また、P388白血病細胞由来のドキシソルピシン耐性株、ダウノルピシン耐性株、ミトキサントロン耐性株又はアムサイクリン耐性株移植モデルにおいて抗腫瘍効果が認められ、ヒト抽出腫瘍を用いた試験 (in vitro) では、ドキシソルピシン、フルオロウラシル、シクロホスファミド及びエトポシド無効例に対し細胞増殖抑制作用を示した⁶⁾。

2. 作用機序

DNAと複合体を形成したI型トポイソメラーゼに選択的に結合し、その構造を安定化させ、DNA超ラセン構造の弛緩阻害とDNAの断片化を引き起こし細胞死を誘導する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ノギテカン塩酸塩 (nogitecan hydrochloride)
 化学名：(+)-(4S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano [3',4':6,7] indolizino [1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione monohydrochloride
 分子式：C₂₃H₂₃N₃O₅ · HCl
 分子量：457.91
 構造式：



性状：ノギテカン塩酸塩は、黄色～緑みの黄色の粉末又は粒である。
 水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、アセトニトリル、アセトン及び酢酸エチルにほとんど溶けない。
 吸湿性である。

【取扱い上の注意】

本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

【承認条件】

小細胞肺癌に対する国内における本剤の臨床の有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で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

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Rowinsky, E. K., et al. :J. Clin. Oncol., 14, 3074 (1996)
- 2) Kobayashi, K., et al. :Int. J. Clin. Oncol., 7, 177 (2002)
- 3) Zamboni W. C., et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 89 (1998)
- 4) O' Reilly S., et al. :J. Clin. Oncol., 14, 3062 (1996)
- 5) O' Reilly S., et al. :J. Natl. Cancer Inst., 88, 817 (1996)
- 6) Burris III, H. A. et al. :J. Natl. Cancer Inst., 84, 1816 (1992)

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部
 営業本部 学術情報部 医薬品情報センター
 (住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号
 (TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)
 03-3237-5051

ハイカムチン, HYCAMTINはGlaxoSmithKlineの登録商標

製造販売元  日本化薬株式会社
 東京都千代田区富士見一丁目11番2号

提携  GlaxoSmithKline

(新聞発表用)

1	販 売 名	ゼローダ錠 300																												
2	一 般 名	カペシタビン																												
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社																												
4	成 分 ・ 分 量	1錠中にカペシタビン 300 mg を含有する。																												
5	用 法 ・ 用 量	<p>手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法にはB法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法を使用する。<u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。</u></p> <p>A法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、21日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.31m²未満</td> <td>900 mg</td> </tr> <tr> <td>1.31m²以上 1.64m²未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.64m²以上</td> <td>1,500 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>B法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コース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> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.33m²未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.33m²以上 1.57m²未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.57m²以上 1.81m²未満</td> <td>2,100 mg</td> </tr> <tr> <td>1.81m²以上</td> <td>2,400 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コース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> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.36m²未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.36m²以上 1.66m²未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.66m²以上 1.96m²未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.96m²以上</td> <td>2,100 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>(下線部は今回追加)</p>	体表面積	1回用量	1.31m ² 未満	900 mg	1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200 mg	1.64m ² 以上	1,500 mg	体表面積	1回用量	1.33m ² 未満	1,500 mg	1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800 mg	1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100 mg	1.81m ² 以上	2,400 mg	体表面積	1回用量	1.36m ² 未満	1,200 mg	1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500 mg	1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800 mg	1.96m ² 以上	2,100 mg
体表面積	1回用量																													
1.31m ² 未満	900 mg																													
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200 mg																													
1.64m ² 以上	1,500 mg																													
体表面積	1回用量																													
1.33m ² 未満	1,500 mg																													
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800 mg																													
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100 mg																													
1.81m ² 以上	2,400 mg																													
体表面積	1回用量																													
1.36m ² 未満	1,200 mg																													
1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500 mg																													
1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800 mg																													
1.96m ² 以上	2,100 mg																													
6	効 能 ・ 効 果	<ul style="list-style-type: none"> ○ 手術不能又は再発乳癌 ○ 結腸癌における術後補助化学療法 ○ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○ <u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> <p>(下線部は今回追加)</p>																												
7	備 考	<p>本剤は抗悪性腫瘍剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。</p>																												

規制区分: 劇 薬

処方せん医薬品^{※1)}

貯 法: 室温保存、吸湿注意

使用期限: 4年(外箱に表示の
使用期限内に使用する
こと)

抗悪性腫瘍剤

ゼロダ錠300
XELODA
カペシタビン錠

日本標準商品分類番号

874223

承認番号	21500AMZ00400
薬価収載	2003年6月
販売開始	2003年6月
効能追加	XXXX年X月



ロシュグループ

【警告】

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、本剤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、本剤及び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。
2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと(「相互作用」の項参照)。
3. 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後1カ月以内の期間に発現しているため、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと(「相互作用」、【薬物動態】の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者
2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者(「相互作用」の項参照)
3. 重篤な腎障害のある患者(「慎重投与」、【薬物動態】の項参照)
4. 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	ゼロダ錠300	
成 分 (1錠中)	有効成分 含有量	カペシタビン 300mg
	添 加 物	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン
色・剤形	白色フィルムコーティング錠	
識別コード	NR450	
外 形	平 面	側 面
長 径	約 13.4mm	
短 径	約 7.1mm	
厚 さ	約 4.8mm	
平均重量	約 385mg	

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【効能・効果】

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸癌における術後補助化学療法
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 手術不能又は再発乳癌に対して
 - (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
 - (3) 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して
Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での、本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていない(【臨床成績】の項参照)。
3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して
本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

A 法: 体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休業する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1 回用量
1.31m ² 未満	900 mg
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200 mg
1.64m ² 以上	1,500 mg

B 法: 体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休業する。これを 1 コース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。

体表面積	1 回用量
1.33m ² 未満	1,500 mg
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800 mg
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100 mg
1.81m ² 以上	2,400 mg

C 法: 体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休業する。これを 1 コース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。

体表面積	1回用量
1.36m ² 未満	1,200 mg
1.36m ² 以上1.66m ² 未満	1,500 mg
1.66m ² 以上1.96m ² 未満	1,800 mg
1.96m ² 以上	2,100 mg

【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[副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある(「重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照。)]
- (2)肝障害のある患者
- (3)冠動脈疾患の既往歴のある患者[心障害があらわれるおそれがある。]
- (4)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照。)]
- (5)消化管潰瘍又は出血のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること(「相互作用」の項参照)。
- (2)本剤投与中は定期的(特に投与初期は頻回)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、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (3)感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- (4)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。
- (5)胃癌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：カペシタピン(進行性胃癌)」等)を熟読すること。

3. 相互作用

本剤が肝チトクローム P450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下する可能性があるため、CYP2C9 で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(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
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるため、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(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
ワルファリンカリウム	併用開始数日後から本剤投与中止後1カ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間、INR等)を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクローム P450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるので、フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。	本剤が肝チトクローム P450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. B法について

(1)B法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。

休薬・減量の規定

NCIによる毒性のGrade判定 ^{注2)}	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade1	休薬・減量不要	減量不要
Grade2 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量不要
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
3回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
4回目発現	投与中止・再投与不可	—
Grade3 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
3回目発現	投与中止・再投与不可	—
Grade4 初回発現	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1に軽快するまで投与中断	減量段階2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.13m ² 未満	900 mg	600 mg
1.13m ² 以上1.21m ² 未満	1,200 mg	
1.21m ² 以上1.45m ² 未満		1,500 mg
1.45m ² 以上1.69m ² 未満	1,800 mg	
1.69m ² 以上1.77m ² 未満		
1.77m ² 以上		

(2)一旦減量した後は増量は行わないこと。

(3)「結腸癌における術後補助化学療法」に関しては、投与期間が8コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

2. C法について

(1)C法において副作用が発現した場合には、休薬・減量を行うこと。休薬・減量の規定はB法の規定を参考にし、減量を行う際は次の用量を参考にすること。

減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.41m ² 未満	900 mg	600 mg
1.41m ² 以上1.51m ² 未満	1,200 mg	
1.51m ² 以上1.81m ² 未満		1,500 mg
1.81m ² 以上2.11m ² 未満	1,200 mg	
2.11m ² 以上		

(2)治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

(3)治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び治療切除不能な進行・再発の胃癌に対して、本剤を含むがん化学療法を実施する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

注2) B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC(Ver. 2.0)によりGradeを判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE v3.0によりGradeを判定した。

手足症候群の判定基準

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ感、チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはなし
2	腫脹を伴う痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状

該当する症状のGradeが両基準(臨床領域、機能領域)で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する

4. 副作用

<単剤療法における副作用発現状況の概要>

承認時迄の調査 298 例において、副作用は 277 例 (93.0%) に認められた。主な副作用は、手足症候群 176 例 (59.1%)、悪心 99 例 (33.2%)、食欲不振 91 例 (30.5%)、赤血球数減少 78 例 (26.2%)、下痢 76 例 (25.5%)、白血球数減少 74 例 (24.8%)、血中ビリルビン増加 72 例 (24.2%)、口内炎 67 例 (22.5%)、リンパ球数減少 64 例 (21.5%) 等であった。(効能・効果、用法・用量追加を含む承認時)

<他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における副作用発現状況の概要>

承認時迄の調査 64 例^{注5)}において、副作用は 64 例 (100%) に認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー 60 例 (93.8%)、食欲不振 57 例 (89.1%)、疲労 52 例 (81.3%)、悪心 49 例 (76.6%)、手足症候群 49 例 (76.6%)、色素沈着障害 38 例 (59.4%)、下痢 36 例 (56.3%)、口内炎 35 例 (54.7%)、好中球数減少 33 例 (51.6%) 等であった。(効能・効果、用法・用量追加時)

注3) XELOX 療法 (本剤とオキサリプラチン併用) 6 例と XELOX+BV 療法 (XELOX 療法とベパシズマブ併用) 58 例を集計した。

(1) 重大な副作用

- 1) 脱水症状 (頻度不明^{注4)}) : 激しい下痢 (初期症状 : 腹痛、頻回の軟便等) があられ脱水症状まで至ることがあるので観察を十分にを行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し補液、電解質投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) 手足症候群 (Hand-foot syndrome) (頻度不明^{注4)}) : 手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群があらわれることがあるので観察を十分にを行い、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。
- 3) 心障害 (頻度不明^{注4)}) : 心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常 (心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等) 等の心障害があらわれることがあるので観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) 肝障害、黄疸 (頻度不明^{注4)}) : 肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分にを行い、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。なお、肝機能検査値異常を伴わない黄疸があらわれることが報告されている。
- 5) 腎障害 (頻度不明^{注4)}) : 腎機能検査値異常を伴う腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分にを行い、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) 骨髄抑制 (頻度不明^{注4)}) : 汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがあるので定期的に血液検査を行うなど観察を十分にを行い、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) 口内炎 (頻度不明^{注4)}) : 口内炎 (粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等) があらわれることがあるので観察を十分にを行い、有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍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。
- 8) 間質性肺炎 (頻度不明^{注4)}) : 間質性肺炎 (初期症状 : 咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等) があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 重篤な腸炎 (頻度不明^{注4)}) : 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがあるので観察を十分にを行い、激しい腹痛・下痢・血便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) 重篤な精神神経系障害 (白質脳症等) (頻度不明^{注4)}) : 歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿

失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがあるので観察を十分にを行い、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。

11) 血栓塞栓症 (頻度不明^{注4)}) : 深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。

注4) 国外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

(2) 重大な副作用 (類薬) (頻度不明)

類似化合物 (ドキシフルリジン等) で次のような副作用が報告されている。

1) 溶血性貧血 : 溶血性貧血があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休業等の適切な処置を行うこと。

1) 単剤療法における報告

	頻度不明 ^{注4)}	10%以上 ^{注5)}	10%未満 ^{注5)}
精神神経系	不眠症、うつ病、錯感覚		味覚異常、頭痛、浮動性めまい
消化器	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感	悪心 (33.2%)、食欲不振 (30.5%)、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎
循環器	胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈		
呼吸器	呼吸困難		咳嗽
血液	貧血	赤血球数減少 (26.2%)、白血球数減少 (24.8%)、リンパ球数減少 (21.5%)、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少
皮膚	爪の異常 (爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等)、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎	色素沈着障害	発疹、脱毛症
眼	眼障害 (結膜炎、角膜炎、眼刺激等)、流涙増加		
肝臓・腎臓	肝機能異常、血中クレアチニン増加	血中ビリルビン増加 (24.2%)、AST (GOT) 増加、LDH 増加、ALT (GPT) 増加、A1-P 増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN 増加、尿中ブドウ糖陽性
その他	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛	けん怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇

注5) A 法若しくは B 法で実施した国内臨床試験の集計

2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

	頻度不明 ^{注4)}	10%以上 ^{注5)}	10%未満 ^{注5)}
精神神経系	不眠症、錯感覚、異常感覚、感覚鈍麻	神経毒性 (末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等) (93.8%)、味覚異常 (39.1%)、神経痛 (34.4%)、頭痛	浮動性めまい

消化器	消化不良、口内乾燥	食欲不振(89.1%)、悪心(76.6%)、嘔吐(42.2%)、便秘、腹痛、歯肉炎	口唇炎、胃不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齦炎
呼吸器	呼吸困難、咽喉痛	鼻出血(37.5%)、しゃっくり	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害
血液	貧血、発熱性好中球減少症	好中球数減少(51.6%)、血小板数減少、白血球数減少	ヘモグロビン減少
皮膚	皮膚乾燥、そう痒症	色素沈着障害(59.4%)、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹
眼	流涙増加		
肝臓・腎臓		蛋白尿、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加	血尿
その他	四肢痛、無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、浮腫、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、関節痛、筋肉痛、口腔カンジダ症、疼痛	疲労(81.3%)、注射部位反応(疼痛等)、高血圧、発熱、上気道感染(鼻頭炎等)、過敏症	背部痛、けん怠感、体重減少、胸部不快感、潮紅、膀胱炎

注6) C法で実施した国内臨床試験(XELOX療法6例とXELOX+BV療法58例)の集計

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延(198mg/kg/日以上 反復投与)、サルにおいて、流産、胚死亡(90mg/kg/日以上 反復投与)が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(マウス)において、乳汁への移行(198mg/kg 単回投与)が報告されている。]

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。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、嘔気、嘔吐、下痢、粘膜炎、消化管刺激・出血、骨髄抑制等があらわれることがある。このような場合には、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

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。]

10. その他の注意

(1) フルオウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。

【薬物動態】

1. 吸収

(1) A法で投与した場合の血中濃度¹⁾

固形癌患者12名にカペシタピン829mg/m²を、食後に単回経口投与したとき、カペシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUは、投与後1.1~1.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.4~0.8時間で減少した。5-FUのAUCは、5'-DFURの約1/20であった。

A法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較(n=12)

化合物	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₈ (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
カペシタピン	1.1	4.80	6.91	0.4
5'-DFCR	1.3	4.19	6.14	0.8
5'-DFUR	1.1	5.20	15.1	0.4
5-FU	1.1	0.22	0.38	0.2

化合物	1.1±0.7	4.85±3.74	4.77±2.51	0.42±0.70
5'-DFCR	1.3±0.7	5.35±3.04	9.63±4.25	0.79±0.19
5'-DFUR	1.3±0.7	4.33±2.09	6.96±1.66	0.67±0.11
5-FU	1.3±0.7	0.25±0.18	0.39±0.20	0.69±0.17

mean±SD

また固形癌患者16名に251~1,255mg/m²の投与量で、カペシタピン及び各代謝物のC_{max}、AUCは投与量に比例して増加し、初回投与後のカペシタピン及び各代謝物の体内動態は線形性を示すことが示唆された。

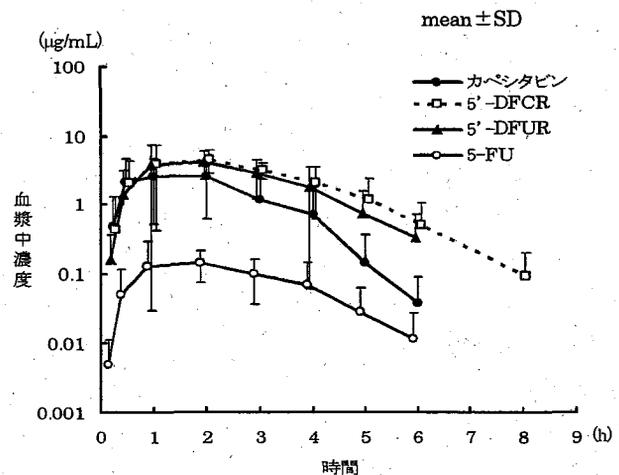
注7) 承認された用法・用量は体表面積にあわせてA法では1回900~1,500mgを、B法では1回1,500~2,400mgを、C法では1回1,200~2,100mgを1日2回である。

(2) B法で投与した場合の血中濃度²⁾

結腸・直腸癌患者20名にカペシタピン1,250mg/m²を、食後1日2回連日経口投与したときの投与1日目³⁾のカペシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUの血漿中濃度は、投与後1.7-2.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.55-0.81時間で減少した。投与1日目の5-FUのAUCは、5'-DFURの約1/30であった。投与14日目の薬物動態パラメータは5-FUを除き、初回投与後の値とほぼ同様であった。

注8) 投与1日目は1,250mg/m²を朝食後に1日1回経口投与した。

図 カペシタピン1,250mg/m² 経口投与1日目の血漿中濃度推移(n=20)



B法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

化合物	C _{max} (μg/mL)		AUC ₀₋₈ (μg·h/mL)		n	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
カペシタピン	4.80±1.75	4.19±2.55	6.91±2.40	6.14±1.92	20	19
5'-DFCR	5.95±2.50	5.20±1.90	15.1±4.31	14.1±4.58	20	19
5'-DFUR	6.02±2.49	6.59±2.83	12.8±3.74	13.0±3.31	20	19
5-FU	0.22±0.12	0.38±0.21	0.45±0.18	0.71±0.23	20	19

mean±SD

(3) 腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態(外国人における成績)³⁾

固形癌患者27名の腎機能をクレアチニン・クリアランスによって、正常(>80mL/分)、腎機能障害軽度(51~80mL/分)、中等度(30~50mL/分)及び高度(<30mL/分)に分類し、カペシタピン1,255mg/m²を経口投与した際のカペシタピンとその代謝物のAUCは以下のとおりであった。

腎機能障害度別のカペシタピン及び代謝物のAUC(μg·h/mL)

化合物	クレアチニン・クリアランス(mL/分)			
	>80 n=6	51-80 n=8	30-50 n=6	<30 n=4
カペシタピン	6.24±2.06	5.98±3.06	7.88±4.32	7.79±4.43
5'-DFCR	11.6±4.12	12.4±2.25	13.5±7.18	12.0±2.09
5'-DFUR	13.7±2.62	13.8±3.57	19.4±7.16	23.4±5.38
5-FU	0.87±0.45	0.57±0.17	0.78±0.27	1.07±0.43
FBAL	39.6±14.6	42.6±12.8	73.5±28.2	142±53.2

mean±SD

2. 分布(参考 動物実験の結果)

(1) 組織内移行性

マウス及びサルに¹⁴C 標識カペシタピンをそれぞれ 198mg/kg 及び 54mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収された後、体内に広く分布したが、投与後 24 時間までにそのほとんどが体内より消失した。本薬の吸収、代謝、排泄に関与する消化管、肝臓、腎臓における放射能は高かったが、放射能の脳への移行は低かった。^{4,9} 妊娠マウスに¹⁴C 標識カペシタピン(198mg/kg)を単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が認められた。⁹

(2) 腫瘍選択的 5-FU の生成⁷⁾

ヒト結腸癌 HCT116、CXF280 及び COLO205 株(カペシタピン感受性)担癌ヌードマウスに本薬(経口投与)、ドキシフルリジン(5'-DFUR、経口投与)及び 5-FU(腹腔内投与)を等毒性用量(長期投与時の最大耐量)投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉及び血漿中の 5-FU 量を測定した。本薬投与マウスで腫瘍組織に選択的に高濃度の 5-FU が検出された。腫瘍組織 5-FU AUC は筋肉及び血漿中の 5-FU AUC に比べ本薬投与でそれぞれ 22 倍及び 114~209 倍、5'-DFUR 投与でそれぞれ 6 倍及び 21~34 倍高い値を示した。一方、5-FU 投与では、5-FU は腫瘍組織ばかりでなく筋肉及び血漿中にも同様に分布した。本薬投与マウスの腫瘍組織 5-FU AUC は 5'-DFUR 及び 5-FU 投与マウス腫瘍組織 5-FU AUC に比べ、それぞれ 3.6~4.3 倍及び 16~35 倍高い値を示した。

3. 代謝⁹⁾

カペシタピンはカルボキシルエステラーゼにより 5'-DFCR に代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより 5'-DFUR へ変換される。5'-DFUR はピリミジンスクレオドホスホリラーゼ(PyNPase)(ヒトの場合チミジンホスホリラーゼ、げっ歯類の場合ウリジンホスホリラーゼが関与)により 5-FU に変換される。

4. 排泄

結腸・直腸癌患者 20 名にカペシタピン 1,250mg/m² を経口投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 69~80% に相当する量が尿中へ排泄された。このうち未変化体の尿中排泄率は約 3% と低値を示し、FBAL は約 50% を示した。²⁾

(外国人における成績)⁹⁾

固形癌患者 6 名に¹⁴C で標識したカペシタピン水溶液 2,000mg を食後単回経口投与したとき、7 日目までの尿中累積排泄率は投与量の 96% に相当し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。尿中排泄は、大部分(平均 84%)が投与後 12 時間以内に排泄され、約 144 時間で完了した。尿中で認められたカペシタピンの代謝物は 5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH₂、FUPA 及び FBAL であり、また血漿中に認められた代謝物は 5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH₂ 及び FBAL であった。血漿中及び尿中における総放射能と各化合物の合計がほぼ同様であったことから、血漿中及び尿中に未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された。

5. 相互作用

ヒト肝ミクロソーム画分を用いてカペシタピン、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の薬物代謝酵素系(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)への影響を *in vitro* で検討した。その結果、カペシタピンは日本人において推定される血中非結合型薬物濃度(約 0.007mM、2.5 µg/mL)の 14 倍に相当する濃度(0.1mM、約 36 µg/mL)では阻害は認められなかったが、280 倍に相当する高濃度(2mM、約 700 µg/mL)において CYP2C9、CYP2E1 を 50% 近く阻害した。一方、代謝物については薬物代謝酵素系への直接的な阻害は認められなかった。^{10,11)}

(1) ワルファリン(外国人における成績)¹²⁾

固形癌患者 4 名にカペシタピン 2,500mg/m²/日を食後 1 日 2 回、2 週間経口投与、1 週間休薬を 1 コースとした間欠投与を 3 コース行う前後でそれぞれワルファリンナトリウム 20mg を経口投与した。カペシタピン投与前と比較して投与後における S-ワルファリン(光学異性体の S 体)の AUC は 57%、INR は 91% 増加した。

(2) 制酸剤との相互作用(外国人における成績)¹³⁾

固形癌患者 12 名にカペシタピン 1,250mg/m² を食後水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤と併用投与したとき、カペシタピン及び 5'-DFCR の C_{max} は単独投与時と比較して約 20% 上昇したものの、その他の代謝物に影響は認められなかった。

【臨床成績】

1. A 法における臨床成績

(1) 進行・再発乳癌を対象とした前期第 2 相臨床試験¹⁴⁾

前治療 1 レジメンまでの進行・再発乳癌患者 22 例に対する奏効率は 45.5%(10/22)であった。

(2) 進行・再発乳癌を対象とした後期第 2 相臨床試験¹⁵⁾

前治療 1 レジメンまでの進行・再発乳癌患者 46 例に対する奏効率は 28.3%(13/46)であった。

(3) ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第 2 相臨床試験¹⁶⁾

ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者 55 例に対する奏効率は 20.0%(11/55)であった。

2. B 法における臨床成績

(日本人における成績)

(1) タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第 2 相臨床試験¹⁷⁾

パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者 32 例に対する奏効率は 21.9%(7/32)であった。

(外国人における成績)

(1) パクリタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第 2 相臨床試験¹⁸⁾

パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者 135 例に対する奏効率は 20.0%(27/135)であった。

(2) パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第 2 相臨床試験¹⁹⁾

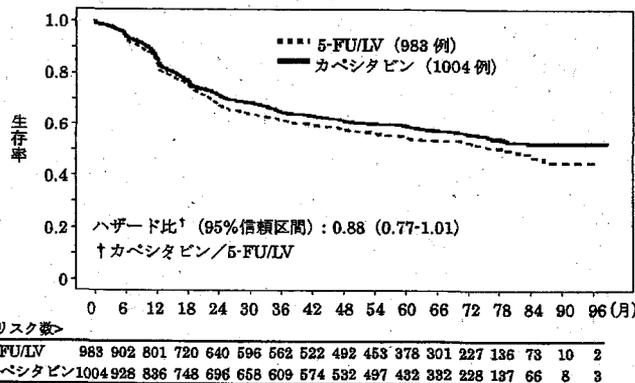
パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者 69 例に対する奏効率は 24.6%(17/69)であった。

(3) Duker C の結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第 3 相臨床試験^{20,21)}

外科的切除が実施された Duker C の結腸癌患者 (1,987 例)を対象に、フルオロウラシル・ポリナート療法(5-FU/LV 療法、Mayo レジメン²²⁾)又は本剤を単独投与する第 3 相臨床試験を実施した。その結果、無病生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤の 5-FU/LV 療法に対する非劣性が確認された。

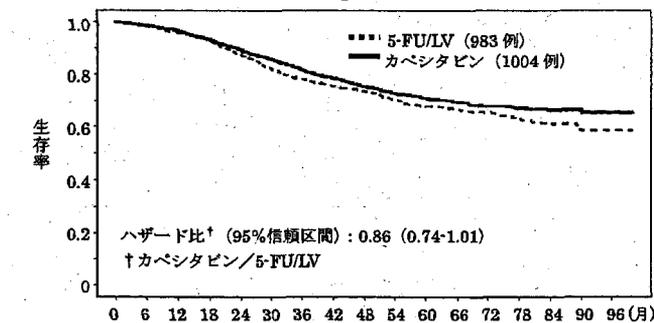
注 9) 本試験における 5-FU/LV 療法は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法・用量とは異なる。

無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (B 法)



カットオフ日: 2007年6月4日

全生存期間のKaplan-Meier 曲線 (B法)



<リスク数>

5-FU/LV	983	964	984	908	850	795	753	724	700	659	614	550	417	258	165	46	26
カベシタピン	1004	983	964	929	888	849	808	769	735	702	665	581	434	280	174	55	36

カットオフ日: 2007年6月4日

3. C法における臨床成績

(日本人における成績)

(1) 進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験²²⁾
 進行・転移性結腸・直腸癌患者に対するXELOX療法(本剤とオキサリプラチン併用)の奏効率は66.7%(4/6)であり、XELOX+BV療法(XELOX療法とベバシズマブ併用)の奏効率は71.9%(41/57)であった。また、XELOX+BV療法の無増悪生存期間(PFS)の中央値は336.0日(95%信頼区間:293-380日)であった。

(外国人における成績)

(1) 転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験²³⁾
 転移性結腸・直腸癌患者2,035例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法(FOLFOX4療法)、FOLFOX4療法+プラセボ(P)、FOLFOX4+ベバシズマブ(BV)療法、XELOX療法、XELOX療法+P、XELOX+BV療法を行う第3相臨床試験を実施した。無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目、全生存期間(OS)を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が主要解析及び副次的解析で認められた。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

主要解析			
評価項目 ^{注10)}	FOLFOX4/FOLFOX4+P/FOLFOX4+BV (N=937)	XELOX/XELOX+P/XELOX+BV (N=967)	ハザード比 (97.5%CI)
	中央値(日)	中央値(日)	
PFS	259.0	241.0	1.05(0.94:1.18)
OS	594.0 ^{注11)}	600.0	1.00(0.88:1.13)
副次的解析			
評価項目 ^{注10)}	FOLFOX4/FOLFOX4+P (N=620)	XELOX/XELOX+P (N=630)	ハザード比 (97.5%CI)
	中央値(日)	中央値(日)	
PFS	241.0	220.0	1.06(0.92:1.22)
OS	565.0 ^{注12)}	572.0	1.01(0.87:1.17)

注10) PFSカットオフ日: 2006年1月31日, OSカットオフ日: 2007年1月31日

注11) 解析対象集団の例数は939例

注12) 解析対象集団の例数は622例

また、化学療法(FOLFOX4+P/XELOX+P)に対する化学療法+BV療法の優越性が主要解析で認められ、XELOX療法に対するXELOX+BV療法の優越性が副次的解析で認められた。

化学療法に対する化学療法+BV療法及びXELOX療法に対するXELOX+BV療法の優越性解析結果

主要解析			
評価項目 ^{注10)}	FOLFOX4+P/XELOX+P (N=701)	FOLFOX4+BV/XELOX+BV (N=699)	ハザード比 P値
	中央値(日)	中央値(日)	
PFS	244.0	285.0	0.83 P=0.0023
OS	606.0	646.0	0.89 P=0.0769

副次的解析			
評価項目 ^{注10)}	XELOX+P (N=350)	XELOX+BV (N=350)	ハザード比 P値
	中央値(日)	中央値(日)	
PFS	225.0	282.0	0.77 P=0.0026
OS	584.0	650.0	0.84 P=0.0698

(2) イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験²⁴⁾
 イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者627例を対象に、FOLFOX4療法とXELOX療法を比較する第3相臨床試験を実施した。無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目、全生存期間(OS)を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が認められた。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

評価項目 ^{注13)}	FOLFOX4 (N=252)	XELOX (N=251)	ハザード比 (95%CI)
	中央値(日)	中央値(日)	
PFS	168.0	154.0	1.03(0.87:1.24)
OS	402.0	393.0 ^{注14)}	1.05(0.88:1.27)

注13) PFSカットオフ日: 2006年8月31日, OSカットオフ日: 2007年2月28日

注14) 解析対象集団の例数は252例

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{25,26)}

可移植性ヒト乳癌(ZR-75-1, MCF-7, MAXF401, MX-1)及びヒト結腸癌(CXF280, HCT116, LoVo, COLO205)担癌ヌードマウスに対して抗腫瘍効果が認められた。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた。

2. 作用機序^{27,28)}

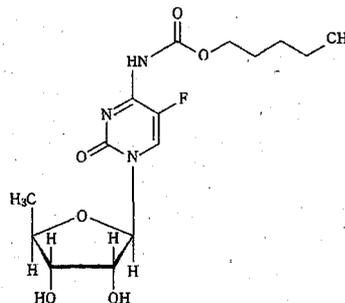
本薬は消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより5'-DFURに変換される。更に、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である5-FUに変換され抗腫瘍効果を発揮する。5-FUはFdUMPに代謝され、チミジル酸合成酵素及び5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA合成を阻害する。また、5-FUはFUTPに代謝され、UTPの代わりにRNAに取り込まれてF-RNAを生成し、リボソームRNA及びメッセンジャーRNAの機能を障害すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名: カベシタピン(Capecitabine) (JAN)

化学名: (+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

構造式:



分子式: C₁₅H₂₂N₂O₆

分子量: 359.35

性状: 白色の粉末。メタノールに極めて溶けやすく、ベンジルアルコール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

融点: 約120°C(分解)

【承認条件】

本薬のドキシルリジンに対する臨床的位置付けを含め、本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。

【包装】

ゼローダ錠 300 : 14 錠 (PTP) × 10 シート

ゼローダ錠 300 : 14 錠 (PTP) × 4 シート

【主要文献】

- 1) 社内資料 : 血中濃度
- 2) Hyodo, I., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 36 : 410, 2006
- 3) 社内資料 : 腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態
- 4) 社内資料 : 組織内移行性 (マウス)
- 5) 社内資料 : 組織内移行性 (サル)
- 6) 社内資料 : 胎児移行 (マウス)
- 7) 社内資料 : 腫瘍選択的 5-FU の生成、カペシタビンの耐性機構
- 8) 社内資料 : 代謝
- 9) Judson, I. R., et al. : Investigational New Drugs, 17 : 49, 1999
- 10) 社内資料 : 相互作用 (代謝酵素)
- 11) 社内資料 : 相互作用 (代謝酵素)
- 12) Camidge, R., et al. : J. Clin. Oncol., 23 : 4719, 2005
- 13) Reigner, B., et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 43 : 309, 1999
- 14) Saeiki, T., et al. : Breast Cancer, 13 : 49, 2006
- 15) 社内資料 : 進行・再発乳癌を対象とした後期第 2 相臨床試験
- 16) 社内資料 : ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第 2 相臨床試験
- 17) 社内資料 : タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第 2 相臨床試験
- 18) Blum, J. L., et al. : J. Clin. Oncol., 17 : 485, 1999
- 19) 社内資料 : パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第 2 相臨床試験
- 20) Twelves, C., et al. : N Engl J Med., 352 : 2696, 2005
- 21) 社内資料 : Dukes C の結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第 3 相臨床試験
- 22) 社内資料 : 進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第 1/2 相臨床試験
- 23) 社内資料 : 転移性結腸・直腸癌を対象とした第 3 相臨床試験
- 24) 社内資料 : イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第 3 相臨床試験
- 25) 社内資料 : 抗腫瘍効果
- 26) Yanagisawa M., et al. : Oncol. Rep., 22 : 241, 2009
- 27) 社内資料 : 作用部位・作用機序
- 28) Pinedo, H. M., et al. : J. Clin. Oncol., 6 : 1653, 1988

【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。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話 : 0120-189706

Fax : 0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. Hoffmann - La Roche 社 (スイス) 登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ジェムザール注射用 200 mg、ジェムザール注射用 1 g
2	一 般 名	ゲムシタビン塩酸塩
3	申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ジェムザール注射用 200 mg 1 バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩 228 mg (ゲムシタビンとして 200 mg を含有) ジェムザール注射用 1 g 1 バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩 1140 mg (ゲムシタビンとして 1000 mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、 <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u> の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000 mg/m ² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コース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. 手術不能又は再発乳癌の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1250 mg/m ² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コース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。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、 <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u> (下線部は今回追加)

※※20XX年X月改訂(第13版)
※2010年2月改訂

劇薬
処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せん
により使用すること)

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

ジェムザール®注射用200mg^①

ジェムザール®注射用1g^②

日本標準商品分類番号

87 4224

0340

貯 法:室温保存
使用期限:外箱等に表示

Gemzar® Injection
注射用ゲムシタピン塩酸塩

	①	②
承認番号	21300AMY00405	21300AMY00404
薬価取裁	2001年9月	2001年9月
販売開始	1999年8月	1999年8月
再審査結果	2008年10月	2008年10月
効能追加	20XX年X月	20XX年X月

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。
2. 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。[外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行くと、副作用が増強した例が報告されている。]
3. 禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
4. 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。[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。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
5. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。[間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
6. 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。[外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[相互作用]の項参照]
7. 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 高度な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
2. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状が増悪し、致命的となることがある。]
3. 胸部への放射線療法を施行している患者[外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[相互作用]の項参照]
4. 重症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。]
5. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

【組成・性状】

販売名	ジェムザール注射用200mg	ジェムザール注射用1g
成分・含量 (1パイアル中)	ゲムシタピン塩酸塩228mg (ゲムシタピンとして200mg)	ゲムシタピン塩酸塩1140mg (ゲムシタピンとして1000mg)
添加物	D-マンニトール 200mg 無水酢酸ナトリウム 12.5mg pH調節剤 適量	D-マンニトール 1000mg 無水酢酸ナトリウム 62.5mg pH調節剤 適量
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末(凍結乾燥剤)(注射剤)	
pH*	約3 ゲムシタピン16mg相当量/mL(生理食塩液)	
浸透圧比* (生理食塩液に対する比)	約2 ゲムシタピン16mg相当量/mL(生理食塩液)	
	約3 ゲムシタピン40mg相当量/mL(生理食塩液)	

*:ゲムシタピン16mg相当量/mL(生理食塩液):平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度(ゲムシタピン1600mg相当量/100mL生理食塩液)
ゲムシタピン40mg相当量/mL(生理食塩液):用法・用量における溶解時最高濃度(ゲムシタピン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタピン1g相当量/25mL生理食塩液)

【効能・効果】**

非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>***

胆道癌の場合
本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

尿路上皮癌の場合
本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

手術不能又は再発乳癌の場合
1. 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合
本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】***

1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合
通常、成人にはゲムシタピンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休業する。これを1コース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. 手術不能又は再発乳癌の場合
通常、成人にはゲムシタピンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休業する。これを1コース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。

(案)

<用法・用量に関連する使用上の注意>*

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。
(注射液の調製法)
本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。

【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〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者〔間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。〕
- (3) 肝障害(肝転移、肝炎、肝硬変等)、アルコール依存症の既往又は合併のある患者〔肝機能の悪化を引き起こすことがある。〕
- (4) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用があらわれやすくなる可能性がある。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (6) 心筋梗塞の既往のある患者〔心筋梗塞がみられることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
- (2) 骨髄抑制、間質性肺炎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、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査を行い、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。

1) 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/ μ L未満又は血小板数が7万/ μ L未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くなる可能性があるため、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2~3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。

2) 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLCO)などの検査を行い、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。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

- (3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 過敏症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。
- (6) 動物実験(マウス、ウサギ)において、生殖毒性(先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等)が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。
- (7) 卵巣癌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:ゲムシタビン塩酸塩(卵巣癌)」等)を熟読すること。

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
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(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
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4. 副作用

国内で実施された本剤の臨床試験において発現した副作用を記載した。

<承認時>

本剤単独投与の臨床試験における全投与例は506例であり、そのうち安全性評価対象は481例であった。これらにおいて、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が、全投与例506例中9例(1.8%)に認められた。9例の死因の内訳は、腫瘍死3例、間質性肺炎2例、感染性肺炎1例、敗血症2例及び急性呼吸不全1例であった^{1)~9)}。

転移・再発乳癌を対象とした本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験における全投与例は62例であり、そのうち安全性評価対象は62例であった。本剤及びパクリタキセルの因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

安全性評価対象62例において認められた臨床検査値異常変動を含む副作用のうち、主なものは骨髄抑制〔特に、白血球減少(91.9%)、好中球減少(93.5%)、リンパ球減少(51.6%)、赤血球減少(64.5%)、ヘモグロビン減少(77.4%)及び血小板減少(69.4%)〕、AST(GOT)上昇(77.4%)、ALT(GPT)上昇(64.5%)、倦怠感(62.9%)、脱毛(61.3%)、悪心(48.4%)、食欲不振(46.8%)、血管障害(43.5%)、関節痛(38.7%)、感覚鈍麻(35.5%)、味覚異常(33.9%)、筋痛(32.3%)であった。

<再審査終了時>

使用成績調査(非小細胞肺癌)の結果、安全性評価対象例2110例のうち副作用発現症例は1581例(74.9%)であり、副作用発現件数は4974件であった。

市販後臨床試験の結果、安全性評価対象例238例のうち副作用発現症例は238例(100%)であり、副作用発現件数は4249件であった。

(1) 重大な副作用

発現頻度については、国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたものを記載した。

- 骨髄抑制:白血球減少(72.6%、ただし、2000/ μ L未満の減少は17.5%)、好中球減少(69.2%、ただし、1000/ μ L未満の減少は32.1%)、血小板減少(41.4%、ただし、5万/ μ L未満の減少は4.2%)、貧血[ヘモグロビン減少(66.5%、ただし、8.0g/dL未満の減少は13.1%)、赤血球減少(52.6%)]等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。
- 間質性肺炎(1.0%):間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。
- アナフィラキシー様症状(0.2%):呼吸困難等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、このような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。
- 心筋梗塞(0.2%):心筋梗塞がみられることがある。
- うっ血性心不全:うっ血性心不全があらわれることがある。
- 肺水腫:肺水腫があらわれることがある。
- 気管支痙攣:気管支痙攣があらわれることがある。
- 成人呼吸促迫症候群(ARDS):成人呼吸促迫症候群(ARDS)があらわれることがある。
- 腎不全:腎不全があらわれることがある。
- 溶血性尿毒症症候群(0.2%):溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。
- 皮膚障害(頻度不明):重篤な皮膚障害(紅斑、水疱、落屑等)があらわれることがある。
- 肝機能障害、黄疸(頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した。

副作用分類	10%以上又は頻度不明(頻度不明には*)	1~10%未満	1%未満
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心症、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症 ²¹⁾ 、低酸素血、咳嗽	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、A/G比低下、 γ -GTP上昇、ウロビリリン尿	
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常 ²²⁾	嗜眠、しびれ
皮膚	発疹	脱毛 ²³⁾ 、そう痒感	蕁麻疹
注射部位		注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)	
血管障害		末梢性血管炎 ²⁴⁾	末梢性壊疽
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋骨痛、発汗、鼻炎等)*、放射線照射リコール反応*、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛 ²⁵⁾ 、悪寒、味覚異常 ²⁶⁾ 、鼻出血、倦怠感 ²⁷⁾ 、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛 ²⁸⁾ 、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼痛、無力症、顔面浮腫

注1) 腫瘍の臨床試験11例における発現頻度である
 注2) 国内における本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては30%以上の頻度で認められている

尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報

外国で実施された本剤とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において203例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった。

項目	グレード3 (%)	グレード4 (%)
血液毒性		
貧血	23.5	3.5
血小板減少	28.5	28.5
好中球減少	41.2	29.9
非血液毒性		
粘膜炎	1.0	0
悪心/嘔吐	22.0	0
脱毛	10.5	0
感染	2.0	0.5
下痢	3.0	0
肺毒性	2.5	0.5
血尿	4.5	0
便秘	1.5	0
出血	2.0	0
意識状態異常(State of consciousness)	0.5	0

注) WHO毒性基準により判定し、いずれかの投与群において2%を超えた事象のみ記載

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。]
- 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

小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

- 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温(15~30℃)で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。
- 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】*

1. 血漿中濃度

(1) 2コンパートメントモデル薬物動態解析

肺癌患者11例に本剤1回1000mg/m²を30分間かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法にて未変化体(ゲムシタピン)の血漿中濃度を測定した。第1コースの第1投与日に得られたゲムシタピンの血漿中濃度推移を以下の図に示した。

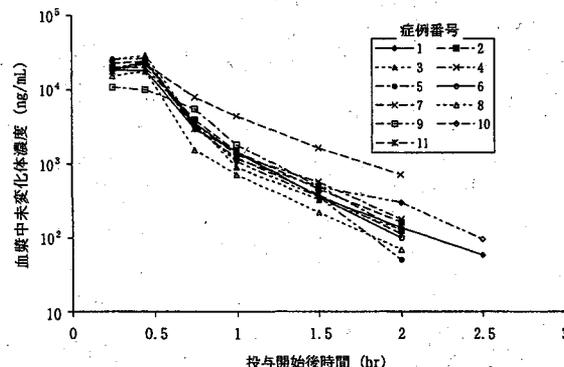


図 肺癌患者11例での血漿中未変化体濃度推移

(案)

算出された未変化体の薬物動態パラメータを以下に示した。

パラメータ	平均±標準偏差
血漿クリアランス(CL)	85.6±17.8(L/hr/m ²)
中心コンパートメントの分布容積(V ₁)	8.80±7.49(L/m ²)
末梢コンパートメントの分布容積(V ₂)	6.95±2.26(L/m ²)
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	22.3±11.1(L/hr/m ²)
α相の消失半減期(t _{1/2α})	3.1±2.0(min)
β相の消失半減期(t _{1/2β})	18.9±4.0(min)
最高血漿中濃度(C _{max})	21865±4165(ng/mL)
血漿中濃度時間下面積(AUC _{0-∞})	12100±2227(ng·hr/mL)

(2) Population Pharmacokinetics解析

非小細胞肺癌患者45例に本剤1回800~1250mg/m²を、30分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラシル体代謝物(2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロウリジン:dFdU)の血漿中濃度をHPLC法により測定し、本剤の薬物動態に対する症例背景(性・年齢など)の影響をNONMEM法を用いたpopulation pharmacokinetics解析により検討した。
その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。
注)本剤の非小細胞肺癌における1回用量は1000mg/m²である。

パラメータ	母集団平均値の推定値 < >: 例内変動, (): 範囲
血漿クリアランス(CL)	187L/hr<35.5%>
中心コンパートメントの分布容積(V ₁)	17.1L<69.4%>
末梢コンパートメントの分布容積(V ₂)	26.8L
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	
	(男性) 97.5L/hr
	(女性) 33.2L/hr
消失半減期(t _{1/2})	
	(男性) 19.7min(15~27min)
	(女性) 40.9min(36~44min)
定常状態における分布容積(V _{ss})	46.1L(36.2~85.3L)

血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも1時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた。なお、1000mg/m²投与時の血漿中濃度時間下面積(AUC_{0-∞})は血漿クリアランス(CL)から、5347.6ng·hr/mL・m²と算出される。

(3) 外国での臨床試験におけるPopulation Pharmacokinetics解析

国内での成績とはほぼ同様の結果であったが、外国における試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆されており、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向を認めた。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高齢のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた。

(4) 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用

外国で実施した臨床試験において、転移性乳癌患者に本剤とパクリタキセルを併用投与(16例)(3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1250mg/m²を投与)した⁹。本剤とパクリタキセルを併用投与した1日目及び本剤を単独投与した8日目に於ける本剤の未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

パラメータ	併用投与(1日目)	単独投与(8日目)
最高血漿中濃度(C _{max})	33500±18700(ng/mL)	30300±10200(ng/mL)
血漿中濃度時間下面積(AUC _{0-∞})	19100±9300(ng·hr/mL)	16900±4670(ng·hr/mL)
血漿クリアランス(CL)	76.4±27.3(L/hr/m ²)	78.7±19.9(L/hr/m ²)
定常状態における分布容積(V _{ss})	17.4±9.44(L/m ²)	15.9±10.1(L/m ²)
消失半減期(t _{1/2})	0.276±0.0531(hr)	0.318±0.103(hr)

平均±標準偏差
*:投与量を1250mg/m²に標準化した値

2. 尿中排泄

進行性癌患者5例に¹⁴C-ゲムシタピン塩酸塩1000mg/m²を点滴静注した後に、7日間採取した尿・糞中から92~98%の放射活性が回収された。そのうち99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタピンの主な排泄経路は尿とされた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主な代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の10%未満であった。

3. 血漿中蛋白結合率⁹⁾

in vitroにおけるヒト血漿中蛋白結合率は約10%であった。

【臨床成績】*

◇非小細胞肺癌

1. 腫瘍縮小効果

本剤単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第Ⅱ相試験2試験(試験A及びB)における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの期間は以下のとおりであった^{1),2)}。

試験	適格例数	奏効例数(奏効率:%)	効果が認められるまでの期間[日]中央値(範囲)
A	73	19(26.0)	33(4~82)
B	67	14(20.9)	34.5(20~76)
合計	140	33(23.6)	34(4~82)

注)この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における有効性については十分確認されておらず前期第Ⅱ相試験での16例の検討においては、奏効例は認められなかった¹⁾。

2. 骨髄抑制発現及び回復の期間

本剤の投与後に認めた白血球減少、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を下表に示す。本データは国内で実施された臨床試験での肺癌204例でのデータであり、それぞれの副作用を認めた症例における1コース目の数値である。4コース目まで同様の解析を行ったが、いずれの副作用もコースを経るに従い増悪する傾向を認めなかった。

項目	発現例数(%)	投与前値[μL]*中央値(範囲)	最低値[μL]*中央値(範囲)	最低値までの期間[日]中央値(範囲)	最低値からの回復期間**[日]中央値(範囲)
白血球減少	131(64.2)	6700(4200~23800)	2800(700~3900)	17(3~31)	7(1~42)
好中球減少	128(62.7)	4060(1872~21182)	1202.2(49~1989)	19(3~31)	7(1~24)
血小板減少	42(20.6)	22.7万(10.0万~51.8万)	7万(1.2万~9.9万)	14(7~50)	7(2~13)
ヘモグロビン減少	126(61.8)	11.7(9.0~15.0)	9.55(6.3~10.9)	20(5~48)	7(1~65)

*:[ヘモグロビン減少]での単位は(g/dL)

**:[回復]は各副作用において、日本癌治療学会「副作用様式」グレード又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

これらの副作用で最低値に至るまでの日数は14~20日(中央値)であり、回復までの期間はいずれも7日(中央値)であった。

◇肺癌

1. 症状緩和効果(Clinical Benefit Response)及び生存期間*

本邦における本剤単独投与による肺癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅰ相試験(レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与)において、疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status(KPS)を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6%(2/7例)であった⁹⁾。外国における本剤単独投与による肺癌の5-FU無効例に対する第Ⅱ相試験及び化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において(いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与)、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は下表のとおりであった^{9),10)}。

試験	症状緩和効果における有効率 ⁹⁾	生存期間中央値	6ヵ月生存率	9ヵ月生存率	1年生存率
第Ⅱ相試験(n=68)	27.0%(17/63)	3.85ヵ月	31%	15%	4%
第Ⅲ相試験(n=63)	23.8%(15/63)	5.7ヵ月	46%	24%	18%

注)海外での症状緩和効果(Clinical Benefit Response)は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status(KPS)及び体重を総合的に評価する評価方法である。

2. 外来への移行*

本邦での第Ⅰ相試験(レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与)において、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができた。

*:本剤の承認用法・用量は、ゲムシタピンとして1回1000mg/m²週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

◇胆道癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

本剤単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅱ相試験において、適格例での奏効率及び生存期間は以下のとおりであった⁹⁾。

試験	奏効率(例数)	生存期間中央値	1年生存率
第Ⅱ相試験(n=40)	17.5%(7/40) 内訳 初発例 1/23(乳頭部癌 0/0、胆嚢癌 1/18、肝外胆管癌 0/5) 術後再発例 6/17(乳頭部癌 3/6、胆嚢癌 2/4、肝外胆管癌 1/7)	7.6ヵ月	25.0%

注)腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

(案)

ジェムザール注射用200mg
ジェムザール注射用1g (5)

◇尿路上皮癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外科で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例(Stage IV)に対して、本剤とシスプラチンとの併用投与(GC療法:4週間を1コースとして、本剤1000mg/m²を1日目、8日目及び15日目に、シスプラチン70mg/m²を2日目に投与)をM-VAC療法(メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法)と比較した第Ⅲ相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった¹⁾。

	GC群	M-VAC群	HR(95%CI)	p値
生存期間 中央値	12.8ヵ月	14.8ヵ月	1.08(0.84-1.40)	0.55 ^{*1}
腫瘍増大までの 期間中央値	7.4ヵ月	7.6ヵ月	1.02(0.82-1.28)	0.84 ^{*1}
奏効率(例数)	49.4% (81/164例)	45.7% (69/151例)	-	0.51 ^{*2}

*1:log-rank検定、*2:カイ2乗検定

◇手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外科で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象³⁾に本剤とパクリタキセルとの併用投与(GT群:3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1250mg/m²を投与)をパクリタキセル単独投与(T群:3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m²を投与)と比較した第Ⅲ相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった¹²⁾。

注)臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前、術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

	GT群	T群	HR(95%CI)	p値
生存期間	18.6ヵ月 ^{*1}	15.8ヵ月 ^{*1}	0.817 (0.667-1.000)	0.0489 ^{*2}
無増悪 生存期間	5.3ヵ月 ^{*1}	3.4ヵ月 ^{*1}	0.74 (0.62-0.88)	0.0008 ^{*2}
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差 ^{*3} :15.1% (95%CI:7.1-23.2)	

*1 中央値、*2 log-rank検定、*3 奏効率の差:GT群-T群

【薬効薬理】[※]

1. 抗腫瘍効果

ゲムシタピン(dFdC)は、非小細胞肺癌や乳癌をはじめとする第Ⅱ代ヒト固形腫瘍細胞、並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示し¹³⁾⁻²⁰⁾、その作用は濃度及び時間依存的であった¹³⁾。dFdCは、異種移植ヒト固形腫瘍モデルを用いた試験においても、非小細胞肺癌細胞(CALU-6)、乳癌細胞(H-31、H-71)及び他の様々な腫瘍細胞に対してスケジュール依存的に¹³⁾抗腫瘍効果を示した²¹⁾⁻²⁴⁾。すなわち、3-4日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞(H-74及びCPH SCLC54B)にも有効性がみられた²⁵⁾。また、ヒト肺癌細胞(MIA PaCa-2及びPANC-1)²⁶⁾、ヒト胆道癌細胞(TGBC2TKB及びHuCC1)及びヒト尿路上皮癌細胞(639-V、BFTC-909、RT-4、RT-112)においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

2. 作用機序

ゲムシタピン(dFdC)は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物(dFdCDP)及び三リン酸化物(dFdCTP)となり²⁷⁾、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す²⁷⁾。直接的には、dFdCTPがデオキシチジン三リン酸(dCTP)と競合しながら²⁷⁾DNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死(アポトーシス)を誘発する²⁸⁾。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより²⁹⁾、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が増強される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ゲムシタピン塩酸塩(JAN)

Gemcitabine Hydrochloride

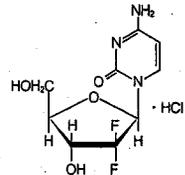
略号: GEM

化学名: (+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride

分子式: C₈H₁₀F₂N₂O₄·HCl

分子量: 299.66

構造式:



性状: 白色〜微黄白色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール及びエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約237℃(分解)

【承認条件】

肺癌に対する本剤の国内における臨床の有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

注射剤200mg:1バイアル

注射剤1g :1バイアル

【主要文献及び文献請求先】[※]

- 1) 福岡正博 他:癌と化学療法, 23, 1825 (1996)
- 2) 横山晶 他:癌と化学療法, 23, 1681 (1996)
- 3) 田口鐵男 他:癌と化学療法, 23, 1011 (1996)
- 4) 福岡正博 他:癌と化学療法, 23, 1813 (1996)
- 5) Okada, S. et al.:Japanese Journal of Clinical Oncology, 31 (1), 7 (2001)
- 6) Okusaka, T. et al.:Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 57, 647 (2006)
- 7) 社内資料:転移性乳癌患者におけるゲムシタピンとパクリタキセル併用投与時の薬物動態
- 8) Esumi, Y. et al.:Xenobiotica, 24, 957 (1994)
- 9) Rothenberg, M. L. et al.:Annals of Oncology, 7, 347 (1996)
- 10) Burris, H. A. et al.:Journal of Clinical Oncology, 15, 2403 (1997)
- 11) Von der Maase, H. et al.:Journal of Clinical Oncology, 17, 3068 (2000)
- 12) Albain K. S. et al.:Journal of Clinical Oncology, 26, 3950 (2008)
- 13) Von Hoff, D. D. et al.:Anti-Cancer Drugs, 3, 143 (1992)
- 14) Peters, G. J. et al.:Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 57 (1991)
- 15) Bhalla, K. et al.:Gynecologic Oncology, 45, 32 (1992)
- 16) Momparler, R. L. et al.:Anti-Cancer Drugs, 2, 49 (1991)
- 17) Weber, G. et al.:Biochemical and Biophysical Research Communications, 184(2), 551 (1992)
- 18) Rockwell, S. et al.:Oncology Research, 4, 151 (1992)
- 19) Hertel, L. W. et al.:Cancer Research, 50, 4417 (1990)
- 20) Plunkett, W. et al.:Cancer Research, 50, 3675 (1990)
- 21) Braakhuis, B. J. M. et al.:Cancer Research, 51, 211 (1991)
- 22) Kristjansen, P. E. G. et al.:Annals Oncology, 4, 157 (1993)
- 23) 藤田昌英 他:癌と化学療法, 21(4), 517 (1994)
- 24) Peters, G. J. et al.:Seminars in Oncology, 22(4), Suppl II, 72 (1995)
- 25) Schultz, R. M. et al.:Oncology Research, 5, 223 (1993)
- 26) Plunkett, W. et al.:Cancer Research, 48, 4024 (1988)
- 27) Plunkett, W. et al.:Cancer Research, 51, 6110 (1991)
- 28) Plunkett, W. et al.:Seminars in Oncology, 22(4), Suppl II, 19 (1995)
- 29) Plunkett, W. et al.:Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 125 (1991)
- 30) Plunkett, W. et al.:Molecular Pharmacology, 38, 567 (1990)

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。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間:月~金 8:45~17:30

®登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	①注射用エンドキサン100mg ②注射用エンドキサン500mg ③エンドキサン錠50mg
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	①1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) ②1瓶中シクロホスファミド水和物534.5mg (無水物として500mgに相当) ③1錠中シクロホスファミド水和物53.45mg (無水物として50mgに相当)
5	用法・用量	①注射用エンドキサン 100mg, ②注射用エンドキサン 500mg 1. 自覚的並びに他覚的症狀の緩解 (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3,000~8,000mg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200~1,000mg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1,000~2,000mg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) 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。 2. 乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (1) <u>ドキシソルピシン塩酸塩</u> 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日間休業する。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) <u>エピルピシン塩酸塩</u> 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日間休業する。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) <u>エピルピシン塩酸塩</u> 、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日間休業する。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。

5	用法・用量	<p>3. 造血幹細胞移植の前治療</p> <p>(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 <u>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.</u></p> <p>(2) 重症再生不良性貧血の場合 <u>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.</u></p> <p>(3) 悪性リンパ腫の場合 <u>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.</u></p> <p>(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 <u>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.</u></p> <p>4. 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.</u> <u>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.</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加, 波線部は今回変更)</p> <p>③エンドキサン錠 50mg</p> <p>1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>(1) 単独で使用する場合 <u>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100~200mgを経口投与する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する.</u></p> <p>(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合 <u>単独で使用する場合に準じ, 適宜減量する.</u></p> <p>2. 治療抵抗性のリウマチ性疾患 <u>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50~100mgを経口投与する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する.</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加, 波線部は今回変更)</p>
---	-------	--

6	効能・効果	<p>①注射用エンドキサン 100mg, ②注射用エンドキサン 500mg</p> <p>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 (ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 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, 膵癌, 肝癌, 結腸癌, 睪丸腫瘍, 絨毛性疾患 (絨毛癌, 破壊胞状奇胎, 胞状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫</p> <p>2. 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 乳癌 (手術可能例における術前, あるいは術後化学療法)</p> <p>3. 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)</p> <p>4. 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, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等), 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</u> (下線部は今回追加)</p> <p>③エンドキサン錠 50mg</p> <p>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 (ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 乳癌 急性白血病, 真性多血症, 肺癌, 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, 膵癌, 肝癌, 結腸癌, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 睪丸腫瘍, 絨毛性疾患 (絨毛癌, 破壊胞状奇胎, 胞状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫</p> <p>2. 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, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等), 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</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備考	本剤は, アルキル化剤であり, 今回「治療抵抗性のリウマチ性疾患」に関する効能追加について申請した。

**2011年X月改訂 (第12版, 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂)
*2009年6月改訂

日本標準商品分類番号
874211

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)

アルキル化剤**

劇薬, 処方せん医薬品⁽¹⁾*

注射用 **エンドキサン**[®] 100mg ①
注射用 **エンドキサン**[®] 500mg ②

	①	②
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	2011年X月	2011年X月

注射用シクロホスファミド水和物
Endoxan[®]

シオノギ製薬

【警告】**

- 本剤とペ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ペ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 (抗感染症薬の投与等) 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)】

- ペ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ことがある。]

【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
成分・含量 (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)
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

注1) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

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 (ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 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	(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。
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, 破壊胞状奇胎, 胞状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫	(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。
2. 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 (手術可能例における術前, あるいは術後化学療法)	(1) ドキソ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日間休業する。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。

(1)

効能・効果	用法・用量
	<p>(2) エピルピ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/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休業する。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。</p> <p>(3) エピルピシン塩酸塩、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/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休業する。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。</p>
<p>3. 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）</p>	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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>

効能・効果	用法・用量
<p>4. 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（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、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</p>	<p>(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/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。</p> <p>(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/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。</p>

＜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。
- 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ことがあるので、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、休業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。

- (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) 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)
- (4) 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。
- (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (6) 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。

3. 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、それぞれを単独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
パソプレシン	パソプレシンの作用が减弱されることがある。	本剤がパ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン 塩酸塩、エピル ビシン塩酸塩等	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。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状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) 骨髄抑制(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。
〔※：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⁾。〕
- 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

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。

(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
循環器		心電図異常, 心悸亢進, 低血圧	
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, Al-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, ウイルス性脳炎, 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。[催奇形性を疑う症例報告があり, また, 動物試験 (ラット) で催奇形作用が報告されている³⁾。]
- (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。

9. その他の注意

本剤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⁴⁾。

[(1)削除]

【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⁵⁾。(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 ^{注1)} (mg/kg)	n	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
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	6)
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02	7)
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000	8)
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	9)

(mean±S. D.)

2. 分布

- (1) 分布容積: 0.763±0.161 L/kg (mean±S. D.)¹⁰⁾ (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¹¹⁾。

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)¹²⁾
- (2) 代謝物¹³⁾：4-ヒドロキシシクロホスファミド^{*}、アルドホスファミド^{*}、ホスファミドマスタード^{*}、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/kg^{*} 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¹⁴⁾。(※：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¹³⁾、活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%⁵⁾、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¹⁵⁾。
5. その他
血漿蛋白結合率：シクロホスファミド 12~24%¹³⁾ (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	膀胱癌	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
骨腫瘍	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^{16)~19)}。
- (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²⁰⁾。
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²¹⁾。
- (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²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

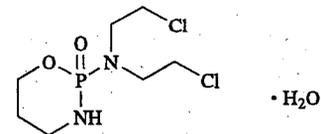
一般的名称：シクロホスファミド水和物 (JAN) [日局]
Cyclophosphamide Hydrate

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：C₇H₁₆Cl₂N₂O₂P · H₂O

分子量：279.10

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、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°C

分配係数：4.27 [1-オクタノール/水]

【包装】

注射用エンドキサン 100mg：10 瓶

注射用エンドキサン 500mg：1 瓶

【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) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床, 1982, 16(2), 517 [198200663]
- 4) Trasler, J. M. et al. : Nature, 1985, 316, 144 [198503489]
- 5) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, 100,

注射用エンドキサン(6)

- 95 [198101631]
6) Schuler, U. et al. : Cancer Chemoter. Pharmacol., 1987, 20, 248
[198702539]
7) Schuler, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1991, 40, 521
[200301577]
8) Fasola, G. et al. : Hemotologica, 1991, 76, 120 [200301703]
9) Ren, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 64, 289 [200301553]
10) Wagner, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1984, 34(1), Nr.
3, 313 [198402886]
11) Rutman, R. J. : Proc. 3rd. Bielafelder Symposium, 1962, 105
[196200093]
12) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, 53(23), 5629
[199302712]
13) 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
14) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, 33, 226 [197300522]
15) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, 26, 69 [198702357]
16) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, 21, 1412 [196100101]
17) 山口健二ほか : 基礎と臨床, 1982, 16(6), 2997 [198200661]
18) 桜井欽夫ほか : 最新医学, 1961, 16(6), 1729 [196100102]
19) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, 19, 986 [195900062]
20) 海老名敏明ほか : 日本臨牀, 1961, 19(10), 1990 [196100005]
21) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493
[196500117]
22) 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
<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

* * 2011年X月改訂 (第11版, 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂)
* 2009年6月改訂

貯 法: 30℃以下で保存
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

日本標準商品分類番号
874211

アルキル化剤**

劇薬, 処方せん医薬品^{※1)}

エンドキサン[®]錠50mg^①

シクロホスファミド水和物錠

Endoxan[®]

	①
承認番号	21900AMX01512
薬価収載	2007年12月
販売開始	1992年10月
効能追加	2011年X月

シオノギ製薬

【警告】**

1. 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⁾。]
2. 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。
3. 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)】**

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

【組成・性状】

1. 組成

販売名	エンドキサン錠 50mg
成分・含量 (1錠中)	シクロホスファミド水和物 53.45mg (無水物として50mgに相当)
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, グリセリン, リン酸水素カルシウム水和物, ゼラチン, タルク, ステアリン酸マグネシウム, モンタン酸エステルワックス, ポリソルベート 20, カルメロースナトリウム, ポビドン K25, 軽質無水ケイ酸, マクロゴール 35000, 沈降炭酸カルシウム, 酸化チタン, 精製白糖

2. 性状

販売名	エンドキサン錠 50mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠で, においはない。
外形	 表面 裏面 側面
大きさ	直径 約 8.1mm 厚さ 約 4.6mm
重量	約 0.24g

【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狀の緩解 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫 (ホジキン病, リンパ肉腫, 網膜肉腫), 乳癌 急性白血病, 真性多血症, 肺癌, 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, 膀胱癌, 肝癌, 結腸癌, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 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 100~200mg を経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
2. 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 (顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等), 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	(2) 他の抗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。 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 50~100mg を経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

【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) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。]
 - (2) 腎障害のある患者 [腎障害が増悪するおそれがある。]
 - (3) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。]
 - (4) 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。]
 - (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) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 骨髄抑制, 出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので, 頻回に臨床検査 (血液検査, 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。
 - (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。
 - (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,

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

(1)

性腺に対する影響を考慮すること。

- (5) 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。

3. 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
ペントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で、本剤投与中にペ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）においてペントスタチン（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、それぞれを単独投与したときと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、ペ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	本剤の作用が減弱することがある。	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減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。
アントラサイクリン系 薬剤 ドキシロピシン塩酸塩、 エビルピシン塩酸塩等	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

エンドキサンP錠[※]の承認時における安全性評価対象例42例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は32例（76%）に認められた^{2)~4)}。

（※：エンドキサンP錠は本剤の旧販売名）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状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) 骨髄抑制（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。
- 4) イレウス、胃腸出血（0.1~5%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（0.1~5%未満）：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（0.1~5%未満）：心筋障害、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 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。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害、黄疸、コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇、蛋白尿、浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、味覚異常、口渇、潰瘍性口内炎、胸やけ、おくび、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛、眩暈、不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症、卵巣機能不全、無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱、創傷の治癒遅延、高血糖、CK（CPK）上昇	

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。【確奇形性を疑う症例報告があり、また、動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている。】

- (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
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]
8. 適用上の注意
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、更には穿孔を起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。)
9. その他の注意
本剤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⁾。

【薬物動態】

1. 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⁶⁾。(in vitro)
- (2) 代謝物⁷⁾：4-ヒドロキシシクロホスファミド^{*}、アルドホスファミド^{*}、ホスファミドマスタード^{*}、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)
2. 排泄
(外国人によるデータ)
(参考)
- (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/kg^{*}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⁸⁾。(※：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⁷⁾、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¹⁰⁾。
3. その他
血漿蛋白結合率：シクロホスファミド 12~24%⁷⁾ (外国人によるデータ)

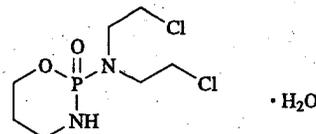
【薬効薬理】

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^{11)~14)}。
- (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¹⁵⁾。
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¹⁶⁾。
- (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¹⁷⁾。

【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：C₇H₁₆Cl₂N₂O₂P · H₂O
分子量：279.10
化学構造式：



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】

エンドキサン錠 50mg：PTP100 錠 (10 錠×10)

【主要文献】

[文献請求番号]

- Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, 12, 217 [199302440]
- 森本健ほか：社内資料 (乳癌の術後再発予防における使用経験, 1988) [198801998]
- 吉田穰：社内資料 (早期乳癌の術後再発予防における使用経験, 1988) [198801999]
- 中里博昭ほか：社内資料 (胃癌の術後再発予防等における使用経験, 1988) [198801997]
- Trasler, J. M., et al. : Nature, 1985, 316, 144 [198503489]
- Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, 53(23), 5629 [199302712]
- 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
- Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, 33, 226 [197300522]
- Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, 100, 95 [198101631]
- Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, 26, 69 [198702357]
- Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, 21, 1412 [196100101]
- 山口健二ほか：基礎と臨床, 1982, 16(6), 2997 [198200661]
- 桜井欽夫ほか：最新医学, 1961, 16(6), 1729 [196100102]
- Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, 19, 986 [195900062]
- 海老名敏明ほか：日本臨牀, 1961, 19(10), 1990 [196100005]
- Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493 [196500117]
- Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497 [196500116]

【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。

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
<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