

症な急性 GVHD の発症や生着不全が非常に多いため、その対策として免疫担当細胞である T 細胞を除いた、大量の CD34 陽性細胞のみの移植が行われています。ただし技術的に実施施設が限られていますし、未承認の免疫抑制剤を使う場合があるなど試験的な面もあります。臍帯血移植と比較した場合には、生着までの日数が短いこと、また再発した場合に、免疫力を高める目的でドナーの方のリンパ球を移植することができるなどの有利な点があります。臍帯血移植と比べ、どちらが優れているかについては結論が出ていません。

3) 複数臍帯血移植

十分な数の細胞を移植するために、異なった臍帯血を同時に移植するもので、国内でも 2003 年から一部の機関で試験的に行われ、その安全性が確認されるとともに、生着までの日数には差がないものの比較的良好な成績が得られています。その結果をふまえ、現在移植施設を拡大して通常の臍帯血移植と成績を比較する臨床試験が行われています。米国における成績でも生着までの日数には差がないものの、生存には問題のない程度に急性 GVHD が強く、再発率の低いことが報告されています。

4) 海外の骨髄バンクを通じたドナー検索

米国、韓国や台湾の骨髄バンクを通じて HLA の一致したドナーを検索し、提供を受けることができますが、再度検索の期間が必要ですし、約 300 万円の追加の自己負担がかかります。また HLA が一致した場合でも、人種の差によると思われる重症の GVHD が起こる場合があるなど、どのような場合に有効かについては結論が出ていません。

5) 移植なしでの化学療法

我々はこれまでの国内外での成績をもとに、現時点で移植をしなかった場合より移植をした場合の方が、患者さんの予後が期待できると判断し、今回の臨床試験への参加を求めています。しかしながらご説明させていただいたように移植に伴う合併症や治療関連死が多いことも事実であり、移植しなかった場合の方がより長期に生存できる可能性もあります。

8. 再発について

完治を目指して移植を行った場合でも、残念ながら再発する場合があります。これまでに臍帯血移植を行った 706 例の患者さんの中で移植後 1000 日までに 48%に再発が認められたと報告されています。その場合の方針については改めて患者さん、ご家族とも十分にお話し合いをさせて頂き、決定致します。

9. 試験参加の中止について

以下の場合、試験への参加を中止し、患者さんの状態に応じて速やかに適切な処置を行います。

- 1) セルプロセッシングセンターでの分離、培養過程で不備が生じた場合
- 2) 試験開始後、この試験で定めた規準に合わないことが判った場合
- 3) 患者さんの状態から、医師が試験への参加が継続出来ないと判断した場合
- 4) 患者さんが同意を撤回した場合

10. 臨床試験の予定参加期間

この試験に参加された場合の予定参加期間は、試験参加の同意、登録から移植（1ヶ月以内）、移植後観察期間 3、4ヶ月及び退院後追跡期間 6、7ヶ月の約 1 年間になります。

11. 臨床試験への予定参加人数

この試験では適格規準にあった急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群の患者さん 10 名に参加して頂く予定です。

12. プライバシーの保護

この臨床試験の結果は、「急性白血病等患者に対する同種臍帯血由来 *ex vivo*

増幅 CD34 陽性細胞移植」に関する効果や安全であるかどうかを決めるために使用され、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際に患者さんの名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんやご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。

また、臨床試験への参加を承諾されますと、臨床試験の内容を確認するために、再生医療審査会（臨床試験の実施に関して決定する委員会）の人、この臨床試験の関係者（このセンターの職員など）などが患者さんの診療録をみる場合がありますが、これらの人たちは業務上知りえたことに関して守秘義務があり、患者さんやご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。この同意書に署名されますと、製造製品の効き目や副作用について調べるために、上記の人たちが診療録などの内容を見ることについてもご了承いただくこととなります。

もし将来、この臨床試験で得られたデータを他の研究に用いる場合には、改めて再生医療審査会の承認を受け、データから患者さんが特定できない方法で用います。

13. 臨床試験の費用

この臨床試験では、通常の臍帯血移植として保険診療を行います。ただし増幅臍帯血移植日から 3 日間は自費診療とし、厚生労働科学研究費補助金より賄われます。また細胞の培養、分離、品質管理など増幅臍帯血の調整にかかる費用、および保険適応外の諸検査にかかる費用は厚生労働科学研究費補助金より賄われます。

14. 健康被害が発生した場合

この臨床試験の参加中に何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。適切な治療を行います。

この臨床試験は、これまでの報告をもとに科学的に計画され慎重に行われま

すが、もし臨床試験の参加期間中あるいは終了時に、副作用などの健康被害が生じた場合には担当医師をはじめ、医療スタッフが適切な診療と治療を行います。

患者さんご自身が、担当医師に事実と違った報告をしたり、担当医師の指示に従わなかったり、指示された用法用量を守らなかったことによって、その健康被害が生じた場合には、その限りではありません。

この研究に伴って健康被害が発生した場合も、過失がない限り金銭的な補償（賠償）はありません。

また試験に参加して頂いたことに対する謝礼金や通院等にかかる交通費をお支払いすることはありません。

15. 参加に伴い守っていただきたい事項

- 1) 体調に何か異変を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。
- 2) 担当医師の指示に従って治療を受けてください。
- 3) 現在服用されている医薬品、健康増進用食品、ビタミン剤などはすべて担当医師に報告し、服用を続けてよいかどうかについてご相談ください。
- 4) この臨床試験について知りえた知識については口外しないでください。

上記の内容を守っていただけない場合には、担当医師から臨床試験参加の中止をお願いする場合があります。

16. 臨床試験後の結果の取り扱い

臨床試験の結果について知りたい場合は、担当医師に申し出てください。

臨床試験で発生したデータなどは 10 年間保管いたします。臨床試験終了後 10 年経過した時点で再生できない形で廃棄します。

保存しておいた検体を廃棄する場合は、匿名のまま、密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。

この試験の結果によって生じる特許やその他の知的財産に関する権利は、この研究の主任研究者に帰属します。

17. 問い合わせ

この臨床試験について、心配なことやわからないこと、また何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師におっしゃって下さい。

担当診療科（部）

■責任医師名・職名

■担当医師名・職名

連絡先電話番号

時間外緊急連絡先

■相談窓口

連絡先電話番号

18. 研究組織

本試験は厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業）「サイトカインで培養した増幅臍帯血による臍帯血移植の臨床研究」班の研究として行います。

本研究は厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業）「サイトカインで培養した増幅臍帯血による臍帯血移植の臨床研究」班からの資金に基づいて行われます。データ管理は財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センターの支援を受けます。また検査の一部に関しては三菱化学ピーシーエル社の援助を受けて行われます。

援助を受ける三菱化学ピーシーエル社との利害関係は一切ありません。

主任研究者

所属 先端医療センター 血液再生研究グループ
先端医療センター病院 診療開発部医療診療科
職名・氏名 グループリーダー・伊藤 仁也

副主任研究者

所属 先端医療センター 血液再生研究グループ
職名・氏名 田中 宏和

説明日

西暦 200 年 月 日

説明を行った医師・協力者

所属 _____

職名・氏名 _____

先端医療センター長 殿

臨床研究参加の同意文書

私は本臨床研究名：急性白血病等患者に対する同種臍帯血由来 *ex vivo* 増幅 CD34 陽性細胞移植に関する臨床第 I 相 / 第 II 相試験について、別紙の説明を読み、また担当医師から以下の項目の十分な説明を受けました。

- 臨床研究の目的（研究を伴うこと）と方法
- 決められた検査は受けなければいけないこと
- 予想される効果および副作用
- 他の治療方法
- 臨床研究の期間と費用
- 同意しない場合も不利益を受けないこと
- この臨床研究に関する情報が逐次得られること
- 人権保護のためにとられる措置（プライバシーの保護について）
- 健康被害が発生した場合について
- 参加に伴い守らなければならない事項
- この臨床研究に関する質問はいつでもできること、およびその問い合わせ先

私は上記臨床研究について、説明文書による十分な説明を受け、内容を理解致しましたので、私自身の自由意思によりこの研究に参加することに同意します。ただし、研究参加の途中でお断りする事があることを申し添えます。

同意日：200 年 月 日 本人氏名：_____（自署）

同意日：200 年 月 日 代諾者氏名：_____（自署）
本人との続柄：_____

* 患者さんが 20 歳未満の場合、代諾者の署名が必要です。

説明文書を持って 200 年 月 日に説明を行いました。

同意取得日：200 年 月 日

担当医師 _____ 科(部) _____ 印

同意撤回書

病院 病院長殿

私は、「試験名：急性白血病等患者に対する同種臍帯血由来 *ex vivo* 増幅 CD34 陽性細胞移植に関する臨床第 I 相 / 前期第 II 相試験」へ参加することに同意しましたが、同意を撤回します。

なお、治療中止後の追跡観察への参加は

- 同意を継続します
- 同意撤回します

同意撤回年月日： _____ 西暦 20 ____ 年 ____ 月 ____ 日

本人署名： _____

代諾者署名： _____

- 被験者本人が未成年の場合、代諾者の署名が必要です。

付録 2. 医薬品添付文書

** 2005 年 9 月改訂 (第 9 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)
* 2005 年 4 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)

抗悪性腫瘍剤

注射用シクロホスファミド

製薬, 指定医薬品, 処方せん医薬品^{注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	2005 年 9 月	2005 年 9 月

シオノギ製薬

Endoxan[®]

【警告】**

- 本剤とベントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとベントスタチンとの併用により, 心毒性が発現し死亡した症例が報告されている¹⁾。]
- 本剤を含むがん化学療法は, 緊急時に十分対応できる医療施設において, がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで, 本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては, 各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また, 治療開始に先立ち, 患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し, 同意を得てから投与すること。
- 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には, 下記の点に注意すること。
 - 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。
 - 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので, 下記につき十分注意すること。
 - 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - 本剤投与後, 患者の観察を十分に行い, 感染症予防のための処置 (抗感染症薬の投与等) 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。

【効能・効果】**

- 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, 膀胱癌, 肝癌, 結腸癌, 睾丸腫瘍, 絨毛性疾患 (絨毛癌, 破壊胎状奇胎, 胎状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫
- 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)
- 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)

＜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。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- ベントスタチンを投与中の患者¹⁾ [「相互作用」の項参照]
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 重症感染症を合併している患者 [特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は, 感染症が増悪し致命的となることがある。]

【用法・用量】**

- 自覚的並びに他覚的症状の緩解
(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 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, 一時休薬し, 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。
- 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。

【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
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

注 1) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

(1)

注射用エンドキサン (2)

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) 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/m²（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4 クール繰り返す。
 なお、年齢、症状により適宜減量する。
- (2) エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4 ～ 6 クール繰り返す。
 なお、年齢、症状により適宜減量する。
- (3) エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4 ～ 6 クール繰り返す。
 なお、年齢、症状により適宜減量する。
3. 造血幹細胞移植の前治療
- (1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合
 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 60mg/kg を 2 ～ 3 時間かけて点滴静注し、連日 2 日間投与する。
- (2) 重症再生不良性貧血の場合
 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50mg/kg を 2 ～ 3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。
- (3) 悪性リンパ腫の場合
 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50mg/kg を 2 ～ 3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。
 患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。
- (4) 遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）の場合
 通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50mg/kg を 2 ～ 3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間又は 1 日 1 回 60mg/kg を 2 ～ 3 時間かけて点滴静注し、連日 2 日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。
 Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量 40mg/kg（5 ～ 10mg/kg を 4 日間）を超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 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。
- (1) 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。
- (2) 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。
2. 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】*

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〕
- (7) 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。
- 1) 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。〕
- 2) 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。〕
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。
 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)

注射用エンドキサン (3)

(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。	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。
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減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	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩、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、遅延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. 副作用

再評価結果時の自覚的並びに他覚的症候緩和における安全性評価対象例 5021 例 (経口投与を含む) 中、主なものは、白血球減少 1903 例 (37.90%)、悪心・嘔吐 1041 例 (20.73%)、脱毛 1221 例 (24.32%) 等であった。

また、急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中、主なものは悪心・嘔吐 61 例 (91%)、下痢、口内炎各 42 例 (各 63%)、脱毛 38 例 (57%) であった。

(1) 重大な副作用

(副作用の発現頻度は再評価結果の成績による)

造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

- ショック、アナフィラキシー様症状 (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。
- 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。
- 出血性膀胱炎、排尿障害 (頻度不明²⁾)：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。

(注：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⁾。)

- 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。
- 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。
- 心筋障害、心不全 (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。
- 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。
- 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

1) 再評価結果における安全性評価例の集計

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、CR (CPK) 上昇	創傷の治癒遅延、高血糖

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

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

(3)

注射用エンドキサン (4)

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) で催奇形性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
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
(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、硬結をみることがある。
9. その他の注意
(1) 適応外疾患 (ウェゲナー肉芽腫症等) に対する投与例で、重篤な副作用 (抗利尿ホルモン不適合分泌症候群等) が報告されている。
(2) 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⁾。

【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 (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg · hr/mL)
20	8	1.31 ± 0.73	4.66 ± 1.20

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

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

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

半減期 (hr)		P 値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p < 0.0005	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
血清蛋白結合率：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

(4)

注射用エンドキサン (5)

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), 17), 18), 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, 悪性腫瘍細胞の核酸代謝を阻害することにより, 作用を発揮するといわれている。
- (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]

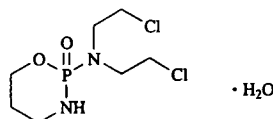
Cyclophosphamide Hydrate

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：C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P · 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 °C

EXJ 39 DA

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

【主要文献及び文献請求先】

[文献請求番号]

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

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

F A X (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

®：バクスター社登録商標

(5)

Z4

※2007年4月改訂（第2版）
2006年5月作成

貯法：室温保存

使用期限：外箱及びアンブル
に表示

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品[※]

再発・難治性
急性白血病・悪性リンパ腫治療剤

キロサイド[®]N注400mg

Cycloside N Injection 400mg

<シタラビン製剤>

日本標準商品分類番号

874224

承認番号	21700AMX00135000
薬価収載	2006年6月
販売開始	2000年4月
効能追加	2002年11月

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

警告

シタラビン大量療法

- シタラビン大量療法（以下、本療法）は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。
また、緊急医療体制の整備された医療機関においてがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。他の抗腫瘍剤と併用する場合、適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。
- 本療法施行にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 本療法は強い骨髄機能抑制作用を有する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が確認されている。
本療法を施行したすべての患者に強い骨髄機能抑制が起こり、その結果致命的な感染症及び出血等を惹起することがあるので、本療法施行にあたっては、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行う等、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
- 感染症あるいは出血傾向が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、本療法施行時に骨髄が低形成あるいは前治療又は他の薬剤による骨髄機能抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は施行しないこと。
- 本療法により白血球（好中球）数が減少しているとき、38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合には感染症を疑い、血液培養により感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
- 本療法施行にあたっては、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択すること。
なお、本療法施行時には、添付文書を熟読すること。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な感染症を合併している患者
〔感染症が増悪し致命的となることがある。〕

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
骨髄機能抑制のある患者（「警告」の項参照）

組成・性状

1. 組成

本剤は1管（20mL）中、シタラビン400mgを含有する。
添加物として、塩化ナトリウム180mgを含有する。

2. 製剤の性状

本剤は、無色澄明の水溶性注射液である。
pH：8.0～9.3 浸透圧比：1.1～1.5

効能・効果

シタラビン大量療法

再発又は難治性の下記疾患

- ・急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）
- ・悪性リンパ腫

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

用法・用量

シタラビン大量療法

1. 急性骨髄性白血病

通常、成人には、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、シタラビンとして1回3g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

2. 急性リンパ性白血病

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

3. 悪性リンパ腫

通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、1日1～2回3時間かけて点滴で1～2日間（最大2回）連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 点滴時間は本剤の有効性及び安全性に関与しており、時間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経毒性の増加につながるおそれがあり、時間の延長は患者の負担も大きく、薬剤の暴露時間増加により骨髄抑制の遷延に伴う感染症・敗血症の増加につながるおそれがある。
- 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者
〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者
〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
〔「重要な基本的注意」の項参照〕

- (3)感染症を合併している患者
 [骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。]
 (「警告」、「重要な基本的注意」の項参照)
- (4)高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (5)小児 (「重要な基本的注意」の項参照)
- (6)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意

(1)本療法施行にあたっては、患者の状態を十分観察し、以下の事項について特に注意すること。

1) 本療法の強い骨髄機能抑制作用により、白血球数減少及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、感染予防として無菌状態に近い状況下 (無菌室、簡易無菌室等) で治療を行うこと。また、必ず感染予防処置 (消化管殺菌、真菌予防等) を行うこと。

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

②G-CSFは、承認されている範囲内で、積極的に投与する。

2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合には、併用する薬剤の組合せ、用量等に注意すること (「相互作用」の項参照)。

3) 本療法中に急激に白血球数が減少し、高度の骨髄機能抑制が予想される場合は、効果と副作用を評価し、休薬、減量、中止等、適切な処置を行うこと。

4) 本療法開始後は、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査、肺機能検査等) を行う等、患者の状態を十分に観察し、白血球数や血小板数の減少により重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は、投与を中止すること。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等、適切な処置を行うこと。

5) 本療法の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行う等、患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等、適切な処置を行うこと。

(2)本療法に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。

眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。

皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑 (しばしば高度の痛みを伴う) 等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。

(3)腎障害のある患者では、中枢神経系障害が多く発生すると報告があるので、減量を考慮する等注意して投与すること。

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

(5)小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

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

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗腫瘍剤	併用により骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量する等慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。
放射線照射		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルシトシン	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、併用する場合には患者の状態を観察しながら、減量する等慎重に投与すること。 フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。 フルシトシンの血中濃度の低下による。
※フルダラビン	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	<i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、シタラビンの活性代謝物である Ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。

4. 副作用

シタラビン大量療法

再発又は難治性急性白血病を対象とした臨床第 II 相試験において、本療法との因果関係が否定できない死亡例が 5 例 (感染症、真菌性肺炎・敗血症、心不全、成人呼吸窮迫症候群、肝不全) 認められた。

安全性評価対象症例 41 例中、発現した副作用は食欲不振 (95.1%)、嘔気 (90.2%)、嘔吐 (80.5%)、下痢 (58.5%) 等の消化器症状、その他発熱 (90.2%)、全身倦怠感 (92.7%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害 (頻度不明)

汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、網赤血球減少、巨赤芽球様細胞の発現等の副作用が強くなるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、高度な骨髄機能抑制の持続により、重篤な感染症、敗血症、出血等を併発し、死亡した症例も報告されている (「警告」の項参照)。

2) ショック (頻度不明)

ショックを起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められる場合は投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

3) シタラビン症候群 (頻度不明)

シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがあるので、十分観察を行うこと。この症候群は通常薬剤投与後 6~12 時間で発現する。なお、このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。

4) 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎 (頻度不明)

急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影・間質性陰影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

※ 5) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 不整脈、心不全 (頻度不明)

完全房室ブロック (2.4%) や徐脈あるいは心筋障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 7) 消化管障害 (頻度不明)
消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害があらわれたとの報告があるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 中枢神経系障害 (頻度不明)
一般に可逆的である言語障害、運動失調、傾眠、昏睡、白質脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 肝臓障害 (頻度不明)
肝臓障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 急性肺炎、肺浮腫、有痛性紅斑 (頻度不明)
急性肺炎、肺浮腫、有痛性紅斑があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

60歳以上の高齢者には、中枢神経系障害があらわれやすいので十分注意し、1回投与量1.5g/m²までの減量投与も考慮し、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、一般に高齢者では生理機能が低下しているの、用量並びに投与間隔に留意する等患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。

地固め療法においても、支持療法を積極的に行い、患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。

なお、本療法を高齢者に施行するにあたっては、患者の全身状態等を考慮し、慎重に患者を選択すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験(マウス、ラット)で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦

授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

本剤には「一点カットアンプル」を採用しているが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

9. その他の注意

(1) シタラビンの通常量療法では、承認外投与経路である髄腔内投与でメトトレキサートと併用された症例(しばしば放射線照射も併用されている)で、まれに白質脳症等の中枢神経系障害が報告されている。

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

(3) 染色体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている^{14),15)}。

薬物動態^{注)}

注)：日本人のデータでない

注)：本剤の承認された1回用量は2g/m²である。

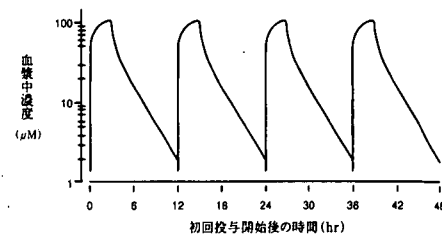
1. 血漿中濃度

(1) 単回静脈内投与¹⁾

¹⁾H-シタラビンの3g/m²を癌患者に単回静脈内投与した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相10~20分、第二相2~3時間の半減期で消失した。

(2) 持続点滴静脈内投与²⁾

急性白血病患者4例にシタラビン3g/m²/回を12時間毎に3時間持続点滴静脈内投与して得られた薬動的パラメータを用いてシミュレートした血漿中シタラビン濃度推移を示す。



シタラビン 3g/m²を12時間毎に3時間持続点滴静脈内注射後の血漿中シタラビン濃度経時推移(シミュレーション)

2. 代謝と排泄¹⁾

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

シタラビンの尿中排泄率

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

臨床成績

1. 再発・難治性急性白血病に対する効果²⁾

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

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

2. 再発・難治性急性リンパ性白血病に対する効果 (併用療法)^{4)~7), 11)}

注)：日本人のデータでない

注)：本剤の承認された1回用量は2g/m²である。

外国において再発・難治性急性リンパ性白血病を対象に実施されたシタラビン大量療法 (2~3g/m²/12時間×4~10回) を組み入れた併用療法では、ミトキサントロンとの併用で完全寛解率64% (7/11例) 及び50% (12/24例)、L-アスパラギナーゼとの併用で完全寛解率45% (10/22例)、エトポシドとの併用で完全寛解率56% (10/18例) であった。

3. 再発・難治性悪性リンパ腫に対する効果 (併用療法)^{16)~18), 21)}

注)：日本人のデータでない

注)：本剤の承認された1回用量は2g/m²である。

外国において再発・難治性悪性リンパ腫を対象に実施されたシタラビン大量療法を組み入れた併用療法における完全寛解率はそれぞれ、DHAP (シタラビン2g/m²×2+デキサメタゾン+シスプラチン) で31% (28/90例)、ESHAP (シタラビン2g/m²×1+エトポシド+メチルプレドニゾン+シスプラチン) で37% (45/122例)、NOAC (シタラビン3g/m²×2+ミトキサントロン) で23% (7/31例) であった。

薬効薬理

シタラビン大量療法における薬理学的特徴は以下のとおりである。

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

再発・難治性白血病患者では白血病細胞におけるヌクレオシド細胞膜透過能が低下していると考えられている¹⁹⁾。シタラビン大量療法で細胞外のシタラビン濃度を高めることにより、細胞内外の濃度差が大きくなり、トランスポーターを介する膜透過が亢進し、細胞内シタラビン濃度が上昇する。そのため、リン酸化の基質であるシタラビンの量が増加し、結果的に細胞内Ara-CTP濃度の上昇をもたらし、抗腫瘍効果に結びつくものと考えられる²⁰⁾。

(2)シタラビン大量投与により細胞内Ara-CTP濃度を高め、薬剤耐性を克服する^{10), 21)}。

(3)シタラビン大量投与時に生成するAra-Uがシタラビンの殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強させる^{9), 11)}。

①生成物の競合阻害を介しデオキシシチジンデアミナーゼによるシタラビン不活性化を抑制する。

②細胞周期をS期に滞留させ、このS期細胞の蓄積が、デオキシシチジンキナーゼ等のS期に特異的な酵素の相対的增加を引き起こ

し、シタラビン→Ara-CMP→Ara-CTP→シタラビン-DNAの代謝を促進する。

(4)シタラビン大量投与により到達する最高血漿中濃度以下の濃度で、細胞周期のS期に特異的にアポトーシスを誘導する^{12), 13)}。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：シタラビン (Cytarabine) (JAN)

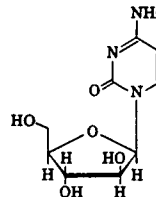
慣用名：シトシンアラビノシド (Cytosine arabinoside)

化学名：4-Amino-1-β-D-arabinofuranosylpyrimidin-2(1H)-one

分子式：C₉H₁₃N₅O₅

分子量：243.22

化学構造式：



融点：約214℃ (分解)

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

取扱い上の注意

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

包装

キロサイドN注400mg：10管

主要文献

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

文献請求先

日本新薬株式会社 学術部 医薬情報課 くすり相談担当
 〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
 TEL 075-321-9064
 FAX 075-321-9061

製造販売元
日本新薬株式会社
 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14



【 * 2006年6月改訂 (第12版)
* 2006年1月改訂】

日本標準商品分類番号 873999

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

免疫抑制剤

(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、指定医薬品、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)

承認番号	16000MZY00301000
薬価収載	1985年12月
販売開始	1986年2月
再審査結果	1994年3月
効能追加	2005年1月

サンディミュン®注射液

Sandimmun®

シクロスポリン注射液

NOVARTIS

【警告】

臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- * 3. タクロリムス (外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタンを投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

品名	サンディミュン注射液
成分・含量	1アンプル (5mL) 中シクロスポリン (日局) 250mg
外観・性状	淡黄色の粘性の液
添加物	ポリオキシエチレンヒマシ油 (商品名：クレモホルル®EL) 3.25g及びエタノール適量を含有する。
pH	4.5~7.0 ²⁾
浸透圧比	約1 (生理食塩液対比) ²⁾

注) 本剤を日局生理食塩液に溶解したとき [0.5mg/mL] のpH及び浸透圧比。

【効能又は効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

【用法及び用量】

本剤は日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液で100倍に希釈して点滴静注する。

1. 腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、脾移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量3~5mg/kgを投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
2. 肝移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量4~6mg/kgを投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与により、まれにショック等の重篤な過敏反応の発現がみられるので、使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置をとること。
- (2) 過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中トラフ値 (trough level) の測定を頻回に行い、投与量を調節すること。

- (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
 - (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - (3) 腎機能障害のある患者 [腎機能が悪化するおそれがある。]
 - (4) 肝機能障害のある患者 [肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。]
 - (5) 脾機能障害のある患者 [脾機能が悪化するおそれがある。]
 - (6) 高血圧症の患者 [血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。]
 - (7) 感染症のある患者 [免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。]
 - (8) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者 [免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。]
 - (9) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)
 - (10) 低出生体重児、新生児又は乳児 (「7. 小児等への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (1) 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アミラーゼ、尿検査等) 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。
 - (2) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
 - * (3) 副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
 - (4) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
 - (5) 全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。



- (6) ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
また、投与に際しては0.1%エピネフリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻りに観察すること。
- (7) 本剤の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、留意すること。また、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有する他の製剤で高脂血症がみられたとの報告がある。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休業する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450 3A (CYP3A) 系で代謝されるので、本酵素の活性に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

* (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
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス (外用剤を除く) (プロGRAF)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ビタバスタチン (リパロ) ロスバスタチン (クレストール)	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇 (ビタバスタチン: Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン: Cmax10.6倍、AUC7.1倍) する。
ポセentan (トラクリア)	ポセentanの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ポセentanのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ポセentanの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ポセentanはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。

* (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
免疫抑制剤 ムロモナブCD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)	共に免疫抑制作用を有するため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等 フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻りに腎機能検査 (クレアチニン、BUN等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリステン・ダルホプリステン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 フルボキサミン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵巣・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプテン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
胆汁酸製剤		本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン テクロロジジン トログリタゾン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が下降することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素を誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルピナフィン		機序は不明である。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
コルヒチン	ミオパシー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害等があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

4. 副作用

サンディミュンカプセル・内用液・注射液に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植 1,929例中、何らかの副作用が報告されたのは555例 (28.8%) で、主なものは腎機能障害227件 (11.8%)、肝機能障害136件 (7.1%)、多毛106件 (5.5%)、振戦101件 (5.2%)、糖尿74件 (3.8%)、高血圧57件 (3.0%) 等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

肝移植 27例中、何らかの副作用が報告されたのは9例 (33.3%) で、主なものは多毛3件 (11.1%)、歯肉肥厚2件 (7.4%)、高血圧2件 (7.4%)、BUN上昇2件 (7.4%) 等であった。(承認時まで及び1991年11月4日までの集計)

骨髄移植 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例 (57.8%) で、主なものは腎機能障害67件 (30.7%)、多毛47件 (21.6%)、高血圧9件 (4.1%)、振戦9件 (4.1%) 等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)
心移植、肺移植、脾移植については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) ショック：ショック症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等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。

(頻度不明)

2) 腎障害：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。[BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。] また、器質的な腎障害 (尿管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等) があらわれることがある。[移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤 (「3. 相互作用」の項参照) との併用により起こりやすい。]

(頻度不明)

なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

3) 肝障害：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸があらわれることがあるのでこのような場合には減量するなど適切な処置を行うこと。(頻度不明)

4) 中枢神経系障害：全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。

(頻度不明)

5) 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症 (肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等) を併発することがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(頻度不明)

6) 急性膵炎：急性膵炎 (初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等) があらわれることがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(頻度：0.1%～5%未満)

7) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群 (HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする) (頻度：0.1%未満)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状 (血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする) (頻度不明) 等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 溶血性貧血 (頻度不明)、血小板減少 (0.1%～5%未満)：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(頻度不明)

* 10) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚)：他の免疫抑制剤 (副腎皮質ホルモン剤を除く) と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。

(頻度不明)