

** 2005 年 4 月改訂 (第 9 版, 薬事法改正に基づく改訂)
* 2004 年 10 月改訂

日本標準商品分類番号
87629

貯 法：遮光・気密容器・室温保存 (露光により着色するので注意すること。)
使用期限：外箱等に表示 (使用期間 5 年)

合成抗菌剤

スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤
指定医薬品, 処方せん医薬品^{(注1)**}

	①	②
承認番号	15100AMZ00122	15400AMZ00867
薬価収載	1976 年 6 月	1981 年 9 月
販売開始	1976 年 6 月	1981 年 9 月

バクタ錠 ①
バクタ顆粒 ②
Baktar®

シオノギ製薬

【警告】

血液障害, ショック等の重篤な副作用が起こることがあるので, 他剤が無効又は使用できない場合にのみ投与を考慮すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又はサルファ剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]
3. 低出生体重児, 新生児 [「小児等への投与」の項参照]
4. グルコース -6- リン酸脱水素酵素 (G-6-PD) 欠乏患者 [溶血を起こすおそれがある。]

【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)】




1. 血液障害又はその既往歴のある患者 [血液障害を悪化させることがある。]
2. 本人又は両親, 兄弟が気管支喘息, 発疹, 蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者又は他の薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	バクタ錠	バクタ顆粒
成分・含量	1 錠中 スルファメトキサゾール 400mg トリメトプリム 80mg	1g 中 スルファメトキサゾール 400mg トリメトプリム 80mg
添加物	カルメロースカルシウム, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム	ヒドロキシプロピルセルロース, カルメロースカルシウム, トウモロコシデンプン, 白糖, 含水二酸化ケイ素

2. 性状

販売名	バクタ錠	バクタ顆粒
性状・剤形	白色の錠剤で, においはなく, 味は苦い。	白色~わずかに褐色を帯びた白色の顆粒剤で, においはなく, 味は初めわずかに甘く, のち苦い。
外形	表面  裏面  側面 	-
大きさ	直径 約 11.0mm 厚さ 約 5.2mm	-

注 1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

販売名	バクタ錠	バクタ顆粒
重量	約 0.50g	-
識別コード	① 780	-

【効能・効果】*

<適応菌種>

スルファメトキサゾール/トリメトプリムに感性の腸球菌属, 大腸菌, 赤痢菌, チフス菌, パラチフス菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア・レットグリ, インフルエンザ菌

<適応症>

- 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染
- 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎
- 感染性腸炎, 腸チフス, パラチフス

<効能・効果に関連する使用上の注意>

他剤耐性菌による上記適応症において, 他剤が無効又は使用できない場合に投与すること。

【用法・用量】

【錠剤】

通常, 成人には 1 日量 4 錠を 2 回に分割し, 経口投与する。ただし, 年齢, 症状に応じて適宜増減する。

【顆粒】

通常, 成人には 1 日量 4g を 2 回に分割し, 経口投与する。ただし, 年齢, 症状に応じて適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

【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 [肝障害を悪化させることがある。]
- (2) 腎障害のある患者 [血中濃度が持続するので, 減量等を考慮すること。]
- (3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 葉酸欠乏又は代謝異常のある患者 (既往に胃の摘出術を受けている患者, 他の葉酸代謝拮抗剤を投与されている患者, 分娩後, 先天性葉酸代謝異常症等) [葉酸欠乏を悪化させ, 巨赤芽球性貧血を起こすことがある。]

2. 重要な基本的注意

- 投与を考慮する際には次の諸点に留意すること。
- (1) 使用上の注意, 効能・効果及び用法・用量に特に留意すること。

(1)

バクダ錠・顆粒 (2)

- (2) 血液障害, ショック等を予測するため十分な問診を行うこと。
- (3) 投与開始に先立ち, 主な副作用について患者に説明し, 血液障害 (貧血, 出血傾向等), 発疹等の皮膚の異常が認められた場合には, 速やかに主治医に連絡するよう指示すること。
- (4) 本剤投与中は, 副作用の早期発見のため, 必要に応じ臨床検査 (血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査, 血中電解質等) を行うこと。

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	臨床症状:メトトレキサートの作用を増強し,汎血球減少等があらわれることがある。	機序は不明 共に葉酸代謝阻害作用を有するためと考えられている。
スルファドキシニ・ピリメタミン	臨床症状:ピリメタミンとの併用により,巨赤芽球性貧血があらわれることがある。	
ジアフェニルスルホン	臨床症状:ジアフェニルスルホンとの併用により,血液障害 (巨赤芽球性貧血,汎血球減少等)があらわれることがある。	
スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系経口糖尿病用剤 グリクラジド, グリベンクラミド等	臨床症状:これらの薬剤の血糖降下作用を増強し,低血糖症状があらわれることがある。	本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を抑制するとともに,血漿蛋白に結合したこれらの薬剤と置換し,遊離させるためと考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	臨床症状:クマリン系抗凝血剤の作用を増強し,出血があらわれることがある。	
フェニトイン	フェニトインの作用を増強することがある。	本剤がフェニトインの肝臓での代謝を抑制するためと考えられている。
シクロスポリン	臨床症状:腎機能障害が増強されることがある。	機序は不明 共に腎毒性を有するためと考えられている。 危険因子:特に腎移植後の患者
ジドブジン	臨床症状:ジドブジンの毒性を増強し,顆粒球減少等があらわれることがある。	機序は不明
ラミブジン含有製剤	ラミブジンの AUC が 43%増加し,全身クリアランスが 30%,腎クリアランスが 35%減少したとの報告がある。	本剤の成分であるトリメトプリムがこれらの薬剤の尿細管分泌を低下させるためと考えられている。
ジゴキシン製剤	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	
三環系抗うつ剤等 クロミプラミン塩酸塩, イミプラミン塩酸塩, アミトリプチリン塩酸塩等	三環系抗うつ剤等の効果が減弱することがある。	機序は不明

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 2204 例中, 臨床検査値の異常変動を含む副作用は 208 例 (9.44%) に認められた。市販後における安全性評価対象例 69372 例中, 臨床検査値の異常変動を含む副作用は 7340 例 (10.58%) に認められた¹⁾。

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

- 1) 再生不良性貧血, 溶血性貧血, 巨赤芽球性貧血, メトヘモグロビン血症, 汎血球減少, 無顆粒球症 (頻度不明)
- 2) ショック (0.1%未満), アナフィラキシー様症状 (頻度不明)

(初期症状:不快感, 口内異常感, 喘鳴, 眩暈, 便意, 耳鳴, 発汗, 浮腫等)

- 3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明)
- 4) 急性膀胱炎 (頻度不明)
- 5) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 (頻度不明) (腹痛, 頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。)
- 6) 重度の肝障害 (頻度不明)
- 7) 急性腎不全 (頻度不明)
- 8) 無菌性髄膜炎, 末梢神経炎 (頻度不明)
- 9) 間質性肺炎, PIE 症候群 (頻度不明) (発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 胸部 X 線異常, 好酸球増多等)
- 10) 低血糖発作 (頻度不明)
- 11) 高カリウム血症, 低ナトリウム血症 (頻度不明):これらの電解質異常があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し, 電解質補正等の適切な処置を行うこと。
- 12) 横紋筋融解症 (頻度不明):筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。これに伴い急激に腎機能が悪化し, 急性腎不全等の重篤な症状に至ることがある。

(2) その他の副作用

種類\頻度	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液 ^{注1)}	顆粒球減少	血小板減少	
過敏症 ^{注1)}	発疹, そう痒感	紅斑, 水疱, 蕁麻疹	光線過敏症
精神神経系 ^{注1)}	頭痛	めまい・ふらふら感, しびれ感, ふるえ, 脱力・倦怠感	うとうと状態
肝臓 ^{注2)}		黄疸, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇	
腎臓 ^{注2)}		腎障害 (BUN の上昇, 血尿等)	
消化器	食欲不振, 悪心・嘔吐, 下痢, 腹痛, 胃不快感, 舌炎, 口角炎・口内炎	血便 ^{注1)} , 便秘, 口渇	
その他	発熱・熱感	血圧上昇・下降, 動悸, 胸内苦悶, 発汗, 顔面潮紅, 浮腫, 血色素尿	関節痛, 筋(肉)痛, ぶどう膜炎

注1: 症状 (異常) が認められた場合には投与を中止すること。
注2: 症状 (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。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが, 高齢者では腎機能が低下していることが多いため, 高い血中濃度が持続するおそれがあるので, 用量に留意するなど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。〔妊娠中に本剤を単独又は併用投与された患者の児において, 先天異常があらわれたとの報告がある。また, 動物試験で催奇形性作用が報告されている。(ラットに 1200mg/kg/日以上を経口投与した群で骨格異常, 内臓異常, 外形異常が, マウスに 3000mg/kg/日を経口投与した群で口蓋裂が認められている。)]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳を通じて薬物が移行し, 低出生体重児, 新生児に高ビリルビン血症を起こすことがある。〔「小児等への投与」の項参照〕]

7. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児には投与しないこと。〔高ビリルビン血症を起こすことがある。〕

(2)

バクタ錠・顆粒 (3)

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) メトトレキサートと併用した場合、ジヒドロ葉酸還元酵素を用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上の高値を呈することがあるので注意すること。
- (2) クレアチニン値の測定 (ヤッフエ反応等) では、見かけ上の高値を呈することがあるので注意すること。

9. 過量投与

症状：嘔気、嘔吐、下痢、精神神経系症状 (頭痛、めまい等)、結晶尿、血尿等があらわれることがある。
 処置：症状に応じて、胃洗浄、催吐、強制利尿による腎排泄の促進、血液透析 (腹膜透析は有効ではない) 等を行う。

10. 適用上の注意

- (1) 服用時：顆粒剤は、主薬トリメトプリムの苦味を除くため、吸収に影響を与えない範囲でコーティングを施しており、顆粒をつぶすことなく、水又はジュース等と共に服用することが望ましい。
- (2) 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。)
- 11. その他の注意
 - (1) 適応外疾患 (カリニ肺炎) に対する高用量 (用法・用量外) 投与例において、重篤な副作用 (高カリウム血症、低ナトリウム血症等) が発現することが報告されている。
 - (2) 動物試験 (ラット) で、甲状腺腫並びに甲状腺機能異常を起こすことがある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 錠剤

健康成人に 2 錠を食直後単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1・表 1 に示す²⁾。

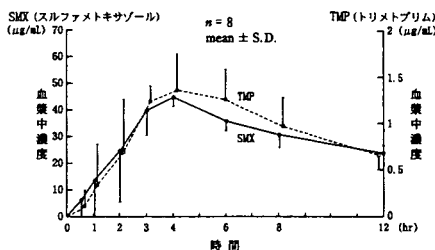


図 1 経口投与時の血漿中濃度

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (錠)	n	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2	8	SMX 46.8 ± 3.9 TMP 1.46 ± 0.31	SMX 3.4 ± 0.9 TMP 3.3 ± 0.7	SMX 352.83 ± 53.09 TMP 11.10 ± 2.30	SMX 7.8 ± 0.8 TMP 6.8 ± 1.2

SMX：HPLC
 TMP：ガスクロマトグラフィ (mean ± S.D.)

(2) 顆粒剤

健康成人に 2g を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 2・表 2 に示す²⁾。

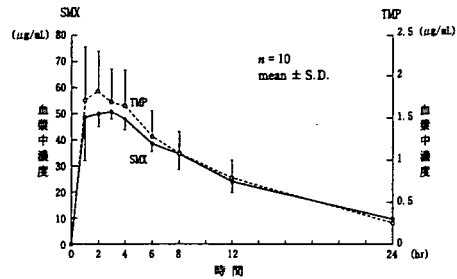


図 2 経口投与時の血漿中濃度

表 2 薬物動態パラメータ

投与量 (g)	n	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2	10	SMX 58.0 ± 6.5 TMP 2.06 ± 0.34	SMX 1.7 ± 0.7 TMP 2.0 ± 1.2	SMX 675.49 ± 100.73 TMP 21.74 ± 4.06	SMX 9.4 ± 1.6 TMP 8.2 ± 3.7

SMX：HPLC
 TMP：ガスクロマトグラフィ (mean ± S.D.)

2. 代謝

スルファメトキサゾールは一部 *M*-アセチル -SMX、グルクロニル -SMX に代謝される³⁾。

(参考)

ラットでは、トリメトプリムは一部 3-デメチル -TMP、4-デメチル -TMP のグルクロン酸抱合体及び TMP *N*-オキッド等に代謝される⁴⁾。

3. 排泄

健康成人 6 例に 2 錠を単回経口投与したときの尿中排泄率は、投与後 24 時間以内にはスルファメトキサゾール、トリメトプリム共に投与量の約 60%前後であり、48 時間以内には 70 ~ 85%であった⁵⁾。

4. その他

蛋白結合率

スルファメトキサゾール：約 50 ~ 60% (血漿, 限外ろ過法)⁶⁾
 トリメトプリム：約 42% (血清, セロファン透析法)⁷⁾

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗菌作用

試験管内では、トリメトプリム、スルファメトキサゾールをそれぞれ単独で作用させたときに比べ、両薬の併用時には、相乗的な抗菌作用の増大が認められ、殺菌的に作用する。腸球菌属、大腸菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌に対して抗菌作用を示す。

2. 作用機序

スルファメトキサゾールは微生物体内での葉酸合成を阻害し、トリメトプリムは葉酸の活性化を阻害して抗菌作用を示す。両薬の併用により細菌の葉酸代謝の連続した 2カ所を同時に阻害するため相乗的な抗菌作用の増大が認められる。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般的名称：スルファメトキサゾール (JAN) [日局]

Sulfamethoxazole

化学名：4-Amino-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide

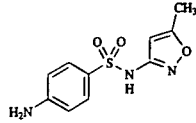
(3)

バクタ錠・顆粒 (4)

分子式：C₁₀H₁₁N₃O₃S

分子量：253.28

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

光によって徐々に着色する。

融点：169 ~ 172 °C

分配係数：7.76 [1- オクタノール / 水]

2. 一般の名称：トリメトプリム (JAN) [局外規]

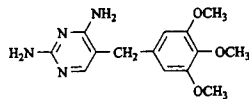
Trimethoprim

化学名：2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidine

分子式：C₁₄H₁₈N₄O₃

分子量：290.32

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

酢酸 (100) に溶けやすく、メタノール、希酢酸又はクロロホルムにやや溶けにくく、エタノール (95) 又はアセトンに溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：199 ~ 203 °C

分配係数：4.37 [pH7.4, 1- オクタノール / 緩衝液]

【包装】

バクタ錠： 瓶 200 錠
PTP100 錠 (10 錠 × 10)

バクタ顆粒： 瓶 100g
SP100g (1g × 100 包)

【主要文献及び文献請求先】

〔文献請求番号〕

- 1) 厚生省薬務局発表：医薬品副作用情報 No. 39, pp. 1-11, 17-21, 薬務公報社, 東京 (1979) [197900986]
- 2) 神木照雄 (国立大阪病院)：塩野義製薬社内資料 (1980) [19000631]
- 3) 岡本三郎：最新医学, 15(7), 1882(1960) [19600118]
- 4) 飯照彦ほか：Chemotherapy, 21(2), 229(1973) [197300201]
- 5) 大久保一衛ほか：Chemotherapy, 21(2), 241(1973) [197300213]
- 6) 酒井克治ほか：最新医学, 14(11), 3139(1959) [195900028]
- 7) 深谷一太ほか：Chemotherapy, 21(2), 273(1973) [197300218]

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/

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

** 2007年7月改訂(第7版)
* 2007年3月改訂

抗悪性腫瘍剤

製薬 創薬
指 定 薬 品
使用期限：外箱等に表示 処方せん医薬品[※]

フルダラ® 静注用 50mg

(リン酸フルダラピン注射剤)

日本標準商品分類番号	874229
承認番号	21700AMY00037
薬価収載	2005年6月
販売開始	2000年4月
国際誕生	1991年4月



Fludara® for iv inj. 50mg

D1

■ 警告

- * (1)本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (3)遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (4)致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の兆候について綿密な検査を行うこと。
- (5)放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。
- (6)ベントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。〔禁忌〕、〔相互作用〕の項参照]
- なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- * (1)重篤な腎障害のある患者(クレアチニンクリアランス<24時間蓄尿により測定>が30mL/分未満の患者)〔本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]
- (3)ベントスタチンを投与中の患者〔警告〕、〔相互作用〕の項参照]
- * (4)リン酸フルダラピンにより溶血性貧血を起こしたことのある患者〔重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。〕
- (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

販売名	フルダラ静注用50mg
成分・含量	1 瓶中、リン酸フルダラピン50mg含有
添加物	D-マンニトール50mg, pH調整剤
色・性状	白色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤
浸透圧比 [※] (生理食塩液に対する比)	約 2
pH [※]	7.2~8.2

注)50mgを注射用水1mLに溶解したとき

■ 効能・効果

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

効能・効果に関連する使用上の注意

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

■ 用法・用量

通常、成人にはリン酸フルダラピンとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。
なお、投与量は症状により適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量(最大25mg/m²/日)を考慮する。
- (2)腎機能が低下している患者(クレアチニンクリアランスが30~70mL/分)では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]

<減量の目安>

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

- (3)調製方法：本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し(リン酸フルダラピン20mg/mL)、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- (1)腎機能が低下している患者(クレアチニンクリアランスが30~70mL/分の患者)〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2)感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。〕
- (3)肝障害のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
- (1)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。〔その他の注意〕の項参照]

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

- * (2) 遷延性のリンパ球減少(特にCD4陽性リンパ球の減少)により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。
- (3) 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[[その他の注意]の項参照]

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

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

(2) 併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

総症例41例中、40例(97.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な自覚症状は発熱11件(26.8%)、悪心5件(12.2%)、疲労5件(12.2%)、脱力感5件(12.2%)、嘔吐3件(7.3%)等であった。
主な臨床検査値異常は好中球減少25件(61.0%)、血小板減少21件(51.2%)、ヘモグロビン減少15件(36.6%)、赤血球減少14件(34.1%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制(頻度不明)：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかにX線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 3) 精神神経障害(頻度不明)：錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)：腫瘍崩壊症候群(初期症状：側腹部痛、血尿)があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(本剤の治療効果が投与開始後1週間であらわれ

ることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講ずること)。

- 5) 重症日和見感染(頻度不明)：敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 6) 自己免疫性溶血性貧血(頻度不明)：致命的な自己免疫性溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、輸血(放射線照射血)、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 7) 自己免疫性血小板減少症(頻度不明)：自己免疫性血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) 赤芽球癆(頻度不明)：赤芽球癆があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 9) 消化管出血(頻度不明)：消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 出血性膀胱炎(頻度不明)：出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 11) 重篤な皮膚障害(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 心不全(頻度不明)：心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
* 呼吸器		咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素(症)	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎
* 消化器	悪心、嘔吐	便秘、口唇疱疹	食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良
* 精神神経系	脱力感	下肢知覚異常、手指感覚異常	視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、頭痛、不眠、めまい、感覚減退(しびれ)
* 循環器		不整脈、脈拍数増加	浮腫、動悸
代謝異常			代謝性アシドーシス、酵素素変化

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
* 肝 臓	LDH上昇, AST(GOT) 上昇, ALT (GPT)上昇, 総ビリルビ ン上昇	黄疸, ALP 上昇, γ - GTP上昇, 血清総蛋白 減少, 血清 アルブミン 低下	ウロビリ ン尿
* 皮 膚		皮膚痒痒症	発疹, 表皮 剥離
* 腎 臓	BUN上昇, 蛋白尿	クレアチ ン上昇	高尿酸血症, 高リン酸血 症, 低カル シウム血症, 高カリウム 血症, 低ナ トリウム血 症
泌 尿 器			尿中結晶
* そ の 他	発熱, 疲労	疼痛, 水痘, 体重減少	悪寒, 倦怠 感, 腰痛, CRP上昇, 筋肉痛, 神 経痛, 味覚 異常, 多汗, 潮紅

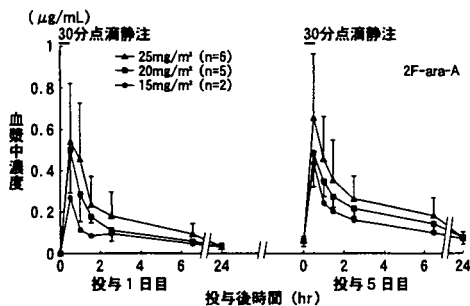
- 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているの、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
- 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。〕
(2)授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験で乳汁中に移行することが認められている。〕
- 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕
- 過量投与
外国の急性白血病を対象とした臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。
- 適用上の注意
(1)投与経路：静脈内のみ投与すること。
(2)投与时：調製後は速やかに使用すること。
(3)調製方法：本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し(リン酸フルグラビン20mg/mL)、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。
(4)腎機能低下が疑われる患者ではクレアチンクリアランスを測定し、30~70mL/分の場合には、腎機能の低下に応じて投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]
- その他の注意
* (1)リン酸フルグラビンと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病が発生したとの報告がある。
* (2)本剤の治療中又は治療後に、皮膚癢の発生、悪化又は再燃が報告されている。
(3)固形腫瘍患者を対象とした外国の第 I 相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間(中央値)は、13日(範囲：3~25日)であり、血小板については16日(範囲：2~32日)であった。

(4)動物実験(ラット)において精巢毒性が認められ、4週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。

■ 薬物動態

1. 薬物動態

日本人の慢性リンパ性白血病(CLL)及び成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)患者に本剤15, 20, 25mg/m²を1日1回30分点滴静注5日間連日投与したとき、投与1日目の血漿中代謝物(2F-ara-A)濃度は半減期0.6~0.8時間及び11~20時間の2相性で消失した。最高血漿中濃度及びAUCは用量依存的に増加した。また、投与5日目のAUCは1日目の約2倍に増加した¹⁾。



米国人白血病患者に本剤20~125mg/m²を30分点滴静注したとき、白血球細胞内の活性代謝物(2F-ara-ATP)濃度は投与3.5時間後に最高値を示した後、半減期14~15時間で消失した²⁾。

2. 蛋白結合

最終添加濃度0.2~5 µg/mLでの2F-ara-Aのヒト血漿との蛋白結合率は19.3~29.4%であり、濃度によらずほぼ一定であった³⁾。また、2F-ara-A(最終添加濃度0.285 µg/mL)のヒト血清アルブミンとの結合率は9.1%であった⁴⁾。

3. 代謝・排泄

静脈内投与後血液中ですぐやかに2F-ara-Aに代謝され、2F-ara-Aとして主に尿中に排泄される。日本人のCLL及びATL患者に本剤15, 20, 25mg/m²を1日1回30分点滴静注5日間連日投与したとき、投与1日後までに投与量の29~42%が2F-ara-Aとして尿中に排泄された。また、5日間連日投与したとき、2F-ara-Aの尿中排泄率は1日当りの投与量の29~64%であった⁵⁾。

4. 腎機能低下患者における動態

腎機能低下患者(米国人癌患者、血清クレアチニン濃度 \geq 1.5mg/dL又はクレアチンクリアランス<70mL/分)に本剤80~260mg/m²を単回静脈内投与したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスは腎機能の正常な患者に比して低下した⁶⁾。さらに、腎機能低下患者(米国人白血病患者、クレアチンクリアランス<70mL/分)に5日間連日点滴静注したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスとクレアチンクリアランスには正の相関関係が認められた。また、AUCは、腎機能低下度がより大きい患者では腎機能の正常な患者に比して最大約2倍まで増加した⁷⁾。

これらのことから、腎機能低下患者では、血漿中2F-ara-Aの曝露量を腎機能の正常な患者と等しくするために、腎機能の低下の程度(クレアチンクリアランス：30~70mL/分)に応じて投与量を減量する必要があると考えられる。

[注：本剤の承認用量は1日量20mg/m²(体表面積)]

■ 臨床成績

総計25例を対象に臨床試験が行われた。奏効率(完全寛解及び部分寛解)は40%(10/25)であった。

■ 薬効薬理

1. 作用機序

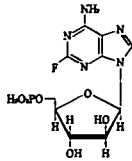
DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼなどを阻害し、DNA及びRNA合成を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する⁸⁾。

2. 抗腫瘍効果

種々の培養ヒト白血病細胞株を用いた腫瘍選択性試験において、骨髓性白血病細胞に比べ慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病及び成人T細胞白血病・リンパ腫細胞で強い増殖阻害作用を示した⁹⁾。(in vitro)
マウスL1210白血病細胞又はヒトJOK-1白血病細胞を腹腔内移植したマウスにおいて、延命効果を示した¹⁰⁾。(in vivo)

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：リン酸フルダラビン (Fludarabine Phosphate) [JAN]
 化学名：(+)-2-Fluoro-9-(5-O-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-
 9H-purin-6-amine
 分子式：C₁₀H₁₃FN₅O₇P
 分子量：365.21

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

■ 承認条件

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

■ 包装

注射剤 瓶 50mg × 1

■ 主要文献

- 1) 有馬直道他：癌と化学療法 26：619(1999)
- 2) Danhauser, L. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 18 : 145 (1986)
- 3) 鷺尾兼寿他：バイエル薬品社内資料(1997)
- 4) Reichelova, V. et al. : J. Liq. Chromatogr. 18 : 1123(1995)
- 5) Malspeis, L. et al. : Semin. Oncol. 17 : 18(1990)
- 6) Williams, G. et al. : Proceedings of the ASCO 17 : 219a abstract 845(1998)
- 7) Huang, P. et al. : J. Biol. Chem. 265 : 16617(1990)
- 8) Huang, P. et al. : Molecular Pharmacology 39 : 449(1991)
- 9) Tseng, W.-C. et al. : Molecular Pharmacology 21 : 474(1982)
- 10) 白立岩他：バイエル薬品社内資料(1997)
- 11) Southern Research Institute : バイエル薬品社内資料(1987)
- 12) Bai, L. et al. : Oncol. Rep. 7 : 33(2000)

■ 文献請求先

** バイエル薬品株式会社・学術情報
 〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

** ■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

** バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

** 製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社
 大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

Bayer Schering Pharma

※2007年1月改訂(第5版)(_:改訂箇所)
 ※2005年7月改訂(第4版)

※規制区分:

毒薬、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)

貯法: 室温保存、遮光
 使用期限: 包装に表示

造血幹細胞移植前処置剤

アルケラン[®] 静注用50mg
Alkeran[®] for injection

注射用メルファラン

日本標準商品分類番号
 874219

承認番号 21300AMY00134000
 薬価収載 2001年6月
 販売開始 2001年6月
 国際誕生 1963年9月

【警告】

- 本剤の投与は、緊急時に十分措置できる医療施設及び造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。
- 本剤の使用にあたっては、患者又はそれに代わる適切な者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。
- 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行後、骨髄抑制作用の結果、感染症を発現し死亡した例が認められている。本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果致命的な感染症及び出血等を引き起こすことがあるので、下記につき十分注意すること。
 - 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。
 - 本剤の投与後は輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
- 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行にあたっては、「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。
 本剤の使用にあたっては製品添付文書を熟読のこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 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バイアル中の含量等
成分	日局メルファラン	50mg
添加物	ボビドンK12	20mg
	塩酸(pH調節剤)	
専用溶解液 添加物	プロピレングリコール	6mL
	エタノール	0.52mL
	クエン酸ナトリウム	
性状	白色～微黄白色の凍結乾燥した塊状になった粉末の注射剤	
pH(専用溶解液10mLに溶解した時)	6.0～7.0	
溶状(専用溶解液10mLに溶解した時)	無色～微黄色澄明	

【効能・効果】

下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置
 白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍

【用法・用量】

造血幹細胞移植時の前処置として下記のとおり静脈内投与する。ただし、移植は本剤の投与終了から24時間以上あけて行うこととする。

成人(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫):
 メルファランとして1日1回60mg/m²を3日間投与(メルファラン3日間総量180mg/m²)する。
 多発性骨髄腫に対してはメルファランとして1日1回100mg/m²を2日間投与(メルファラン2日間総量200mg/m²)も可とする。
 小児(白血病、小児固形腫瘍):
 メルファランとして1日1回70mg/m²を3日間投与(メルファラン3日間総量210mg/m²)する。

なお、メルファラン総量及び1日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 肥満患者では投与量が過多にならないように、標準体重に基づいた体表面積から換算した投与量を考慮すること。
- 腎障害のある患者では本剤のクリアランスが低下するおそれがあり、本剤による副作用が増強するおそれがあるので、投与量が過多にならないよう考慮すること。なお、減量の目安は確立されていない(「薬物動態」の項参照)。
- 本剤の投与前日から投与終了後24時間は、水分補給及び利尿剤の投与を行い十分な尿量を確保すること。なお、補液量は2,000mL/日以上、確保すべき尿量は100mL/h以上を目安とし、患者の年齢及び状態を勘案し調整すること。

<注射液の調製法及び投与方法>

メルファラン50mg(1バイアル)に専用溶解液10mLを加え激しく振盪して完全に溶解し、希釈する場合には100mL以上の日局生理食塩水を用いること。なお、本剤は室温(約25℃)で用時調製し、溶解後又は希釈後に混濁又は結晶が認められる場合には使用しないこと。
 溶解後は、安定性が低下するので速やかに使用し、室温においては少なくとも調製から1.5時間以内に投与を終了すること。投与に際し、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。(「使用上の注意」及び「取扱い上の注意」の項参照)

【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)
 - 腎機能障害のある患者(「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)
 - 肝機能障害のある患者[肝機能障害が増悪するおそれがある。]
 - 心機能障害のある患者(特にアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者)[致命的な心機能障害を発現するおそれがある。]
 - 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。]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

※2. 重要な基本的注意

- 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植は、各医療施設において定められている造血幹細胞移植の手法に従って実施すること。
- 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植にあたっては、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎等)を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。
 - 本剤の投与中は心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、投与後は定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)及び尿量のモニター等を行うこと。
 - 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。
 - 本剤の投与後は輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
 - 感染症が増悪し致命的となることがあるので、重症感染症を合併している患者においては投与しないこと。
 - 本剤の投与に際しては、患者の状態を十分に観察し、水分補給や利尿剤の投与により十分な尿量を確保すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
 - 本剤の用量規制因子は下痢及び口内炎等の粘膜障害である。本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行に先立ち、口腔内病巣の治療、口腔内及び腸内の殺菌等の適切な処置を行うこと。
 - 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植は、下記のことを踏まえ、患者に対する有益性及び危険性を考慮し十分説明した上で行うこと。
 - 閉経前の女性においては、卵巣機能抑制の結果、一時的又は永久的な無月経及び不妊症に陥る可能性が高いとの報告がある。

- 2) 動物試験(ラット及びビヌ)において精子形成抑制作用が認められたとの報告があるので、男性患者においては、一時的又は永久的な不妊症を起こす可能性がある。
- 3) 造血幹細胞移植を施行した小児においては、成長障害等が起こる可能性がある。
- 4) 本剤は動物試験(ラット及びマウス)において遺伝毒性が認められている。また、本剤を投与した患者において染色体異常が認められている。

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
シクロスポリン、 タクロリムス	本剤投与後に移植片対宿主病(GVHD)予防のためシクロスポリン又はタクロリムスを投与した骨髄移植患者において腎不全等の腎障害が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
ナリジクス酸	ナリジクス酸使用中の小児患者に本剤(140mg/m ²)の投与を開始したところ、その1~2日後に下痢(血便)を発現し死亡(術後出血性腸炎を認められた)との報告がある。	本剤との関連性は言及されていないが、ナリジクス酸による出血性腸炎を増強するおそれがある。

※※ 4. 副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象症例41例中、副作用は全例に合計164件報告され、主な副作用は下痢38例(92.7%)、口内炎・粘膜炎33例(80.5%)、悪心・嘔吐26例(63.4%)、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇21例(51.2%)であった。また、成人及び小児における特徴的な副作用は認められなかった。

成人・小児両試験で共通して発現した有害事象は、消化器、肝臓、循環器、泌尿器の障害及び代謝異常であった。Grade3以上の副作用は、下痢4件(9.8%)、口内炎・粘膜炎15件(36.6%)、悪心・嘔吐8件(19.5%)、直腸潰瘍1件(2.4%)、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇8件(19.5%)、心筋症1件(2.4%)、不整脈1件(2.4%)及び咽頭炎1件(2.4%)であった。感染症(感染症の疑いを含む)は35例(85.4%)にみられた。試験期間中(移植後3ヵ月以内)、重篤な有害事象が2例(MRSA感染による肺炎及び心筋症(増悪)各1例)にみられ、そのうち1例は死亡した(死因：MRSA肺炎からの肺炎)。また、追跡調査時(観察期間の範囲：69~1462日)に、14例の死亡が確認された。その死因は、原病悪化が10例、ジギタリス中毒による心室細動からの脳低酸素症及び肺水腫が各1例、他の抗癌剤を前処置剤とした末梢血幹細胞移植の敗血症・播種性血管内凝固症候群による死亡が1例ならびに胆管細胞癌による死亡が1例であった。死因は胆管細胞癌の1例を除き、いずれも本剤との因果関係は「なし」と判定された。また、造血幹細胞移植後に臨床問題となる合併症として、感染症による出血性膀胱炎が1件(成人・感染症)、溶血性尿毒症症候群が2件(いずれも小児・追跡調査時に判明)確認された。(承認時)使用成績調査において、安全性評価対象症例389例中、臨床検査値異常を含む副作用は240例(61.7%)報告された。その主なものは、下痢93例(23.9%)、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害81例(20.8%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害76例(19.5%)、悪心72例(18.5%)、感染症70例(18.0%)、嘔吐53例(13.6%)であった(第7回安全性定期報告時)。

(1) 重大な副作用

- 1) 感染症及び出血等：本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果感染症(17.9%)及び出血(1.4%)等を引き起こし、致命的となることがある。本剤の投与後は患者の状態を十分に把握し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。また、輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
- 2) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)があらわれることがあり、そのような症状に伴ってまれに心停止(頻度不明)が起こることがあるので、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。
- 3) 胃腸障害：悪心(21.9%)、嘔吐(17.0%)及び下痢(30.5%)、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害(26.5%)が高頻度にあられ、直腸潰瘍(0.2%)等の症状が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) 重篤な肝機能障害、黄疸：AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇、ビリルビン値上昇、Al-P上昇、LDHの上昇等を伴う肝機能障害(23.0%)や黄疸(0.2%)、また、黄疸、急激な体重増加、有痛性の肝腫大等を伴う肝中心静脈閉塞(症)(1.9%)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適切な処置を行うこと。
- 5) 心筋症、不整脈：心筋症(0.2%)、不整脈(2.1%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた

場合には適切な処置を行うこと。投与中の場合は投与を中止すること。

- 6) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎(1.9%)、肺線維症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。投与中の場合は投与を中止すること。
 - 7) 溶血性貧血：溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。投与中の場合は投与を中止すること。
- (2) その他の副作用

次のような症状が投与中又は投与後も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、適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
消化器	食欲不振		
過敏症	皮疹(斑状丘疹性皮膚疹、痒疹、浮腫疹、蕁麻疹)	痒疹、浮腫	
皮膚		脱毛	
全身症状			温熱感、刺痛感
その他		月経異常	卵巣機能不全

注) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

- 5. 高齢者への投与
成人26例を対象とした国内臨床試験において、65歳以上の高齢者は1例であり、報告された副作用は悪心・嘔吐、下痢、口内炎・粘膜炎であった(「臨床成績」の項参照)。一般に、高齢者では生理機能が低下していることが多いため、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。
なお、高齢者に本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植を施行するにあたっては、患者の全身状態を考慮し、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(特に妊娠3ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験で大量(1.0mg/kg以上)をラットに投与した場合、催奇形性が報告されており、また他のアルキル化剤(シクロホスファミド)で催奇形性を疑う症例報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

小児15例(1~14歳)を対象とした国内臨床試験において、小児に特徴的な副作用と考えられる症状等は認められなかった(「臨床成績」の項参照)。本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植を小児に施行するにあたっては、成長障害等の可能性を十分に考慮した上で行うこと。なお、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

本剤の用法・用量は、患者の成熟リンパ球や骨髄細胞を除去し移植する造血幹細胞を生着させること、及び腫瘍性疾患において体内に残存する腫瘍細胞の除去を目指している。したがって、本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となることから、致命的な感染症及び出血等を引き起こすことがあるので、用法・用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。

徴候、症状：本剤の投与後は重度の骨髄抑制状態となる。本剤を急速に静脈内投与すると、嘔気及び嘔吐、下痢、口内炎等の発現が認められる。なお、海外において、卵巣癌[※]に対する本剤290mg/m²の単回静脈内投与後、嘔吐、下痢、振戦、呼吸困難、QT延長、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、尿路感染症、重度の骨髄抑制等を発現し、投与6日後に突然死亡(死因：不整脈と推察された)した症例が報告されている。

処置：本剤は特有の解毒剤を有しておらず、本剤は血液透析により除去されないとの報告がある。本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分観察すること。

注) アルゲラン静注用50mgの効能・効果は白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍における造血幹細胞移植時の前処置である。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は静脈内のみ投与すること。
- (2) 調製：
1) 本剤の調製は、本剤の性状及び取扱について十分な知識のある医師及び薬剤師が直接又は医師の監督のもとで行うこと。
2) 本剤は室温(約25℃)で用時調製すること。
3) 糖類を含む輸液と配合すると分解しやすいので、希釈するときは日局生理食塩液を使用すること。

- 4) 溶解後又は希釈後に混濁又は結晶が認められる場合は使用しないこと。
 5) 調製後の溶液は、沈殿することがあるので冷蔵しないこと。また、使用後の残液は廃棄すること。
 6) 溶解後、室温では経時的に安定性が低下するので速やかに投与を開始し、投与量と投与速度を勘案し遅くとも調製から1.5時間以内に投与を終了すること。
- (3) 投与時：
 1) 本剤はアルキル化剤であり反応性が高いことから、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。
 2) 直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈よりゆっくりと投与することが望ましい。
 3) 投与方法は次のいずれか適当な方法で中心静脈内に投与すること。
 ① 生理食塩液の管の側管からゆっくりと注入する。なお、溶液が粘稠のため薬液の注入前後に生理食塩液で管を洗い流すこと。
 ② 点滴静注する。

10. その他の注意

- (1) アルキル化剤(メルファランを含む)の投与患者に急性白血病が発生したとの報告がある。
 (2) マウス(1回0.75及び1.5mg/kgを週3回、6ヵ月間、腹腔内投与)及びラット(1回0.9及び1.8mg/kgを週3回、6ヵ月間、腹腔内投与)におけるがん原性試験で、マウスでは肺腫瘍及びリンパ肉腫の発生、ラットでは腹膜肉腫の発生が報告されている。

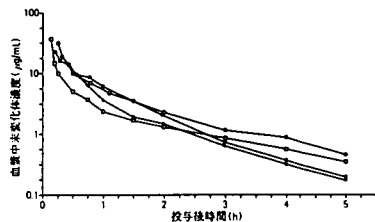
【薬物動態】¹⁾

1. 血漿中濃度

メルファランを多発性骨髄腫又はその他の悪性腫瘍患者に高用量(140~220mg/m²)静脈内投与したときの薬物動態を検討した報告では、いずれの報告においても薬物動態パラメータはほぼ同様の値が認められ、未変化体は血漿中からt_{1/2α} 6.5~16分、t_{1/2β} 41~83分で速やかに二相性に消失した²⁾。投与24時間後には血漿中未変化体濃度は定量限界(20ng/mL)以下になった³⁾。悪性腫瘍患者にメルファラン200mg/m²もしくは140mg/m²を2~20分間で静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである⁴⁾。

投与量 (mg/m ²)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	V _c (L)	V _{dss} (µg·min/mL)	AUC (µg·min/mL)	CL (mL/min)
140	11	13.5 ± 5.4	8.7 ± 3.9	81.1 ± 63.5	16.4 ± 6.2	39.8 ± 20.7	505 ± 128	522 ± 145
200	16	21.1 ± 14.7	9.1 ± 8.2	68.0 ± 32.1	19.9 ± 14.6	41.6 ± 17.2	615 ± 167	641 ± 184
全平均	27	—	8.9 ± 6.7	73.3 ± 46.8	18.5 ± 11.9	40.9 ± 18.4	—	592 ± 177

造血悪性腫瘍患者4例にメルファラン220mg/m²を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移を以下に示す⁵⁾。



15歳未満の小児悪性腫瘍患者15例及び15歳以上の成人悪性腫瘍患者11例にメルファラン140mg/m²を静脈内投与したとき、小児と成人の間で薬物動態パラメータに有意な違いは認められなかった⁶⁾。

対象	t _{1/2β} (min)	AUC (µg·min/mL)	CL (L/min/m ²)	V _{dss} (L/m ²)
小児患者	36.8 ± 17.2	346 ± 122	0.447 ± 0.170	16.0 ± 5.5
成人患者	47.6 ± 13.8	414 ± 151	0.372 ± 0.146	18.4 ± 6.7
全平均	41.4 ± 16.5	375 ± 137	0.415 ± 0.162	17.0 ± 6.1

2. 代謝

メルファランは、モノヒドロキシ体及びジヒドロキシ体に加水分解される。メルファランの加水分解に代謝酵素の関与は認められていない。ヒト血漿中及び尿中にメルファランを添加したとき、未変化体はそれぞれ半減期1.3~2.5時間(平均1.9 ± 0.4時間)及び1.5~31.5時間(平均8.9 ± 11.3時間)で消失した⁷⁾。

3. 排泄

悪性腫瘍患者にメルファラン220mg/m²を静脈内投与したとき、尿中未変化体排泄率は3.8~41.8%(平均21.3 ± 17.1%)であり、総クリアランスは137~295mL/min/m²(平均205 ± 66mL/min/m²)であった⁸⁾。

4. 血漿蛋白結合率

in vitroでのヒト血漿蛋白への結合率は0.33~16.7µMの濃度範囲で約55~76%であった⁹⁾。アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白との結合が認められた¹⁰⁾。γ-グロブリンとの結合は認められなかった¹¹⁾。

5. 腎機能低下患者における薬物動態

28例の悪性腫瘍患者にメルファランを70~200mg/m²静脈内投与したとき、患者のEDTAクリアランス(CL_{EDTA})と総クリアランス(CL)の間に相関性(CL = 21.77 + 3.68 × CL_{EDTA}, r = 0.5326, p = 0.0035)が認められた。また、造血幹細胞移植患者¹²⁾、卵巣癌患者¹³⁾、

多発性骨髄腫患者等¹⁴⁾において、腎機能(クレアチニンクリアランス(CL_{Cr})もしくはCL_{MDR})と薬物動態パラメータの間に相関性が認められている。なお、CL_{Cr}とCL及び腎クリアランスの相関を認めなかったとの報告¹⁵⁾や、CL_{MDR}とAUC及びMRTの相関は認められたものの、消失半減期との相関は認めなかったとの報告¹⁶⁾もある。また、多発性骨髄腫に関しては、腎障害を有する患者に対して1日1回100mg/m²を2日間投与後に自家末梢血幹細胞移植を実施した結果、移植関連死亡は認められず、移植した幹細胞の着生、生存期間の延長、腎障害の改善等の良好な成績が得られた例も報告されている¹⁷⁾。これらの報告では水分補給や利尿薬投与等による尿量確保の管理に関しては不明確であるが、腎障害を有する患者では十分な尿量確保の管理が特に重要である。

注) いずれも外国人による成績である。本剤承認用量(1回)は80~100mg/m²である(用法・用量)の項参照。

【臨床成績】

造血器腫瘍(以下、成人)及び小児がん(以下、小児)を対象に、のべ15施設41症例について実施した国内第II相試験成績は次の通り。

1. 患者背景

成人の患者背景		症例数(%)
合計		26(100)
性別	男	18(69.2)
	女	8(30.8)
年齢	Median[Min-Max]	44.0[20-65]
診断名	多発性骨髄腫	11(42.3)
	白血病	5(19.2)
	急性リンパ性白血病	3(11.5)
	急性骨髄性白血病	1(3.8)
	骨髄異形成症候群	1(3.8)
	悪性リンパ腫	10(38.5)
	非ホジキンリンパ腫	9(34.6)
	ホジキンリンパ腫	1(3.8)
移植時病態*	完全寛解期	9(34.6)
	部分寛解期	14(53.8)
	再発	3(11.5)
移植の種類	同種骨髄移植	4(15.4)
	自家骨髄移植	2(7.7)
	自家末梢血幹細胞移植	19(73.1)
Regimen	自家骨髄/末梢血幹細胞移植	1(3.8)
	Regimen1	16(61.5)
	Regimen2	10(38.5)
G-CSF 投与期間(日)	Median[Min-Max]	12.0[0-40]
	投与例数	25(96.2)
血小板輸血量(単位)及び期間(日)	輸血量: Median[Min-Max]	87.5[20-1305]
	輸血期間: Median[Min-Max]	16.0[1-87]
	輸血例数	26(100)
赤血球輸血量(mL)及び期間(日)	輸血量: Median[Min-Max]	600.0[0-13600]
	輸血期間: Median[Min-Max]	1.0[0-77]
	輸血例数	18(69.2)
抗生物質の投与期間(日)	Median[Min-Max]	20.0[0-132]
	投与例数	22(84.6)
無寛重退室日(日)	Median[Min-Max]	13.5[8-42]

Regimen1: 本剤180mg/m² + 全身放射線照射, Regimen2: 本剤200mg/m²
 *: 移植時病態とは、造血幹細胞移植の前処置開始前の病態をいう。

小児の患者背景

小児の患者背景		症例数(%)
合計		15(100.0)
性別	男子	10(66.7)
	女子	5(33.3)
年齢	Median[Min-Max]	7.0[1-14]
診断名	白血病	4(26.7)
	急性リンパ性白血病	2(13.3)
	急性骨髄性白血病	2(13.3)
	凶形腫瘍	11(73.3)
	神経芽腫	5(33.3)
	ウィルムス腫瘍	2(13.3)
	悪性リンパ腫	1(6.7)
	横紋筋内腫	1(6.7)
	胚芽腫	1(6.7)
	骨肉腫	1(6.7)
移植時病態*	完全寛解期	6(40.0)
	部分寛解期	4(26.7)
	寛解不能	4(26.7)
	再発	1(6.7)
移植の種類#	同種骨髄移植	7(50.0)
	自家骨髄移植	2(14.3)
	自家末梢血幹細胞移植	5(35.7)
Regimen#	Regimen1	8(52.1)
	Regimen2	6(42.9)
G-CSF 投与期間(日)#	Median[Min-Max]	18.0[0-25]
	投与例数	10(71.4)
血小板輸血量(単位)及び期間(日)#	輸血量: Median[Min-Max]	100.0[60-180]
	輸血期間: Median[Min-Max]	31.5[11-85]
	輸血例数	14(100)
赤血球輸血量(mL)及び期間(日)#	輸血量: Median[Min-Max]	663.5[0-2400]
	輸血期間: Median[Min-Max]	38.0[0-82]
	輸血例数	11(78.6)
抗生物質の投与期間(日)#	Median[Min-Max]	17.5[0-43]
	投与例数	13(92.9)
無寛重退室日(日)#	Median[Min-Max]	19.5[11-54]

Regimen1: 本剤210mg/m² + 全身放射線照射, Regimen2: 本剤210mg/m²
 #: 投与完了せず移植前に中止した1例を除く

110000000010



2. 骨髄(幹細胞)生着日

移植後、白血球数1000/mm³以上かつ好中球数500/mm³以上となった日を骨髄(幹細胞)生着日とした。

成人における骨髄(幹細胞)生着日及び白血球指標の回復日数(造血幹細胞移植の種類別)

Table with 5 columns: 項目, 評価対象例数, 自家移植(3例), 末梢血幹細胞移植(19例), 合計(22例), 同種骨髄移植(4例). Rows include 骨髄(幹細胞)生着日, 白血球数>1000/mm³, 好中球数>500/mm³, etc.

* 自家骨髄移植: 自家骨髄移植と末梢血幹細胞移植を併用した1例を含む。
* 血小板数: 観察期間(3ヵ月)に血小板数が未回復であった4例(いずれも末梢血幹細胞移植)は90日で打ち切りとした。

小児における骨髄(幹細胞)生着日及び白血球指標の回復日数(造血幹細胞移植の種類別)

Table with 5 columns: 項目, 評価対象例数, 自家移植(2例), 末梢血幹細胞移植(5例), 合計(7例), 同種骨髄移植(7例). Rows include 骨髄(幹細胞)生着日, 白血球数>1000/mm³, 好中球数>500/mm³, etc.

* 血小板数(>5x10³/mm³): 観察期間(3ヵ月)に未到達の1例(自家骨髄移植)は90日で打ち切りとし、評価不能3例(いずれも末梢血幹細胞移植)を除外した。

3. その他の有効性

Table with 4 columns: 項目, 3年生存率(n:評価対象例数), 3年無病生存率(n:評価対象例数), 奏効率(%)以上(評価可能なみ). Rows include 全体, 成人, 多発性骨髄腫, etc.

移植実施前に投与を中止した小児の1例を除く
- : 評価対象例なし

4. 安全性

有害事象及び副作用の発現頻度

Large table with 5 columns: 項目, 成人, 小児, 合計. Rows include 安全性評価対象, 有害事象発現例数, 副作用発現例数, 消化器, 肝臓, 循環器, etc.

Table with 4 columns: 項目, 成人, 小児, 合計. Rows include 感覚器, その他, 下腿疼痛, etc.

* GVHDの評価対象は、成人4例及び小児7例(同種骨髄移植実施例)

【薬効薬理】

- 1. 骨髄抑制作用
メルフアランには骨髄細胞のコロニー形成抑制作用及び骨髄抑制作用(in vivoマウス)が認められた。
2. 抗腫瘍効果
メルフアランは用量依存性の抗腫瘍効果を示し、広い抗腫瘍スペクトルを有する。
(1) マウスのSarcoma180腫瘍、Ehrlich腫瘍、L1210白血病、P388白血病、B16黒色腫、Lewis肺癌、Colon-26結腸癌、Colon-38結腸癌、CDB1乳癌及びブラットのWalker癌肉腫256、吉田肉腫、Jensen肉腫に対して腫瘍増殖抑制作用を示した。
(2) スドマウス移植性ヒト腫瘍系であるMX-1乳癌、LX-1肺癌、CX-1結腸癌に対する抗腫瘍作用が認められた。
(3) スドマウス移植ヒト神経芽腫、骨肉腫、免疫抑制マウス移植性軟骨肉腫及びスドマウス移植神経腫に対する抗腫瘍作用が認められた。
3. 作用機序
メルフアランは、細胞内に取り込まれた後にDNA鎖間又はDNA鎖内架橋形成あるいはDNA-蛋白質架橋形成を通して抗腫瘍作用や骨髄抑制作用を示すものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: メルフアラン(Melphalan)
化学名: 4-Bis(2-chloroethyl)amino-L-phenylalanine
分子式: C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂
分子量: 305.20
構造式: [Chemical structure diagram]

性状: 白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。希塩酸又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。光によって徐々に着色する。
旋光度[α]_D²⁰: 約-32°(乾燥物に換算したものを0.50g、メタノール、100mL、100mm)

【取扱い上の注意】

本剤の溶液に触れると皮膚反応が起こることがあるので、取扱い時には手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、十分に注意すること。皮膚に本溶液が付着した場合には、直ちに石鹸で洗い、水で完全に洗い落とすこと。

【包装】

1バイアル(専用溶解液10mL 1バイアル添付)

※【主要文献】

- 1) Jost, L. M., et al.: Onkologie, 13, 96-101(1990)
2) Tricot, G., et al.: Blood, 84, 180A(1994)
3) 社内資料
4) Reece, P. A., et al.: Cancer Chemother Pharmacol, 22, 348-352(1988)
5) Ardiet, C., et al.: Cancer Chemother Pharmacol, 16, 300-305(1986)
6) Moresau, P., et al.: Br J Haematol, 95, 527-530(1996)
7) Pinguet, F., et al.: Anticancer Res, 17, 605-612(1997)
8) Hersh, M. R., et al.: Invest New Drugs, 1, 331-334(1983)
9) Alberts, D. S., et al.: Clin Pharmacol Ther, 26, 73-80(1979)
10) Greig, N. H., et al.: Eur J Clin Pharmacol, 32, 179-185(1987)
11) Gera, S., et al.: Cancer Chemother Pharmacol, 23, 76-80(1989)
12) Zucchetti, M., et al.: Cancer Chemother Pharmacol, 22, 87-89(1988)
13) Kergeris, M. F., et al.: Anticancer Res, 14, 2379-2382(1994)
14) Osterborg, A., et al.: Eur J Cancer Clin Oncol, 25, 899-903(1989)
15) Tricot, G., et al.: Clin Cancer Res, 2, 947-952(1996)
16) Reiter, E., et al.: Ann Hematol, 78, 189-191(1999)
17) Du, D. L., et al.: Cancer Res, 50, 4038-4043(1990)
18) Filippini, C., et al.: Int J Cancer, 72, 801-809(1997)
19) Sugiura, K.: Cancer Res, 25, 494-521(1965)
20) Schmidt, L. H., et al.: Cancer Chemother Rep, suppl. 2, 1-63(1965)
21) Goldin, A., et al.: Eur J Cancer, 17, 129-142(1981)
22) Makino, S., et al.: Med Pediatr Oncol, 14, 38-40(1986)
23) 望月一男ほか: 整形外科基礎科学, 12, 658-660(1985)
24) Houghton, J. A., et al.: Cancer Treat Rep, 69, 91-96(1985)
25) Houghton, J. A., et al.: Eur J Cancer Clin Oncol, 20, 955-960(1984)
26) Friedman, H. S., et al.: Cancer Res, 54, 4710-4714(1994)
27) Samuels, B. L., et al.: J Clin Oncol, 13, 1786-1799(1995)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマーケアセンター
TEL: 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日を除く)
FAX: 0120-561-047(24時間受付)



グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
http://www.glaxosmithkline.co.jp

1100000000010

®登録商標



付録 3.

Performance Status (ECOG)

Performance Status (ECOG)

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等に振舞える。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。 例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50% 以上は起居している。
3	身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助が要り、日中の 50% 以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助が要り、終日就床を必要としている。
5	死亡

この規準は全身状態の指標であり、局所状態で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

付録 4. 体表面積換算表

体重/身長	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
35.0	1.113	1.140	1.167	1.194	1.220	1.246	1.272	1.297	1.322	1.347	1.372	1.396
37.5	1.148	1.176	1.203	1.231	1.258	1.295	1.311	1.337	1.363	1.389	1.414	1.440
40.0	1.181	1.210	1.238	1.267	1.294	1.322	1.349	1.376	1.403	1.429	1.455	1.481
42.5	1.213	1.243	1.272	1.301	1.330	1.358	1.386	1.414	1.441	1.468	1.495	1.522
45.0	1.245	1.275	1.305	1.335	1.364	1.393	1.422	1.450	1.478	1.506	1.534	1.561
47.5	1.275	1.306	1.337	1.367	1.397	1.427	1.456	1.485	1.514	1.543	1.571	1.599
50.0	1.304	1.336	1.367	1.398	1.429	1.460	1.490	1.519	1.549	1.578	1.607	1.636
52.5	1.333	1.365	1.397	1.429	1.460	1.492	1.522	1.553	1.583	1.613	1.642	1.672
55.0	1.360	1.394	1.426	1.459	1.491	1.523	1.554	1.585	1.616	1.646	1.677	1.706
57.5	1.388	1.421	1.455	1.488	1.521	1.553	1.585	1.617	1.648	1.679	1.710	1.740
60.0	1.414	1.449	1.483	1.516	1.550	1.583	1.615	1.648	1.680	1.711	1.743	1.774
62.5	1.440	1.475	1.510	1.544	1.578	1.612	1.645	1.678	1.710	1.743	1.774	1.806
65.0	1.465	1.501	1.536	1.571	1.606	1.640	1.674	1.707	1.740	1.773	1.806	1.838
67.5	1.490	1.526	1.562	1.598	1.633	1.668	1.702	1.736	1.770	1.803	1.836	1.869
70.0	1.514	1.551	1.588	1.624	1.659	1.695	1.730	1.764	1.799	1.832	1.866	1.899
72.5	1.538	1.576	1.613	1.649	1.686	1.721	1.757	1.792	1.827	1.861	1.895	1.929
75.0	1.561	1.599	1.637	1.674	1.711	1.748	1.784	1.819	1.854	1.889	1.924	1.958
77.5	1.584	1.623	1.661	1.699	1.736	1.773	1.810	1.846	1.882	1.917	1.952	1.987
80.0	1.607	1.646	1.685	1.723	1.761	1.798	1.835	1.872	1.908	1.944	1.980	2.015

単位：体重(kg), 身長(cm)

付録 5. 倫理審査委員会承認連絡書

FAX：078-303-9117

BRI データセンター

〒560-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4

Tel：078-303-9116 E-mail：BRI-ML0401@tri-kobe.org

20 年 月 日

倫理審査委員会承認連絡書

研究名：急性白血病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

について倫理審査委員会の承認が得られたことを連絡します。

倫理審査委員会 承認日： 20 年 月 日

施設の情報：

所属

施設名 _____

診療科名 _____

研究責任医師名： _____

(職業賠償責任保険： 加入 未加入)

連絡先

Tel： _____

Fax： _____

E-mail： _____

「臨床検査値施設規準域表」及び「研究分担医師一覧」を添えて送信下さい。

付録 6. 臨床検査値施設規準域表

FAX : 078-303-9117

BRI データセンター

〒560-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4

Tel : 078-303-9116 E-mail : BRI-ML0401@tri-kobe.org

臨床検査値施設規準域表

下記の臨床検査値に施設規準域をご記入下さい。

施設名：

記入者：

男女間で規準域に差のない項目については、男性の方に記入して下さい。

空欄の場合は性差無とみなします。

* 上限、下限の規定されていない項目は、「無」にチェックして下さい。

施設規準域 20 年 月 日 現在

項目	単位	男性		女性	
		下限	上限	下限	上限
血液学的検査	白血球数	$\times 10^2 / \mu\text{L}$			
	赤血球数	$\times 10^4 / \mu\text{L}$			
	ヘモグロビン	g/dL			
	ヘマトクリット	%			
	網状赤血球	$\times 10^4 / \mu\text{L}$			
	血小板数	$\times 10^4 / \mu\text{L}$			
生物学的検査	GOT	I.U. 37°C			
	GPT	I.U. 37°C			
	γ -GTP	I.U. 37°C			
	総蛋白	g/dL			
	アルブミン	g/dL			
	T-Bil	mg/dL			
	LDH	I.U. 37°C			
	S-Cr	mg/dL			
	BUN	mg/dL			
	ALP	I.U./L			
	Na	mEq/L			
	K	mEq/L			
	Cl	mEq/L			
	CRP	mg/dL			
検査血	PT	%			
	APTT	sec			
	FDP	$\mu\text{g/mL}$			

付録 7. 試験分担医師一覧

FAX：078-303-9117

BRI データセンター

〒560-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4

Tel：078-303-9116 E-mail：BRI-ML0401@tri-kobe.org

試験分担医師一覧

試験名：急性白血病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

において、下記試験分担医師の協力を要請しました。

施設名 _____

試験責任医師名 _____

記入日 20 年 月 日

所属・職名	氏名	職業賠償責任保険(医賠責) 加入の有無
.		有 ・ 無
.		有 ・ 無
.		有 ・ 無
.		有 ・ 無
.		有 ・ 無
.		有 ・ 無
.		有 ・ 無
.		有 ・ 無
.		有 ・ 無

付録 8. 症例登録票

FAX：078-303-9117

BRI データセンター

〒560-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4

Tel：078-303-9116 E-mail：BRI-ML0401@tri-kobe.org

症例登録票

施設名			
診療科名			
試験担当医師		被験者イニシャル	(姓) (名)
被験者識別コード		性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
生年月	19 年 月	同意日年齢	歳
身長	cm	体重	Kg
文書同意取得日	20 年 月 日	治療開始予定日	20 年 月 日
		記入年月日	20 年 月 日

疾患分類

疾患名	<input type="checkbox"/> 急性骨髄性白血病(AML) <input type="checkbox"/> 急性リンパ性白血病(ALL) <input type="checkbox"/> 骨髄異形成症候群(MDS) <input type="checkbox"/> リンパ芽球性リンパ腫(LBL)
リスク群	AML, ALL : <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> Good MDS : <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Intermediate-I <input type="checkbox"/> Intermediate-II <input type="checkbox"/> Low
病期	<input type="checkbox"/> 第一寛解期 <input type="checkbox"/> 第二寛解期以降 <input type="checkbox"/> 非寛解期
FAB 分類	ALL : <input type="checkbox"/> L1 <input type="checkbox"/> L2 <input type="checkbox"/> L3 AML : <input type="checkbox"/> M0 <input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M2 <input type="checkbox"/> M3 <input type="checkbox"/> M4 <input type="checkbox"/> M5 <input type="checkbox"/> M6 <input type="checkbox"/> M7 MDS : <input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> RARS <input type="checkbox"/> RAEB <input type="checkbox"/> RAEB-t <input type="checkbox"/> CMMoL(FAB 分類) : <input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> RCMD <input type="checkbox"/> RARS <input type="checkbox"/> RCMD-RS <input type="checkbox"/> RAEB-1 <input type="checkbox"/> RAEB-2 <input type="checkbox"/> AML <input type="checkbox"/> MDS/MPD <input type="checkbox"/> その他(WHO 分類)

適格規準

項目	はい	いいえ
9) 1) FAB 分類(付録 11. 参照)で診断された急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群またはリンパ芽球性リンパ腫である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) 以下の病期および危険度分類に該当する患者(4.2. 病期・リスク分類における移植適応規準参照)		
a)急性骨髄性白血病 ・ Standard risk 群、High risk 群の第 1 寛解期 ・ 全ての群における第 2 寛解期以降、非寛解期		
b)急性リンパ性白血病 ・ High risk 群の第 1 寛解期 ・ Standard risk 群及び High risk 群における第 2 寛解期以降、非寛解期	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)骨髄異形成症候群(付録.14 参照) ・ IPSS risk intermediate-2~high risk 群 ・ proliferative CMML, therapy related MDS, AML transformed from primary MDS		
d)リンパ芽球性リンパ腫 ・ 第 2 寛解期以降、非寛解期		

3) 同意取得時の年齢が12歳以上55歳以下である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Performance Status (P.S.)(ECOG：付表1) が0または1である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) 造血幹細胞が提供可能なHLA一致、あるいはHLA1抗原不一致(血清レベル)の血縁者がいない*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) 骨髄バンクにおいて造血幹細胞が提供可能なHLA一致、あるいはHLA1抗原不一致(血清レベル)の非血縁ドナーがいない、または、迅速なコーディネートが困難であると判断されている*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) さい帯血バンクネットワークにおいて、HLA一致、あるいはHLA1、2抗原不一致(血清レベル)で、総細胞数として $2.7 \times 10^7/\text{kg}$ (患者体重)以上の臍帯血が見出される患者*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) 本試験への参加について本人または代諾者の同意が文書で得られている	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* 不一致の対象となるHLA抗原はHLA-A、B、DR血清型とする

除外規準

項目	はい	いいえ
1) 重篤な心疾患(コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、うっ血性心不全、過去1年以内の心筋梗塞、治療を要する心室性不整脈)を有する	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) 画像所見上間質性肺炎あるいは肺線維症を合併する(特発性 ⁴⁰⁾ および二次性含む)、あるいは既往がある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) 慢性閉塞性肺疾患(慢性閉塞性肺疾患診断と治療のためのガイドライン第2版 ⁴¹⁾ にてGradeII以上)を有する	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) 処置を要する大量の胸水や心嚢液の貯留がみとめられる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) 登録前1週以内に以下の臨床検査値異常を示す		
① 血清クレアチニンが施設規準値上限の1.5倍以上である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
② 血清総ビリルビンが2.0mg/dL以上である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③ 血清GOT、GPTが施設規準値上限の2.5倍以上である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
④ 心臓超音波検査にて心駆出率(EF)が50%未満である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑤ 動脈血酸素飽和度(SaO ₂)が95%未満である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑥ スパイロメトリーで一秒率FEV _{1.0} 予測値が50%未満である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) 治療を要する薬剤アレルギーを有する	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) 本試験で使用する薬剤及びその類似化合物に対する薬剤アレルギーを有する	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) コントロール不良の中樞神経系病変を有する	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) 活動性の急性感染症(菌血症、38度以上の発熱などの感染兆候)を有する	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) 活動性の重複癌を有する	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) インスリンの継続使用によってもコントロール不良の糖尿病を有する	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) 妊婦あるいは妊娠の可能性があり、もしくは授乳中である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体及びHTLV-1抗体のいずれかが陽性である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) コントロール不良の気管支喘息を有する	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) その他、試験責任医師または試験分担医師が被験者として不相当と判断している	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*1 特発性間質性肺炎の第4次診断規準(2003年)による

*2 慢性閉塞性肺疾患診断と治療のためのガイドライン第2版(2004年4月)による

1. 報告手順

① 一次報告(72 時間以内)

重篤な有害事象が発生した場合、当該施設の試験責任医師または試験分担医師は、プロトコル治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から 72 時間以内に主任研究者、研究事務局、所属する医療機関の長、所属する医療機関の倫理審査委員会および関連部門に口頭または電話で報告し、「重篤な有害事象に関する報告書(一次報告)」(様式は別添 2、記載例は別添 3)にその時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX で提出する。

② 二次報告(7 日以内)

当該施設の試験責任医師または試験分担医師は、重篤な有害事象の発生を知った時点から 7 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書(二次報告)」(様式は別添 2)を完成させ、主任研究者、研究事務局、所属する医療機関の長、所属する医療機関の倫理審査委員会および関連部門に直接または FAX で提出する。

③ 詳細調査報告

主任研究者から二次報告に含まれない詳細な情報の提供を要請された場合、試験責任医師または試験分担医師、データセンターおよび関連部門は、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、主任研究者に「詳細調査報告書」を提出する。詳細調査報告書の様式については特に定めない。

④ 最終報告

試験責任医師または試験分担医師は、重篤な有害事象の転帰が確定した後、二次報告後の経過および転帰に関して「重篤な有害事象に関する報告書(最終報告)」(様式は別添 2)を作成し、主任研究者、研究事務局および所属する医療機関の長に提出する。

2. 対応手順

① 一次報告後の対応

一次報告を受けた主任研究者(研究事務局)は、独立データモニタリング委員長と速やかに連絡を取り合い、登録中断、試験薬/試験製品のロット検査、盲検解除等の緊急対策の必要性を判断し、その方針を決定する。緊急対策を要する場合、全参加施設の試験責任医師およびデータセンターに緊急対策の内容とその理由を連絡する。

② 二次報告後の対応

二次報告を受けた主任研究者は、独立データモニタリング委員会およびデータセンターに、受領した「重篤な有害事象に関する報告書(二次報告)」