

表 大麻事犯検挙人員の年次推移

区分		年別	平9	平19	平20	平21	平22	平23
大麻事犯	検挙人員		1,104	2,271	2,758	2,920	2,216	1,648
	50歳以上		38	70	82	87	87	67
	人口10万人当たりの検挙人員		0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1
	構成比率(%)		3.4	3.1	3.0	3.0	3.9	4.1
	40～49歳		97	179	269	237	201	185
	人口10万人当たりの検挙人員		0.5	1.1	1.7	1.5	1.2	1.1
	構成比率(%)		8.8	7.9	9.8	8.1	9.1	11.2
	30～39歳		281	452	677	805	578	510
	人口10万人当たりの検挙人員		1.8	2.4	3.6	4.3	3.2	2.8
	構成比率(%)		25.5	19.9	24.5	27.6	26.1	30.9
	20～29歳		585	1,391	1,503	1,580	1,186	805
	人口10万人当たりの検挙人員		3.1	9.1	10.0	10.7	8.2	5.8
	構成比率(%)		53.0	61.3	54.5	54.1	53.5	48.8
	20歳未満		103	179	227	211	164	81
人口10万人当たりの検挙人員		1.1	2.3	3.0	2.9	2.3	1.1	
構成比率(%)		9.3	7.9	8.2	7.2	7.4	4.9	
	うち中学生		1	1	2	5	11	1
	うち高校生		27	28	48	34	18	14
大学生			21	92	89	81	49	23

注1: 算出に用いた用いた人口は、各前年の総務省統計資料「10月1日現在人口推計」または「国勢調査結果」による。

注2: 20歳未満の人口10万人当たりの検挙人員は14歳から19歳までの人口を基に、50歳以上の人口10万人当たりの検挙人員は50歳から59歳までの人口を基にそれぞれ算出。

資料 1 指導者を対象としたアンケート調査用紙

スポーツドリンク、サプリメント、ドーピングに関するアンケート

指導者用

質問項目をよく読んで、当てはまるものに○をつけたり、記入して下さい。
該当する答えがない場合はその他の()内に記入して下さい。名前を書く必要はありません。

1. 性別 a. 男 b. 女
2. 回答者 a. 指導者

- 3-1. 練習または試合中(休憩時間も含む)に何か飲ませますか?
a. はい b. いいえ

「a. はい」と答えた方にお聞きします。

- 3-2. その種類は何ですか? 当てはまるもの全てに○をつけて下さい。(複数回答可)
スポーツドリンクやオリジナルドリンクに○をつけた方は、商品名や内容を書いて下さい。
a. 水 b. お茶(ウーロン茶、麦茶など) c. スポーツドリンク(商品名:)
d. オリジナルドリンク(内容:)
e. 炭酸飲料類 f. ジュース類 g. その他 ()

- 3-3. 練習または試合中(休憩時間も含む)に水分補給は必要だと思いますか?
a. 必要である b. 必要ではない c. その他 ()

- 4-1. サプリメント(カロリーメイトやプロテイン、アミノ酸などを含む)を子どもに摂らせていますか?
a. はい b. いいえ

⇒「a. はい」と答えた方は4-2へ、「b. いいえ」と答えた方は4-6へ。

*4-1で「a. はい」と答えた方にお聞きします。

- 4-2. その種類は何ですか? わかる範囲で商品名などを書いて下さい。

()

- 4-3. どこで購入していますか? 当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 子どもが買ってくる b. 薬局 c. コンビニエンスストア d. スポーツ専門店
e. 通信販売(インターネットを含む) f. その他 ()

- 4-4. 誰にすすめられましたか? 当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 自分が子どもにすすめた b. 子ども自身が考えた c. 少年団関係者 d. 学校の先生
e. チームメイト f. 友達(チームメイト以外) g. 家族 h. TVや雑誌などを見て
i. その他 ()

- 4-5. サプリメント摂取は子どもに必要だと思いますか?
a. 必要である(理由:) b. 必要ではない
c. その他 ()

*4-1で「b. いいえ」と答えた方にお聞きします。

- 4-6. サプリメントに興味がありますか?
a. はい b. いいえ

- 4-7. これから先、摂らせてみたいと思いますか? または、摂らせる予定がありますか?
a. はい b. いいえ

全員にお聞きします。

- 5-1. ドーピングという言葉を知っていますか?
a. はい b. いいえ

- 5-2. 強くなったり、上手になる薬があったら使わせたいと思いますか?
a. はい b. いいえ c. わからない

*5-2で「a. はい」と答えた方にお聞きします。

- 5-3. どのようなサプリメントや薬があったら使わせたいと思いますか? 当てはまるもの全てに○をつけて下さい。(複数回答可)
a. 強くなる b. 上手になる c. 筋肉が増える d. 体脂肪が減る
e. 疲れが早くとれ f. 体調がよくなる g. その他 ()

ありがとうございました。

資料2 保護者を対象としたアンケート調査用紙

食生活・サプリメントに関するアンケート

質問項目をよく読んで、団員(お子様)に当てはまるものに○をつけたり、記入して下さい。
該当する答えがない場合はその他の()内に記入して下さい。名前を書く必要はありません。

1. 性別 a. 男 b. 女
2. 回答者 a. 保護者
3. 主に活動しているスポーツ種目を記入して下さい。
a. スポーツ種目()
4. 練習は週何回ですか? 当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 毎日 b. 週5~6日 c. 週3~4日 d. 週1~2日
5. 練習は1日何時間ですか? 当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 1時間未満 b. 1~2時間 c. 2~3時間 d. 4~5時間 e. その他(時間)
6. 起床時間は何時ですか? (時 分頃)
7. 就寝時間は何時ですか? (時 分頃)
8. スポーツ少年団活動がある日の食生活についてお答え下さい。
 - 1) 朝食は食べますか? a. 食べる b. 食べない
↳理由は何ですか? a. 食欲がない b. 時間がない c. その他()
 - 2) 昼食は食べますか? a. 食べる b. 食べない
↳理由は何ですか? a. 食欲がない b. 時間がない c. その他()
↳何を食べますか? a. 手作り弁当・給食など b. 購入したもの c. その他()
 - 3) 夕食は食べますか? a. 食べる b. 食べない
↳理由は何ですか? a. 食欲がない b. 時間がない c. その他()
 - 4) 間食は食べますか? a. 食べる b. 食べない
↳何を食べますか? a. ご飯・パン・麺 b. 菓子 c. 果物 d. その他()
 - 5) 夜食は食べますか? a. 食べる b. 食べない
↳何を食べますか? a. ご飯・パン・麺 b. 菓子 c. 果物 d. その他()
9. スポーツ少年団活動がない日の食生活についてお答え下さい。
 - 1) 朝食は食べますか? a. 食べる b. 食べない
↳理由は何ですか? a. 食欲がない b. 時間がない c. その他()
 - 2) 昼食は食べますか? a. 食べる b. 食べない
↳理由は何ですか? a. 食欲がない b. 時間がない c. その他()
↳何を食べますか? a. 手作り弁当・給食など b. 購入したもの c. その他()
 - 3) 夕食は食べますか? a. 食べる b. 食べない
↳理由は何ですか? a. 食欲がない b. 時間がない c. その他()
 - 4) 間食は食べますか? a. 食べる b. 食べない
↳何を食べますか? a. ご飯・パン・麺 b. 菓子 c. 果物 d. その他()
 - 5) 夜食は食べますか? a. 食べる b. 食べない
↳何を食べますか? a. ご飯・パン・麺 b. 菓子 c. 果物 d. その他()
10. サプリメント(カロリーメイト[®]などやプロテイン、アミノ酸などを含む)やドリンク類(ゼリー類なども含む)をとっていますか?
a. はい b. いいえ
↳これから先、とってみたいと思いますか?または、とる予定がありますか?
a. はい b. いいえ
その種類は何ですか?わかる範囲で商品名などを書いて下さい。
()
11. 食事量や栄養バランスに気をつけていますか?
a. はい b. いいえ
12. 栄養指導を受けたことがありますか?
a. はい b. いいえ
↳誰から受けましたか? a. 管理栄養士 b. その他()
13. 栄養に関する問題点や疑問点として感じていることがあれば自由に書いて下さい。
()

ありがとうございました。

サプリメント、スポーツドリンクに関するアンケート

団員用

質問項目をよく読んで、当てはまるものに○をつけたり、記入して下さい。
該当する答えがない場合はその他の()内に記入して下さい。名前を書く必要はありません。

- 性別 a. 男 b. 女
 - 年齢()歳
 - 主に活動しているスポーツ種目と活動している年数を記入して下さい。
a. スポーツ種目()
b. 活動年数()年
 - 所属するスポーツ少年団(クラブ)での練習は週何回ですか？当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 毎日 b. 週5～6日 c. 週3～4日 d. 週1～2日
 - 所属するスポーツ少年団(クラブ)での練習は1日何時間ですか？当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 1時間未満 b. 1時間～2時間 c. 3時間～4時間 d. 5時間～6時間
e. その他()時間
 - 練習または試合中(休憩時間も含む)に何か飲みますか？
a. はい b. いいえ
「a. はい」と答えた方にお聞きします。
6-2. その種類は何ですか？当てはまるもの全てに○をつけて下さい。(複数回答可)
スポーツドリンクやオリジナルドリンクに○をつけた方は、商品名や内容を書いて下さい。
a. 水 b. お茶(ウーロン茶、麦茶など) c. スポーツドリンク(商品名:)
d. オリジナルドリンク(内容:)
e. 炭酸飲料類 f. ジュース類 g. その他()
 - 練習または試合中(休憩時間も含む)にどのくらい飲みますか？当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 500ml未満 b. 500ml以上～1L未満 c. 1L以上～1.5L未満 d. 1.5L以上～2L未満
e. 2L以上()L
 - サプリメント(カロリーメイトやプロテイン、アミノ酸などを含む)をとっていますか？
a. はい b. いいえ
⇒「a. はい」と答えた方は7-2へ、「b. いいえ」と答えた方は7-7へ。
*7-1で「a. はい」と答えた方にお聞きします。
7-2. その種類は何ですか？わかる範囲で商品名などを書いて下さい。
()
 - どこで購入していますか？当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 家にある b. 薬局 c. コンビニエンスストア d. スポーツ専門店
e. 通信販売(インターネットを含む) f. その他()
 - 1ヶ月にサプリメント代としてどのくらい使いますか？当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 500円未満 b. 500円～1000円 c. 1000円～3000円 d. 3000円～5000円
e. 5000円～7000円 f. 7000円～10000円 g. その他()円
 - 誰にすすめられましたか？当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 自分で考えて b. コーチ c. 学校の先生 d. チームメイト
e. 友達(チームメイト以外) f. 家族 g. TVや雑誌などを見て
h. その他()
 - とってよかった(強くなったり、上手になった)と思いますか？当てはまるものをひとつ選んで○をつけて下さい。
a. 非常に良かったと思う b. 良かったと思う c. どちらでもない
d. あま良くなかったと思う e. 悪かった f. その他()
 - *7-1で「b. いいえ」と答えた方にお聞きします。
7-7. サプリメントに興味がありますか？
a. はい b. いいえ
7-8. これから先、とってみたいと思いますか？または、とる予定がありますか？
a. はい b. いいえ
- 全員にお聞きします。
- ドーピングという言葉を知っていますか？
a. はい b. いいえ
 - 強くなったり、上手になる薬があったら使いたいと思いますか？
a. はい b. いいえ c. わからない
 - どのようなサプリメントや薬があったら使いたいと思いますか？当てはまるもの全てに○をつけて下さい。(複数回答可)
a. 強くなる b. 上手になる c. 筋肉が増える d. 体脂肪が減る
e. 疲れが早くとれる f. 体調がよくなる g. その他()

ありがとうございました。

高校生を中心としたスポーツ活動とドーピングに関するアンケート調査

この調査は平成24年度厚生労働科学研究の一環として行っています。ご多忙中とは思いますが、以下の質問にお答えください。答えは()内に記入するか、該当項目に○をして下さい。

施設名(_____)

1. 性別 a. 男 b. 女

2. 回答者 a. 小児科医 b. 小児科医以外の場合は専攻臨床科目を記入してください。(_____ 医)

3. 回答者がスポーツ(ジョギングなどを含む)をしている場合は、そのスポーツ種目を記入して下さい。(_____)

4. 回答者がスポーツをしている場合、月に何回ぐらいし、そして何時間ぐらいしていますか。月(_____)回 1日(_____)時間

5. 日本小児科学会の分科会に「日本小児運動スポーツ研究会」があることを知っていましたか。知っていた() 知らなかった() 関心がない()

6. スポーツに関わる医師について専門医制度があることを知っていますか。知っている() 知らない() 関心がない()

7. スポーツにおけるアンチドーピング活動について知っていますか。知っている() 知らない() 関心がない()

8. 国民体育大会には高校生が主力選手として参加しています。そこで国民体育大会についてお尋ねします。

a. 現在、この大会の選手団には医師が審判することになっている。なっている() なっていない() 分からない()

b. 現在、この大会では高校生も含めて、ドーピング検査が行われている。行われている() 行われていない() 分からない()

9. 高校生が参加する国民的なスポーツ大会として甲子園の野球大会があります。

a. 日本臨床スポーツ医学会は高校生投手の1試合における投球回数制限を提案しています。これをよいと思いますか。思う() 思わない() 分からない()

b. この大会ではドーピング検査を行ったほうがよいと思いますか。思う() 思わない() 分からない()

「思う」と答えた理由を簡単に(_____)

「思わない」と答えた理由を簡単に(_____)

10. 全国的なスポーツ大会にドーピング検査を導入することが、若者の薬物乱用防止に役立つと思いますか。思う() 思わない() 分からない()

「思う」と答えた理由を簡単に(_____)

「思わない」と答えた理由を簡単に(_____)

11. 最近の小中学生、中学生、高校生にみられる体力低下防止策と大麻に代替される若者の薬物乱用防止策について、ご意見をお聞かせください。

--

「小児救急医療領域における医薬品の製剤改良や
有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」

研究分担者 日本小児救急医学会 中川 聡 国立成育医療研究センター病院 集中治療科

研究要旨

2011 年の厚生労働省の第 2 回「未承認薬・適応外薬の開発要望」事業において、日本小児救急医学会から 4 項目の開発要望を提出した。4 項目の開発要望後の展開は次のとおりである。アドレナリン 0.01%注射液は開発の対象となった。バソプレシン注射液のショックと心停止に対しての適応（ショックと心停止はそれぞれ 1 項目）については、開発の妥当性が検討されている。ロラゼパム注射液は、現在、別の目的で開発の対象となっている。今後、これら以外の薬剤でも、開発が必要なものを抽出して、新規開発につなげる活動を継続する必要がある。

共同研究者

照屋 秀樹	横浜労災病院救急センター
齊藤 修	東京都立小児総合医療センター 救命・集中治療部
阿部 世紀	長野県立こども病院麻酔科

現在、海外では標準的な適応とされている薬物の中には、我が国では使用できないものが多い。特に、救急医療の分野では、心肺蘇生などを含む緊急時の処置に使用すべき薬物で、適応外となっているものがある。本研究班での研究期間（3 年間）中に、2011 年に厚生労働省の第 2 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望」事業があり、日本小児救急医学会から 4 項目の開発要望を提出した。それらの薬品の開発要望に至った経緯を述べる。また、その後、これらの薬剤が開発の対象となっているか否かの追跡を行い、報告をする。

A. 研究目的

現時点で、小児救急医療領域で、国内で使用できない薬物や保険適応がない薬物を明らかに

し、今後の開発や適応拡大につなげることが本研究の目的である。

B. 研究方法

2011 年の厚生労働省の第 2 回「未承認薬・適応外薬の開発要望」事業において、

- アドレナリン 0.01%注射液の開発（心停止時の補助治療として）
- バソプレシン注射液の適応拡大（心停止時の補助治療として）
- バソプレシン注射液の適応拡大（ショック時の昇圧として）
- ロラゼパム注射液の適応拡大（人工呼吸中の鎮静に対して）

を、日本小児救急医学会から要望を行った。これらの薬剤は、海外では一般的に使用されているが、わが国ではその製剤がないか、あるいはその使用が保険適応外となっている。これらの薬剤の開発要望に至った経緯を述べる。また、開発要望の提出後に、開発の対象となっているか否かを追跡し、報告する。

加えて、今後、開発要望の対象となりうる薬

剤をリストアップする。

C. 結果

● ドレナリン 0.01%注射液 (心停止時の補助治療として)

1. 開発要望の経緯： 現行の心肺蘇生のガイドラインで、心肺停止時の補助薬としてのアドレナリンの薬用量は、成人では 1 mg、小児患者では、0.01 mg/kg と設定されている。現在、我が国では、0.1%のアドレナリン注射液が存在するが、この溶液では、1 ml = 1 mg である。たとえば、体重 3 kg の小児患者で、0.01 mg/kg のアドレナリンを投与することを想定すると、投与量は 0.03 mg となり、これは、現行の 0.1% 溶液を用いると 0.03 ml となる。この 0.03 ml を注射器に吸って準備をすることは、非現実的である。一方、海外では、0.01%アドレナリン注射液が存在する。この溶液を用いると、0.01 mg/kg = 0.1 ml/kg となり、上記の体重 3 kg の小児患者での薬用量 0.03 mg は 0.3 ml となり、この容量を注射器に吸って準備をすることは容易となる。現在、我が国の小児医療の現場では、現行の 0.1%のアドレナリン注射液 1 ml を生理食塩水などで 10 倍の 10 ml に薄めて、対応することが多い。しかし、この状況は、緊急を要する蘇生の現場で薬液を 10 倍に薄めて準備をするという余分な時間を強いられることに加え、希釈に伴う誤投与 (過量投与や過小投与) の危険性も伴う。

このような理由から、海外で一般的に使用されている 0.01%アドレナリン注射液の開発を要望した。海外の保険適応の状況としては、米国、英国、カナダ、オーストラリアで適応となっている。

2. 開発要望後の展開： 開発対象となった。

● バソプレシン注射液の適応拡大 (心停止時の補助治療として)

1. 開発要望の経緯： 現行の心肺蘇生のガイ

ドラインで、成人患者に対しては、初回または 2 回目のアドレナリン投与の代わりとして、バソプレシンの投与が認められている。また、その時の投与量としては、40 単位が推奨されている。

保険適応に関しては、米国・英国・カナダ・オーストラリアにおける適応が確認できなかった。しかし、心肺蘇生のガイドラインには、あまねく収載されている薬剤である。

2. 開発要望後の展開： 開発等の妥当性を検討中。

● バソプレシン注射液の適応拡大 (ショック時の昇圧として)

1. 開発要望の経緯： 血管拡張性ショック (特に、敗血症性ショック) のときに、他の血管作動薬 (ノルアドレナリンなど) を使用しても至適な血圧を維持できない場合がある。こういったときにバソプレシンを用いると、血圧が回復できる症例が報告され、集中治療の領域で注目されている。重症敗血症治療のガイドラインである Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 にも、この目的でのバソプレシンの使用が収載されている。

保険適応に関しては、米国・英国・カナダ・オーストラリアにおける適応が確認できなかった。

2. 開発要望後の展開： 開発等の妥当性を検討中。

● ロラゼパム注射液の適応拡大 (人工呼吸中の鎮静に対して)

1. 開発要望の経緯： ロラゼパムは、ベンゾジアゼピンの一種で、比較的作用時間が長い薬であるが、その代謝産物に活性がないことがジアゼパムと異なる (ジアゼパムは代謝産物に活性があるため、さら作用時間が長い)。海外では、ロラゼパム注射液が存在し、人工呼吸管理を必要とする患者の鎮静などに用いられているが、

我が国ではこの薬剤の注射液が存在しない。この薬剤は、米国集中治療医学会（Society of Critical Care Medicine）の重症成人患者に対する鎮痛・鎮静ガイドラインにも収載されている。また、小児での使用に関しても、小児集中治療の一般的な英文教科書にも記載がある。

このような理由から、海外で使用可能なロラゼパムの注射液の開発を要望した。保険適応に関しては、米国・英国・カナダ・オーストラリアにおける適応が確認できなかった。

2. 開発要望後の展開： 現在、痙攣重積の治療薬として開発を検討中とのことである。人工呼吸中の鎮静目的での適応拡大に関しては、ロラゼパム注射液が使用可能になってから、当学会で適応拡大についての要請を検討予定である。

● 今後の「開発要望」の対象薬

2011年の厚生労働省の「開発要望」の事業で本学会から開発の要請ができなかった薬剤で、今後開発要望の対象となりうるものとしては、

サルブタモール注射液（喘息重積）

ラベタロール注射液（高血圧急症）

ケトロラック注射液（鎮痛）

レボチロキシシン注射液（甲状腺ホルモン）

吸入用一酸化窒素（肺高血圧症）

などがある。

D. 考察

欧米で使用可能な薬剤が日本の国内で使用できないことは、特に治療の迅速性が要求される救急医療の現場では、重大な問題である。第2回の開発要望に応募した薬剤の中には、開発の対象となったものがあった。今後、こういった薬剤の開発がおこなわれ、医療現場での使用に結びつくことを期待したい。

また、第2回の開発要望に応募した薬剤以外にも新規開発が必要なものもあり、今後これらを抽出し、厚生労働省など関係組織と連携して、新規薬剤開発や保険適応の拡大に向けて、継続

した取り組みを行う必要がある。

E. 結論

アドレナリン0.01%注射液は開発の対象となった。バソプレシン注射液のショックと心停止に対しての適応については、開発の妥当性が検討されている。ロラゼパム注射液は、現在、別の目的で開発の対象となっている。

今後、これら以外の薬剤からも開発が必要なものを抽出して、新規開発につなげる活動を継続する必要がある。

F. 研究発表

なし。

「小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究」

研究分担者 日本小児リウマチ学会 横田 俊平 横浜市立大学 小児科

研究要旨

平成 21 年度、小児薬物検討会議にて公知申請で適応拡大を図れた「リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議」で小児に引き続いて、成人でも公知申請により適応拡大が取得できた。また、平成 22 年度にはプライオリティリスト第 3 位の「リウマチ性疾患全般に対するアザチオプリン」も小児・成人ともに公知申請で適応拡大が実現した。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議第 1 回募集」で、プライオリティリストの第 1 位の「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病に対するインフリキシマブ」は平成 24 年 3 月から臨床試験を継続中であり、第 2 位の「24 ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ」については平成 24 年 3 月に臨床試験を終了し、現在承認申請提出を済ませた。また、「同 第 2 回募集」の医薬品として、①多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対するアバタセプト、②治療抵抗性リウマチ性疾患に対するミコフェノール酸モフェチル、③治療抵抗性リウマチ性疾患に対するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、の 3 品目に対し、要望書を提出し、以下のような対応措置となった。①に対しては、臨床試験の準備が整い、現在 PMDA に治験プロトコールを提示している。②に対しては、年齢が 12 歳以上の全身性ループスエリテマトーデスの患者に限って承認の方向となり、現在具体的な交渉中である。③に対しては、公知申請にて認められ、現在添付文書改訂作業中である。

加えて、臨床治験の結果で適応拡大を取得した「関節型特発性関節炎に対するアダリムマブ」、「自己炎症性症候群に対するカナキムマブ」に対して、薬剤の適正使用を目指して、英文・和文で「使用の手引き」を作成した。今後標準化・普及を図っていく。

共同研究者

武井 修治	鹿児島大学	保健学科
村田 卓士	大阪医科大学	小児科
森 雅亮	横浜市立大学	小児科
今川 智之	横浜市立大学	小児科
岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター	

請による適応拡大の取得

- II. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議第 1 回募集」品目の臨床治験
- III. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議第 2 回募集」品目の申請に向けての進捗状況
- IV. 「関節型特発性関節炎に対するアダリムマブ」、「自己炎症性症候群に対するカナキムマブ」の臨床治験による適応拡大の取得と「使用の手引き」の作成

A. 研究目的

- I. 成人も含めた「リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬およびアザチオプリン」の公知申

B. 研究方法

- I. 小児薬物検討会議にて公知申請で適応拡大を図れた「リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」「リウマチ領域でのアザチオプリン」の成人での適応拡大取得により小児と成人の整合性を図る。
- II. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議第1回募集」の2医薬品「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病に対するインフリキシマブ」、「24ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ」に対し、適応拡大を図るため、臨床治験をおこなう。
- III. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議第2回募集」で選出された①アバタセプト、②ミコフェノール酸モフェチル、③コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムについて、申請必要書類を提出し検討を行う。
- IV. 「関節型特発性関節炎に対するアダリムマブ」、「自己炎症性症候群に対するカナキムマブ」に対して、適応拡大の取得を行い、適正使用を目指して英文・和文で「使用の手引き」を作成する。

C. 研究結果

- I. 小児に加えて成人においても、「リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド静注薬」は公知申請で承認を取得した（薬食審査発0830第9号、薬食安発0830第1号、平成22年8月30日付）。
- II. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議第1回募集」で、本学会のプライオリティリストに挙げていたプライオリティリストの第1位の「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病に対するインフリキシマブ」は昨年3月から臨床試験を継続中であり、第2位の「24ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ」については昨年3月臨床試験を終了し、現在承認申請提出を済ませた。
- III. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議第2回募集」の医薬品として、①多関節に活

動性を有する若年性特発性関節炎に対するアバタセプト、②治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するミコフェノール酸モフェチル、③治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、の3品目に対し、要望書を提出し、以下のような対応措置となった。①に対しては、臨床試験の準備がすでに整い、現在PMDAに治験プロトコルを提示しており、②では年齢が12歳以上の全身性ループスエリテマトーデスの患者に限って承認の方向となり、現在具体的な交渉中。③に対しては、公知申請にて認められ、現在添付文書改訂作業中である。

- IV. 承認された「関節型特発性関節炎に対するアダリムマブ」、「自己炎症性症候群に対するカナキムマブ」に対して、薬剤の適正使用を目指して、英文・和文で「使用の手引き」を作成した。今後標準化・普及を図っていく。

D. 考察および結論

- I. 成人も含めた「リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」の公知申請による適応拡大の取得

本剤が必要とされる疾患群には、小児と成人の切り分けが困難なものが多く、小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高かった。このため、小児のみでなく合わせて成人の適応拡大を行うことが、我が国における治療抵抗性リウマチ性疾患の適正な治療に必須であると考え、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議」にて検討を行っていただいた。この結果、小児・成人両者での公知申請による適応拡大を取得するに至った。

以下に、適応拡大の要旨を示す。

<一般名>シクロホスファミド水和物

<販売名>エンドキサン錠50mg、注射用エンドキサン100mg、注射用エンドキサン500mg

<会社名>塩野義製薬株式会社

〈追加される予定の効能・効果〉

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、および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

〈追加される予定の用法・用量〉

・注射用エンドキサン100mg、同500mg

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500～1,000mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・エンドキサン錠50mg

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。

添付文書改訂の記載については、小児・学童は承認、乳児・幼児は使用経験が少ないため安全性は確立されていない、低出生体重児・新生児は使用経験がないため安全性は確立されていない、との表現になった。

Ⅱ．「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議」（第1回募集）の2医薬品における、適応拡大を目指した臨床治験の実施

①「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病に対するインフリキシマブ」

・現在全国で多施設治験を行っている。

②「24ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ」

・昨年3月臨床試験を終了した。治験は概ね良い成果を挙げられ、現在承認申請提出も済ませた。当局からの返答待ちである。

Ⅲ．「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議第2回募集」に提出した3品目の要望書作成と当局への提出

①多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対するアバタセプト

・臨床試験の準備がすでに整い、現在PMDAに治験プロトコールを提示した。

②治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するミコフェノール酸モフェチル

・年齢が12歳以上の全身性ループスエリテマトーデスの患者に限って承認の方向となり、現在具体的な交渉中。より幼少期への適応拡大が今後の目標である。

③治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム

・公知申請にて認められ、現在添付文書改訂作業中である。

Ⅳ．「関節型特発性関節炎に対するアダリムマブ」、「自己炎症性症候群に対するカナキムマブ」の適応拡大と「使用の手引き」の作成・公表

・臨床治験で適応拡大を取得した薬剤の適正使用を目指して、英文・和文で「使用の手引き」を作成した。今後標準化・普及を図っていく。

F. 参考論文

平成22～24年度の3か年で成果の上昇した医薬品の添付文書を添付する（資料1～4）。

G. 研究発表

〈研究発表〉

1. 森 雅亮、横田俊平. 小児薬物療法の最近の話題－臨床研究の成果と課題－. 小児における抗リウマチ薬の適正使用～メトトレキサート適応拡大、トシリズマブ治験～. 第113回日本小児科学会学術集会. 2010.4. 盛岡.
2. 森 雅亮. 小児リウマチ医療の標準化につ

- いて. 3) 抗リウマチ薬の適応外使用の解決. 第 20 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2011. 2. 那覇.
3. 森 雅亮、横田俊平. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」の適応拡大の取得. 第 20 回 日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2011. 2. 那覇.
 4. 森 雅亮. RSウイルス感染予防を必要とする小児に関する全国調査の解析及び今後の対策. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 2011. 8. 東京
 5. Yokota S. 炎症性サイトカインと小児疾患. APLAR 2012. 5. ソウル
 6. Yokota S. 小児リウマチ性疾患～考え方の進歩と治療への応用. 宮城地方会特別講演. 2012. 6. 仙台
 7. 森 雅亮. 一般診療における小児リウマチ性疾患の診かた・考え方. 第115回日本小児科学会学術集会. 2012. 4. 福岡
 8. 森 雅亮. 既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (JIA) 患者におけるエタネルセプトの有効性および安全性: 臨床試験経験. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012. 4. 東京
 9. 森 雅亮. 既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (JIA) 患者にエタネルセプトを長期投与したときの安全性および有効性. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012. 4. 東京
 10. 森 雅亮. ワークショップ 6. 免疫疾患の臨床. 若年性特発性関節炎の臨床所見と治療の実際. 第 40 回日本臨床免疫学会総会. 2012. 9. 東京
 11. 森 雅亮. シンポジウム 2. 小児の医薬品開発推進の新たな道を開く. 臨床医の視点から小児医薬品開発について～小児リウマチ薬の適応拡大取得に向けての試みと成果、そして今後への展望～. 第 39 回日本小児臨床薬理学会学術集会. 2012. 10. 東京

<図書>

1. 横田俊平、森 雅亮、武井修治. 『GUIDELINE 膠原病・リウマチ 改訂第 2 版—治療ガイドラインをどう読むか』小児膠原病-若年性特発性関節炎 (JIA). 小池隆夫、住田孝之 編. 診断と治療社 (東京). 2010. 8
2. 武井修治、横田俊平、森 雅亮. 『GUIDELINE 膠原病・リウマチ 改訂第 2 版—治療ガイドラインをどう読むか』小児膠原病-全身性エリテマトーデス (SLE). 小池隆夫、住田孝之 編. 診断と治療社 (東京). 2010. 8
3. Yokota S, Takei T, Imagawa T, et al. Juvenile idiopathic arthritis (JIA). Theory and practicality of tocilizumab treatment. Springer Healthcare. London, UK. 2012
4. 森 雅亮. リウマチ性疾患: 川崎病. 最新ガイドライン準拠 小児科 診断・治療指針. 遠藤文夫 総編集. 中山書店. 2012. 6

<論文発表>

1. 森 雅亮、横田俊平. 関節症状を伴う若年性特発性関節炎におけるメトトレキ サートの適応拡大の取得. 日児誌 114:415-425, 2010.
2. Mori M, Murata T, Takei S, et al. Acquisition of expanded indications for intravenous cyclophosphamide in the management of childhood rheumatic disease in general. Mod Rheumatol. 21:449-457, 2011.
3. 森 雅亮、村田卓士、武井修治、他. 「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド静注薬」の適応拡大の取得. 日児誌 115:726-733, 2011.
4. 横田俊平、今川智之、村田卓士、他. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き 2011. III. アダリズマブ. 日児誌 115:1836-45, 2011.

5. Mori M, Takei S, Imagawa T, et al. Safety and efficacy of long-term etanercept in the treatment of methotrexate-refractory polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 22:720-726, 2012.
6. Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 22:109-115, 2012
7. Yokota S, Imagawa T, Murata T, et al. Guidance on the use of adalimumab for juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol* 22:491-497, 2012.
8. Mori M, Imagawa T, Hara R, et al. Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series. *J Rheumatol.* 39:864-867, 2012
9. Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, et al. An approach to the patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) : a new biologic response modifier, canakinumab. *Japanese Journal of Clinical Immunology* 35:23-9, 2012.
10. Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, et al. Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012 Jul 13. [Epub ahead of print]
11. Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol* 31:1713-21, 2012.
12. Yokota S, Nishikomori R, Takada H, et al. Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan. *Mod Rheumatol* 2012 (in press)
13. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov 30. [Epub ahead of print]
14. 横田俊平、西小森隆太、高田英俊、他. クリオピリン関連周期性発熱症候群に対する生物学的製剤治療の手引き (2012) カナキヌマブ. *日児誌* 116:1337-41, 2012.
15. 森 雅亮、今川智之、横田俊平. 難治性川崎病に対するインフリキシマブ療法. *リウマチ科* 48:683-690, 2012.
16. 横田俊平、菊地雅子、野澤 智、他. 炎症性サイトカインからみた炎症病態の考え方と治療法の最近の動向～川崎病、全身性若年性特発性関節炎、クリオピリン関連周期性発熱症候群に対するサイトカイン遮断療法の効果について～. *日児誌* 116:1829-1841, 2012.
17. 横田俊平、菊地雅子、野澤 智、他. 小児期のリウマチ性疾患にみる発熱. *臨床免疫* 35:511-9, 2012.

**2011年9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)
*2011年2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

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9月

アルキル化剤*

劇薬, 処方せん医薬品^{注1)}

エンドキサン錠50mg

シクロホスファミド水和物錠
Endoxan®

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。
4. ネフローゼ症候群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ネフローゼ症候群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, 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, 破壊胞状奇胎, 胞状奇胎), 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) 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。
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 (顕微鏡的多発性血管炎, 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	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。
3. ネフローゼ症候群 (副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	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 8~12 週間経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 通常, 小児にはシクロホスファミド (無水物換算) として 1日 2~3mg/kg を 8~12 週間経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 通常 1日 100mg までとする。原則として, 総投与量は 300mg/kg までとする。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

ネフローゼ症候群に対しては, 診療ガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考に, 本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は、本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン²⁾等の最新の情報を参考にすること。

【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〕
- 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なり、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。
 - 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
 - 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
 - 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある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。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。

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

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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化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
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。
アントラサイクリン系 薬剤 ドキソルピシン塩酸 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、遷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^{6)~8)}。

（※：エンドキサン錠は本剤の旧販売名）

(1) 重大な副作用

- 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）：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。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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
 以下のような副作用があらわれた場合には, 必要に応じて, 減量, 休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

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。【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。】
 (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状の寛解, 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, 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) ネフローゼ症候群の場合: 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。【「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⁹⁾。

【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¹⁰⁾。(in vitro)

- (2) 代謝物¹¹⁾: 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)

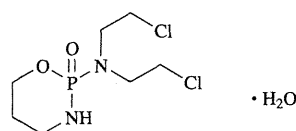
2. 排泄
 (外国人によるデータ)
 (参考)
 (1) 各種の悪性腫瘍患者 26 例に, ¹⁴C-標識シクロホスファミド 6.8~80mg/kg^{*}を静脈内投与した場合, 尿中には投与量の約 62%が 2 日以内に, 約 68%が 4 日以内に排泄された。また, 糞便中には投与量の約 1.8%が 4 日以内に排泄され, 呼気中には投与量の約 0.9~1.4%が 4 日以内に排泄された¹²⁾。(※: 一部承認外の高用量を含む。)
 (2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され¹¹⁾, 活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%¹³⁾, 未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった¹⁴⁾。
3. その他
 血漿蛋白結合率: シクロホスファミド 12~24%¹¹⁾ (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 AHI3 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^{15)~18)}。
 (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¹⁹⁾。
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²⁰⁾。
 (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²¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: シクロホスファミド水和物 (JAN) [日局]
 Cyclophosphamide Hydrate
 化学名: N, N-Bis(2-chloroethyl)-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-1, 3, 2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate
 分子式: C₇H₁₃Cl₂N₂O₂P · H₂O
 分子量: 279.10
 化学構造式:



エンドキサン錠(4)

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)

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, 12, 217
[199302440]
- 2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会. 小児特
発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版：日本小児腎
臓病学会雑誌, 2005, 18(2), 170 [201101118]
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研
究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指
針：日本腎臓学会誌, 2011, 53(2), 78 [201101119]
- 4) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009：日本腎臓学会編,
2009 [201101194]
- 5) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, 4(10),
550 [201101120]
- 6) 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]
- 7) 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]
- 8) 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]
- 9) Trasler, J. M., et al. : Nature, 1985, 316, 144 [198503489]
- 10) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, 53(23), 5629
[199302712]
- 11) 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
- 12) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, 33, 226 [197300522]
- 13) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, 100, 95
[198101631]
- 14) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, 26, 69 [198702357]
- 15) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, 21, 1412 [196100101]
- 16) 山口健二ほか：基礎と臨床, 1982, 16(6), 2997 [198200661]
- 17) 桜井欽夫ほか：最新医学, 1961, 16(6), 1729 [196100102]
- 18) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, 19, 986 [195900062]
- 19) 海老名敏明ほか：日本臨牀, 1961, 19(10), 1990 [196100005]
- 20) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493
[196500117]
- 21) 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

※※2012年5月改訂(第13版) (____:改訂箇所)
 ※2011年5月改訂(第12版)

免疫抑制剤
 日本薬局方

日本標準商品分類番号
873999

規制区分:

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)

アザチオプリン錠

イムラン[®]錠50mg

Imuran[®] Tablets 50mg

承認番号	21900AMX01133
薬価収載	1970年8月
販売開始	1969年10月
※ 効能追加	2011年5月

貯 法: 遮光した気密容器、室温保存

使用期限: 包装に表示

※【警 告】

- (1) 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。
- (2) 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) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 白血球数3000/mm³以下の患者[白血球数が更に減少することがある。]
- (3) フェブキソスタットを投与中の患者[「相互作用」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】

1. 組成

成分・含量	1錠中に日局アザチオプリン50mg
添 加 物	乳糖水和物、トモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400

2. 性状

本品は淡黄白色の割線つきのフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販 売 名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質 量
イムラン錠 50mg	GX CH1	 (7.4mm)		 (3.0mm)	157.5mg

※【効能・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
2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持
3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
 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)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

※【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤を臓器移植における拒絶反応の抑制を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。
- (2) 本剤をステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎を有する患者に投与する場合は、他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、本剤をステロイド依存性のクローン病における緩解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。
- (3) 本剤を治療抵抗性リウマチ性疾患に投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。

※【用法・用量】

1. 移植の場合

通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

(1) 腎移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2~3 mg/kg相当量
 維持量としてアザチオプリン 0.5~1 mg/kg相当量

(2) 肝、心及び肺移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2~3 mg/kg相当量
 維持量としてアザチオプリン 1~2 mg/kg相当量

2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1~2 mg/kg相当量(通常、成人には50~100mg)を経口投与する。

③ 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)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合

通常、成人及び小児には、1日量として1~2 mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3 mg/kgを超えないこと。

※ 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 肝機能障害又は腎不全のある患者では、投与量を通常投与量の下限とすることが望ましい。臨床検査値(血液検査、肝機能、腎機能検査等)を慎重に観察し、異常を認められた場合さらに減量を考慮すること(「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)。
- (2) ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の患者では、2年程度を目安に本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3～4ヵ月の投与では現れない場合がある。
- (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能を更に抑制するおそれがある。]
- (2) 感染症を合併している患者[免疫能を低下させ、感染症を増悪させるおそれがある。]
- (3) 出血性素因のある患者[骨髄機能を抑制し、出血傾向を増悪させるおそれがある。]
- (4) 肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者[肝機能障害の発現・増悪又は骨髄機能抑制があらわれるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (5) 腎不全のある患者[骨髄機能抑制があらわれるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (6) 水痘患者[致命的な全身症状があらわれるおそれがある。]
- (7) アロプリノールを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄機能抑制、肝機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査(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ることがあるので、投与は慎重に行うこと(「重大な副作用」の項参照)。
- (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) 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - 1) 本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。
 - 2) 水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。
 - 3) 水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるため留意すること。
- (4) 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。
- (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、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。
- (6) 本剤投与中の患者において、リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告がある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性作用が報告されている^{1)～3)}ので、本剤投与中の患者には男女共に避妊を行わせること(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。
- (7) 他の免疫抑制剤と併用する場合には、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

及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行(退縮)するとの報告がある^{4),5)}。

- (8) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

※ 3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。
フェブキソスタット(フェブリク)	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	本剤の代謝物6-メルカプトプリン(6-MP)の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、6-MPの血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られている。フェブキソスタットもキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(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
アロプリノール	骨髄抑制等の副作用を増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の1/2～1/3に減量すること。	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果、6-MPの血中濃度が上昇する。
ワルファリン	抗凝血作用が減弱することがある。併用する場合には凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ワルファリンの代謝を促進させることが考えられている。
不活化ワクチン B型肝炎ワクチン インフルエンザワクチン等	不活化ワクチンの作用を減弱させるとの報告がある。	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。
細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤 ペニシラミン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。	各薬剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
カプトプリル エナラプリル	骨髄抑制が起こるおそれがある。	併用により骨髄機能抑制に伴う症状が報告されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノサリチル酸誘導体 メサラジン サラゾスルファ ピリジン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) を阻害するとの報告がある ^{6),7)} (「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照)。
リバビリン	骨髄抑制が起こるおそれがある。	リバビリンはイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) を阻害することにより、6-チオグアニンヌクレオチド (6-TGN) の産生が低下し、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸 (meTIMP) が蓄積すると考えられる。
メトトレキサート	6-MPのAUCが上昇するおそれがある。併用する場合には、適切な白血球数を維持するよう用量を調節すること。	6-MPと高用量のメトトレキサート (20mg/m ² 経口) と併用した場合、6-MPのAUCが約31%上昇したとの報告がある ⁸⁾ 。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 次のような症状があらわれることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に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又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。
 - 血液障害：再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血
 - ショック様症状(悪寒、戦慄、血圧降下等)⁹⁾
 - 肝機能障害、黄疸
 - 悪性新生物(悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等)
- 感染症
肺炎、敗血症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に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又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 次のような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
間質性肺炎(発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部X線異常、動脈血酸素分圧低下等を伴う)
- 重度の下痢
クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われた報告がある。本剤投与中に下痢があらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 進行性多巣性白質脳症(PML)
進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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。

	頻度不明
皮膚	発疹 ^{注1)} 、血管炎 ^{注1)}
腎臓	腎機能障害 ^{注1)}
脾臓	脾炎
消化器	食欲不振 ^{注2)} 、悪心・嘔吐 ^{注2)} 、下痢
循環器	心悸亢進
全身症状	全身倦怠感 ^{注1)} 、筋痛 ^{注1)} 、関節痛 ^{注1)} 、発熱 ^{注1)} 、悪寒 ^{注1)}
その他	脱毛、口内炎、舌炎、めまい ^{注1)}

注1) このような症状があらわれた場合には過敏症が疑われるため、本剤の投与を中止すること。

注2) 投与初期にこのような症状があらわれたときには、食後に投与することにより軽減することがある。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

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。[リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告がある。本剤を妊娠期間中に投与された婦人(特に副腎皮質ステロイドを併用した場合)において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性作用が報告されている¹⁾⁻³⁾。]
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。]

※7. 小児等への投与

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、乳児に対しては使用経験がない。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

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)。

9. 過量投与

徴候・症状：本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。
また、本剤7.5gを服用した後、悪心・嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。
治療：胃洗浄・対症療法などの適切な処置を行うこと。その後、頻回に検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により一部除去可能ではあるが(8時間の血液透析により約43%除去されることが報告されている¹⁰⁾)、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

※10. その他の注意

- 動物実験で、悪性リンパ腫(ラット¹¹⁾、マウス)、外耳道において扁平上皮癌(ラット¹¹⁾)が発生したとの報告がある。
- 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常をおこすとの報告がある¹²⁾。免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UVカット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること⁴⁾。