

**「難治性造血器悪性腫瘍患者に対する
骨髄破壊的前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血
縁者間 HLA 半合致移植の有効性と安全性の検討」**

臨床研究

説明及び同意書

2019年3月19日 第3版

加古川中央市民病院 腫瘍・血液内科

目次

1. はじめに	1
2. 臨床研究について	1
3. あなたの病気、およびその治療法について	2
4. この研究の目的	3
5. この研究の方法	6
6. 参加予定人数と参加予定期間	8
7. この研究に参加することによって予想される利益	9
8. この研究に参加した場合に起こるかもしれない副作用(不利益)	9
9. この研究に参加しない場合の他の治療方法	12
10. 健康に被害が生じた場合	12
11. この研究への参加は、あなたの自由意思によるものです	12
12. 研究治療の中止について	12
13. 研究参加の意思に影響を与える情報の伝達	13
14. 研究期間中あなたに守っていただきたいこと	13
15. 個人情報の保護	13
16. あなたの費用負担について	14
17. 研究結果の取り扱い	14
18. 利益相反について	14
19. データの二次利用について	15
20. 特許権・知的財産権について	15
21. 研究組織	16
22. 問い合わせ先	16
(参考資料)	

患者さんへ

「難治性造血器悪性腫瘍患者に対する 骨髄破壊的前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血 縁者間 HLA 半合致移植の有効性と安全性の検討」 臨床研究の説明及び同意書

1. はじめに

これから、この文書を用いて、この研究について説明をさせていただきます。これらを十分理解した上で、この研究に参加するかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この説明文書をお持ち帰りになり、ご家族の方などと相談されてから決めていただいてもかまいません。記載してある内容やその他、臨床研究に関してわからないことや聞きたいことがありましたら、遠慮なく質問して下さい、担当医師がお答えします。

この研究に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。たとえ参加されなくても今後の治療において、不利益になることはありません。

さらに、この研究への参加に同意した後でも、研究が開始されてからでも、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、あなたにはこの臨床研究治療以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

2. 臨床研究について

当病院は、最新の治療を患者さんに提供すると同時に、病気を詳しく研究し、診断方法と治療方法の改良に努めています。しかし、最新の治療が最良の治療とは限らないということを忘れてはなりません。その治療方法が本当に他の治療方法より優れているのか、他の患者さんに勧められるような治療方法なのか、について証明することが必要です。

このためには、最良と考えられる治療方法を実際に行い、問題点を浮き彫りにして、より良い治療方法を見出していく手法がとられます。

これらの研究を行うことにより、新しい治療の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。

これからあなたに説明する治療方法は、造血幹細胞移植についてより良い治療方法を開発するために行われる治療研究です。このように主に患者さん達を対象とした治療研究を臨床研究と呼んでいます。

この臨床研究は、認定臨床研究審査委員会の審査に基づく承認を受けた後に、実施医療機関の管理者の承認を得て行います。認定臨床研究審査委員会の情報

および問い合わせ先を以下のホームページ上で公開しておりますのでご参照ください。

- ・ 名称 : 神戸大学臨床研究審査委員会
(Kobe University Clinical Research Ethical Committee)
- ・ 認定番号 : CRB5180009
- ・ 住所 : 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2
- ・ ホームページアドレス : <http://www.hosp.kobe-u.ac.jp/ctrc/cerb/>
- ・ 審査に対する苦情・問い合わせ窓口
電話番号 : 078-382-6669
電子メール : cerb@med.kobe-u.ac.jp

また、この研究の実施に当たり、実施計画を厚生労働大臣に提出しています。研究計画の概要と進捗状況については厚生労働省の整備する臨床研究実施計画・研究概要公開システム jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) に登録し公開しています。この研究の結果の概要についても jRCT 上に公表する予定です。

- ・ jRCT URL : <https://jrct.niph.go.jp/>

3. あなたの病気、およびその治療法について

あなたの病気は

- 急性白血病です
- 骨髄異形成症候群です
- 悪性リンパ腫です
- 上記以外の血液悪性疾患です

あなたの病気を根治するための治療法として同種造血幹細胞移植が考えられます。同種造血幹細胞移植は移植の前に大量の抗がん剤や放射線を使用し、病気の細胞だけでなくあなたの正常の造血細胞も含めて極度に障害した後に、あなた以外の人（ドナー）から、血液のもととなる細胞をもらって正常造血の回復を図る治療です。同種造血幹細胞移植を行うために、ご家族や骨髄バンク、臍帯血バンクから、ドナーを探すこととなりますが、あなたには HLA が半分一致したご家族のドナーがみつかっています。

4. この研究の目的

4.1. 同種造血幹細胞移植について

同種造血幹細胞移植は白血病や悪性リンパ腫など血液悪性疾患に治癒をもたらす可能性のある有用な治療法の一つです。同種造血幹細胞移植の目的は2つあり、一つは造血のサポート、もう一つは免疫反応による腫瘍細胞に対する効果（抗腫瘍効果）です。

まず造血のサポートについてですが、大量の抗癌剤や放射線を使用すると赤血球、白血球、血小板といった血液細胞を長期間つくるが出来なくなります。そこで血液細胞のもとになる造血幹細胞をドナーさんから採取し自分の体に移植することでその造血幹細胞から血液が作られるようになります。

次に免疫反応による腫瘍細胞に対する効果（抗腫瘍効果）ですが、これは移植された造血幹細胞由来の免疫反応により抗癌剤や放射線治療後に残存した腫瘍細胞を障害してくれる反応です。この反応により再発が減少する可能性があります。免疫反応は、場合によってはあなたの正常組織に対しても起き、この場合はあなたにとって有害な反応となります。この病態を移植片対宿主病（GVHD）と呼びます。

GVHD は移植後 100 日以内、特に 60 日以内におきることが多い急性 GVHD と 100 日以降におきることが多い慢性 GVHD にわけられ、それぞれに特徴的な病像をとります。急性 GVHD は皮膚、消化管、肝臓の三つの臓器の障害が中心となり、その重症度により 4 段階（I、II、III、IV）にわけられます。I 度は軽症であり治療の必要がないことも多いですが、II 度以上（II-IV 度）は治療が必要となることが多く、特に III 度以上（III-IV 度）は重症といえます。慢性 GVHD は皮膚、肝臓、唾液腺、涙腺、肺、筋肉、関節などさまざまな臓器に障害がおきる可能性があります。

造血幹細胞はその採取方法により区別されており、骨髄から造血幹細胞を採取して移植する「同種骨髄移植」が最も古くから行われています。近年は末梢血から採取した造血幹細胞を移植する「同種末梢血幹細胞移植」や赤ちゃんのへその緒（臍帯）から採取した造血幹細胞を移植する「同種臍帯血移植」も一般的に行われるようになっていきます。

同種造血幹細胞移植を行うためにはドナーが必要です。赤血球の血液型に A、B、AB、O 型があるように白血球にも血液型があり、ドナーになるためには白血球の血液型（この型のことを HLA といいます）がほぼ一致していなくてはなりません。HLA 完全一致（HLA がすべて一致）、HLA 一座不一致（HLA が一つだけ異なる）の血縁ドナーが見つかる確率は約 30%と決して高くはありません。血縁ドナーが見つからない場合には骨髄バンクに登録することとなりますが、HLA が一致するドナーが見つからない場合、または HLA 一致ドナーが見つかっていてもコーディネートに時間がかかり、患者さんにとって最適なタイミングで移植ができない可能性もあります。このような場合の第 3 の移植方法

として、臍帯血移植と血縁者間 HLA 半合致移植 (HLA が半分一致したドナーさんからの移植) があります。

臍帯血移植は出産時に赤ちゃんのへその緒^{さいたい} (臍帯といいます) から造血幹細胞を採取し凍結保存しておいたものを移植します。すでに凍結保存してある造血幹細胞を使用するため、移植のタイミングは骨髄バンクと比べて自由に選択できません。また HLA が 6 個中 2 個異なっても移植可能であるなど、骨髄移植や末梢血幹細胞移植と比べて HLA 不一致でも移植が可能な点も利点です。欠点としては、臍帯血から得られる造血幹細胞は限られているため、体重が重い場合には十分な細胞数が含まれた臍帯血が見つからないことがあります。またたとえ十分な細胞数を含んだ臍帯血を移植したとしても生着 (移植した造血幹細胞があなたの体の中で造血を行うこと) をしない場合 (生着不全) があること、生着したとしても骨髄移植や末梢血幹細胞移植に比べて時間がかかる場合が多いこと、移植後の免疫の回復が遅く、重症の感染症を合併する可能性があることなどの欠点があります。

ドナーがいない場合のもう一つの方法として血縁者間 HLA 半合致移植という方法があります。この移植は HLA が半合致、すなわち HLA が半分一致しているドナーから移植を行う方法です。兄弟であれば 50% の確率で、親子であれば 100% の確率で HLA は半分一致するので、多くの患者さんにおいてドナーが見つかるという利点がありますが、一方で HLA が半分一致していないため GVHD が強く出現する可能性があります。GVHD を予防するためにはより強い免疫抑制が必要であり、専用の機器を用いて T 細胞を除去することや、抗胸腺細胞グロブリン (サイモグロブリン[®]) という薬剤を使用して T 細胞を除去することなどが行われています。これらの方法は GVHD の原因となる T 細胞のみでなく、感染症と戦ってくれる T 細胞も除去してしまうため重症の感染症を合併する危険性が高くなることが欠点となります。そのため、HLA 半合致移植は多くの患者さんにドナーが見つかるという点では有用な移植方法であるものの、従来の方法では GVHD や感染症による移植合併症による死亡も多く標準的な治療法とはなっていませんでした。

あなたの場合、HLA が完全に一致の血縁のドナーがおりません。また骨髄バンクにも HLA が一致するドナーが見つからない、または HLA 一致ドナーが見つかっていてもコーディネートに時間がかかり、あなたにとって最適なタイミングで移植ができない可能性がある状況です。そのため、HLA が半分だけ一致する血縁のドナーからの HLA 半合致移植の適応となると考えられます。

4.2. 移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植について

近年、移植後にシクロホスファミド (エンドキサン[®]) を使用するという新しい方法の血縁者間 HLA 半合致移植が欧米を中心に急速に普及してきています。この移植方法はタクロリムス (プログラフ[®])、ミコフェノール酸モフェチル (セルセプト[®]) という薬による GVHD 予防法に加えて、造血幹細胞の移植

後3日目(day 3)、移植後4日目(day 4)に大量のシクロホスファミドを投与する方法です。シクロホスファミドを造血幹細胞移植前の治療に使用することは認められており、従来おこなわれている使用方法であります。本研究ではそれを移植後に用いることでGVHD予防に対して効果を発揮します。

この方法は従来の方法でHLA半合致移植を行った場合に比べてGVHDが少なく、移植後の免疫回復が優れており、感染症など合併症による再発以外の死亡が少なくなることが期待されています。2008年に最初に報告された米国における臨床研究では210例を対象としII-IV度の治療を要する急性GVHDが27%、III-IV度の重症急性GVHDが5%、慢性GVHDが15%、再発以外の死亡率が18%のみであり、GVHDを良好に予防する一方で、免疫抑制による感染症の増加はなく合併症による死亡が少ないという良好な結果でした。さらに近年は血縁や骨髄バンクのHLAが一致するドナーからの移植と比較しても、同等の移植成績が得られるという報告が欧米を中心に多くなされており、特にGVHDに関しては移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植の方がHLA一致のドナーからの移植よりも少ないという良好な結果が報告されています。

日本においても同様に、移植後にシクロホスファミドを用いたHLA半合致移植の研究が改良を重ねながら行われています。これまでの結果では日本においてもGVHDは非常に少なく、GVHDや感染症など再発以外の合併症による死亡も少ないという結果がでています。

これまでの臨床研究の結果、移植後シクロホスファミドを用いた場合の治療成績は血縁や骨髄バンクのHLAが一致するドナーからの移植の治療成績に匹敵するようになってきていることが明らかになってきているため、本研究ではさらに移植治療のタイミングを最適な時期にすることで治療成績の向上を図るべく、本研究では全身放射線照射を用いない前処置(がん細胞を殺してしまうために、あるいはドナーの細胞を受け入れられるように患者さん自身の免疫力を低下させるために行う移植前の抗がん剤治療や放射線治療)を用いることとしています。全身放射線治療は、照射施設が限られること、また照射施設において一定期間に使用できる放射線の線量に上限があるため、放射線が使用できるタイミングに移植時期が左右される場合があります。このような制限を取り除くことで最善のタイミングで移植治療が行えることが期待できます。実際に欧米では全身放射線照射を用いないHLA半合致移植の臨床研究が行われ、せいちゃく生着(移植した造血幹細胞が本来の機能を果たすこと)率、GVHDの発症状況、生存率などにおいて良好な治療成績が報告されており、日本でも同様の結果が得られると考えられます。

以上のように本研究では、「リン酸フルダラビン 125mg/m²、ブスルファン 3.2mg/kg、シクロホスファミド 29mg/kg」による骨髄破壊的前処置および移植後シクロホスファミドによる移植片対宿主病(GVHD)予防を用いた血縁者間HLA半合致移植の有効性と安全性を検討する目的でこの臨床研究を行うこ

としました。

移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植、従来の HLA 半合致移植、臍帯血移植のそれぞれの一般的な特徴を下記の表に示します。移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は臨床研究として行う段階ではありますが、これまでの報告では臍帯血移植に比較し生着に優れ、従来の HLA 半合致移植よりも GVHD が少なく、これらの両者よりも再発以外の死亡が少ないという利点がある可能性があります。

	移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植	従来の HLA 半合致移植	臍帯血移植
生着	良い	良い	やや悪い
GVHD	少ない	やや多い	少ない
再発以外の死亡	少ない	やや多い	やや多い

5. この研究の方法

5.1. 対象となる患者さん

以下 1)-4)の全てにあてはまる方が対象となります。

- 1) 医師により、この研究で規定する病気の分類基準にあてはまる診断がなされた患者さん
- 2) 同意取得時の年齢が 16 歳以上 60 歳以下で、文書同意が得られた患者さん
なお、患者さんが未成年の場合には、ご家族など代諾者の方にもご説明し、同意をいただくこととなりますので、ご理解ご協力をお願いします。
- 3) HLA 半合致の血縁ドナー又は非血縁ドナーが見つかりしている患者さん
- 4) 全身状態が良好で、重い臓器障害のない患者さん

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。

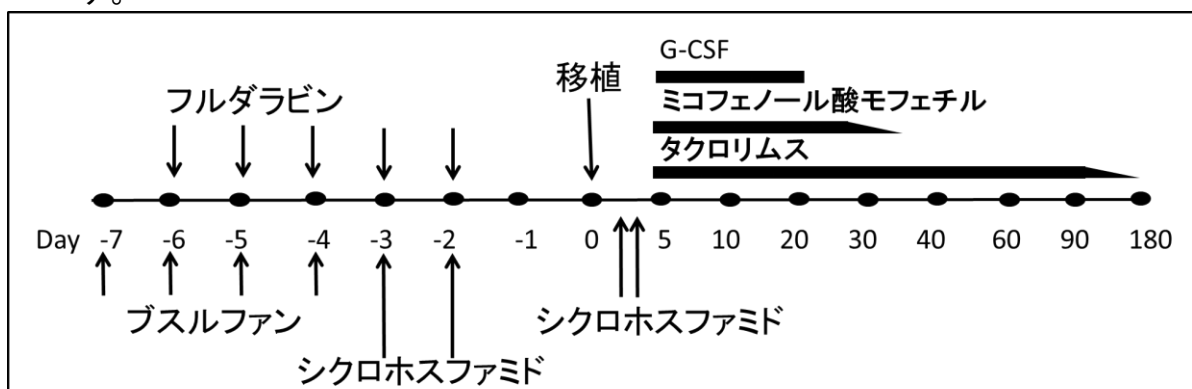
- 1) HIV 抗体が陽性である患者さん
- 2) 今回移植を行う血液悪性疾患以外に、がんと診断されている患者さん
- 3) コントロール困難な感染症のある患者さん
- 4) 妊娠または妊娠の可能性がある患者さんおよび授乳中の患者さん
- 5) この研究で使用が予定されている薬剤に対して過敏症があった患者さん
- 6) ドナーに対する HLA 抗体を有する患者さん
- 7) 移植前 13 日以内にこの研究で行う以外の化学療法の追加が必要な患者さん

5.2. この研究の流れ

同種造血幹細胞移植の移植前治療として、フルダラビン、静脈注射のブスル

ファン、エンドキサンの投与を行います。フルダラビンは、移植日の6日前から2日前まで5日間、毎日静脈注射で投与いたします。ブスルファンは、移植日の7日前から4日前まで6時間毎に1日4回、計16回静脈注射で投与いたします。エンドキサンは、移植日の3日前から2日前まで2日間、1日1回静脈注射で投与いたします。

移植日に事前に凍結しておいたドナーさんの末梢血幹細胞を解凍して輸注します。移植後は、GVHDを予防するために、シクロホスファミド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルによる免疫抑制療法を行います。シクロホスファミドは50mg/kg/日の投与量で、移植日の3日後と4日後の2日間、毎日静脈注射で投与いたします。シクロホスファミドの合併症の一つである出血性膀胱炎を予防するために、シクロホスファミドの投与日にはウロミテキサンを静脈注射で投与します。タクロリムスは移植日の5日後より24時間持続静注を開始し、治療が必要なGVHDを認めない場合は移植日の180日後以降に減量、中止を行います。ミコフェノール酸モフェチルは移植日の5日後より毎日内服し、移植日の30日後以降は減量・中止します。また白血球の回復を促進する目的でG-CSFという薬剤を移植日の5日後より毎日点滴で投与します。



<投与量について>

- | | | |
|---------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 移植前治療 | { | <ul style="list-style-type: none"> ・フルダラビン:体表面積 1m²あたり 25mg、1日1回 30-60分 ・ブスルファン:体重 1kgあたり 0.8mg、1日4回 1回2時間 (または、体重 1kgあたり 3.2mg、1日1回 1回3時間) ・シクロホスファミド:体重 1kgあたり 14.5mg、1日1回 |
| GVHD 予防 | { | <ul style="list-style-type: none"> ・シクロホスファミド:体重 1kgあたり 50mg、1日1回 2-3時間 ・タクロリムス:体重 1kgあたり 0.03 mg 24時間かけて点滴 ・ミコフェノール酸モフェチル:1回 1000 mgを1日3回内服 |

*これらの研究に使用する薬剤は一般薬であるため、通常の薬剤と同様に病院の薬剤部で管理します。

<併用療法・支持療法について> 治療中は血球数や免疫力が下がるため、

安全のために下記のようなことを行います。

1. 必要な薬剤や輸血を安全かつ確実にこなうために中心静脈カテーテルを留置します(中心静脈カテーテル留置については別途ご説明します)。
2. 特別な理由がない限り、治療はクリーンルームで行います。
3. 好中球が少ない時期は抗生物質や抗真菌剤の予防投与を行います。
4. 好中球の少ない時期に発熱した場合は十分量の抗生物質を投与します。
5. 抗生物質が効かない発熱がある場合、抗真菌剤の点滴を追加します。
6. 血小板数が下がるため、必要に応じて血小板の輸血を行います。
7. 貧血が起こるため、必要に応じて赤血球の輸血を行います。
8. 肛門の周りから細菌が体内に入るのを防ぐため、坐薬や浣腸の使用はさけます。
9. 結核の既往歴(疑いを含む)がある場合は、イソニアジド(抗結核薬)の予防投与を行います。

なお、今回の研究に含まれる以外の抗癌剤治療を移植前 13 日以内に使用する場合は、研究に参加することができません。

5.3. この研究の参加方法と同意をいただく時期

あなたの病気が、同種造血幹細胞移植の適応となる急性白血病、骨髄異形成症候群、その他の血液悪性疾患と判明した時点で、この研究の内容をご説明し、この研究への参加の同意を文書によりいただき、この研究に登録いたします。

5.4. この研究の検査予定

下記に示すようなスケジュールで検査と治療効果判定を行います。この研究が終了した後も、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

項目	有害事象	感染症発症状況	薬剤投与状況	転帰情報	生着状況	GVHD発症状況	免疫抑制剤投与状況	再発状況	診断所見*
症例登録時									○
前処置～30日	○		○	○	○	○	○	○	
31日～180日	○		○	○	○	○	○	○	
1年		○		○		○	○	○	
2年		○		○		○	○	○	

* 診断所見：身長、体重、全身状態、血液検査結果、心機能検査、呼吸器脳検査、胸部 X 線、CT 検査結果、ドナーさんの情報等。登録時点もしくはそれ以前の診療情報を利用させていただきます。

* (採血量) 約 6~20ml

6. 参加予定人数と参加予定期間

この研究は 25 人の患者さんにご参加いただく予定です。この研究の症例登録

期間は、平成29年9月1日～平成34年8月31日までを予定しております。
実際にあなたに研究に参加していただく期間は2年間の予定です。

7. この研究に参加することによって予想される利益

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植を施行することにより、HLA 適合の血縁または非血縁のドナーがいなくても同種移植を施行することが可能となります。また、GVHD 予防として使用するシクロホスファミド、シクロホスファミドによる出血性膀胱炎予防に使用するウロミテキサン、シクロホスファミドによる吐き気の予防に使用するグラニセトロンは保険適応外であるため、当院の研究費で購入し提供されます。

8. この研究に参加した場合に起こるかもしれない副作用（不利益）

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植前の前処置に全身放射線照射を併用しないことで、生着不全が増加する可能性、GVHD に関連する再発以外の原因による死亡率が増加する可能性を否定はできません。また、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植後に限ったことではありませんが、一般的に同種造血幹細胞移植後には下記に示すようなさまざまな副作用が発生する可能性があります。

・ 肝中心静脈閉塞症（VOD）

移植療法に特徴的に生じる肝障害です。移植で用いられる大量の抗癌剤や放射線の影響により肝臓の微小静脈の閉塞とその周囲の肝細胞の障害を来す合併症です。このため皮膚が黄色くなったり（黄疸）、お腹に水（腹水）が溜まったりする可能性があります。重症になってしまうと肝臓が働かなくなって、致命的なこともありえます。

・ 腎不全

移植前治療に用いた薬剤の影響、感染症に対する抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤の影響、GVHD の予防または治療のために使用する免疫抑制剤の影響などによって、腎機能障害が発生する可能性があります。重症になると尿が出なくなり、体の老廃物も排泄されなくなり、致命的なこともありえます。

・ 不整脈、心不全

規則正しく脈打っていた心臓のリズムが乱れたり（不整脈）、血液を送り出すポンプの働きが弱ったり（心不全）、あるいは心臓と心臓を包む膜（心膜）との間に水が溜まったりして心臓の働きが悪化することがあります。進行すると肺や全身に水分が溜まって致命的なこともありえます。

・生殖能に対する影響

卵巣機能抑制による無月経（女子不妊症）、一時的または永久的な男子不妊が現れることがあります（永久的となる可能性が高いと思われます）。

いしよくへんたいしゆくしゅびょう
・移植片対宿主病 (GVHD) とその治療

GVHD はドナーさんからいただいた移植細胞の中に含まれるリンパ球があなたの体を攻撃することによっておきる病態のことをいいます。そもそも、リンパ球は、健常人では外部から侵入した自分でないものを殺す大事な働きをしています。同種造血幹細胞移植の後には、ドナーからのリンパ球が患者さんの体そのものを自分でないものとみなして反応し、複雑な免疫反応を起こしてしまい、この病態を GVHD と呼びます。GVHD は急性型と慢性型に区別されます。急性 GVHD は、移植後 100 日までに発症することが多く、皮膚、肝、腸管の障害が中心となります。慢性 GVHD は、移植後 3～15 ヶ月に発症することが多く、皮膚、肝臓、唾液腺、涙腺、肺、筋肉、関節などさまざまな臓器に障害がおきる可能性があります。これらの GVHD を予防するために免疫抑制療法を行います。この予防処置を行ったにも関わらず GVHD を発症した場合には、ステロイド剤や抗胸腺細胞グロブリンなどの免疫抑制剤による追加治療を行います。重症・難治性の場合には致命的なこともあります。

・免疫抑制と感染症

移植前治療として大量抗癌剤や放射線照射、あるいは GVHD の予防あるいは治療の影響で、高度の免疫抑制状態が続いて、通常の細菌・真菌および通常では毒性の少ない細菌・真菌に対してさえ抵抗力がなくなって、しばしば重症の感染症へと進展し、抗生物質も効かず致命的なこともあります。なかでも注意を要するのはサイトメガロウィルスと真菌の感染症で、早期に発見して治療を行う必要があるため定期的に血液検査を行います。その他、アデノウィルスによる出血性膀胱炎やヘルペスウィルスによる感染症も発生し易くなります。

・その他の重大な副作用

本研究で使用するリン酸フルダラビン・シクロホスファミド・静注ブスルファン・タクロリムス・ミコフェノール酸モフェチルの使用に伴う重大な副作用として、以下が報告されています（同種移植後において特に重大と思われる副作用には下線を引いています）。

リン酸フルダラビン：間質性肺炎（頻度不明）、精神神経障害（頻度不明）、腫瘍崩壊症候群（頻度不明）、自己免疫性溶血性貧血（頻度不明）、自己免疫性血小板減少症（頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、脳出血・肺出血・消化管出血（頻度不明）、出血性膀胱炎（頻度不明）、重篤な皮膚障害（頻度不明）、心不全（頻度不明）

シクロホスファミド：胃腸出血（5%未満）、**心不全**（5%未満）、ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）、骨髓抑制（頻度不明）、**出血性膀胱炎**、排尿障害（頻度不明）、イレウス、間質性肺炎、肺線維症（頻度不明）、心筋障害、心タンポナーデ、心膜炎（頻度不明）、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（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）（頻度不明）、肝機能障害、黄疸（頻度不明）、急性腎不全（頻度不明）

静注ブスルファン：胃腸障害・口内炎・舌炎（84%）、嘔吐（71.1%）、悪心（68.4%）、食欲不振（56.1%）、下痢・軟便（54.5%）、ショック・アナフィラキシー様症状（頻度不明）、けいれん（頻度不明）、肺胞出血・喀血・間質性肺炎・呼吸不全・急性呼吸窮迫症候群（5%未満）、心筋症（頻度不明）

タクロリムス：感染症（15%以上）、高血糖（15%以上）、**急性腎不全**（0.1～5%未満）、ネフローゼ症候群（0.1～5%未満）、心不全（0.1～5%未満）、不整脈（0.1～5%未満）、心筋梗塞（0.1～5%未満）、狭心症（0.1～5%未満）、心膜液貯留（0.1～5%未満）、心筋障害（0.1～5%未満）、**中枢神経系障害**（0.1～5%未満）、脳血管障害（0.1～5%未満）、**血栓性微小血管障害**（0.1～5%未満、汎血球減少症（0.1～5%未満）、血小板減少性紫斑病（0.1～5%未満）、イレウス（0.1～5%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、呼吸困難（0.1～5%未満）、リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～5%未満）、膵炎（0.1～5%未満）、糖尿病（0.1～5%未満）、ショック（0.1%未満）

ミコフェノール酸モフェチル：消化管潰瘍（1.8%）、消化管出血（0.4%）、消化管穿孔（0.4%）、血栓症（0.7%）、汎血球減少（0.4%）、好中球減少（0.4%）、感染症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）、貧血（頻度不明）、悪性リンパ腫（頻度不明）、リンパ増殖性疾患（頻度不明）、悪性腫瘍（特に皮膚）（頻度不明）、イレウス（頻度不明）、重度の下痢（頻度不明）、アシドーシス（頻度不明）、低酸素症（頻度不明）、糖尿病（頻度不明）、脱水症（頻度不明）、重度の腎障害（頻度不明）、心不全（頻度不明）、狭心症（頻度不明）、心停止（頻度不明）、不整脈（期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等）（頻度不明）、肺高血圧症（頻度不明）、心嚢液貯留（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）、肺水腫（頻度不明）、無呼吸（頻度不明）、気胸（頻度不明）、痙攣（頻度不明）、錯乱（頻度不明）、幻覚（頻度不明）、精神病（頻度不明）、アレルギー反応（頻度不明）、難聴（頻度不明）

* 副作用の更にくわしい情報については巻末（参考資料）をご参照下さい。

9. この研究に参加しない場合の他の治療方法

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植を施行しなかった場合でも、移植後シクロホスファミドを用いずに従来の方法で行う血縁者間 HLA 半合致移植や臍帯血移植など他の方法で同種造血幹細胞移植を行える可能性があります。また同種造血幹細胞移植を施行しないという選択肢もあり、その場合はあなたの病状に応じて、治療を終了し経過観察を行う場合、化学療法を継続する場合、輸血などの支持療法のみを行う場合があります。

10. 健康に被害が生じた場合

この研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画された治療方法で、あなたの病気の状態に合わせ、予想される危険に対しては、十分に配慮して治療を行います。しかし、現時点ではこの治療方法は確立されていないことから、この研究の治療方法に関連した死亡を含む健康被害はやむをえず発生することが予測されます。通常、健康被害に対する治療費等の補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われますが、抗がん剤や免疫抑制剤などの薬剤は、保険適応内・適応外に関わらず特別な補償の制度はありません。もし、この研究の治療方法であなたに副作用などの健康被害が生じた場合には速やかに担当医師にご連絡ください。担当医師が直ちに適切な処置を行います。また、この研究では発生した健康被害に対して、医療費、医療手当または補償金などの特別な補償はありません。この点を十分にご理解いただき、研究への参加をご判断ください。

11. この研究への参加は、あなたの自由意思によるものです

この研究に参加されるかどうかは、あなたの自由です。あなたの自由意思が最優先されます。この研究に参加されない場合でも、今後の治療に関して、何ら不利益を被ることはありません。また、この研究に参加されることに同意した後も、いつでもどのような理由でも、何ら不利益を受けることなく、研究への参加を取り止めることができます。どちらの場合もその時の病状により専門医として責任をもって最善の治療に当たります。

12. 研究治療の中止について

あなたがこの研究の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたに研究治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものと、この研究全体に関するものがあります。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- ・ この研究の基準に基づき医師によりあなたの原病の悪化が認められた場合
- ・ あなたの病気の悪化によってこの研究の継続が困難な場合
- ・ あなたが同意を撤回した場合
- ・ この研究の開始後、この研究の基準を満たしていないことが判明した場合
- ・ 転院等の理由により、あなたと連絡が取れなくなった場合
- ・ この研究で禁止している薬を投与された場合
- ・ その他、担当医師が治療継続不能と判断した場合

【研究全体に関する中止理由】

- ・ 途中評価によりこの研究の完遂が困難と判断された場合
- ・ この研究治療の安全性に問題があると判定された場合
- ・ この研究の途中で継続の意義がなくなったと判断された場合

また、あなたが途中で研究を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合、その後の経過観察については継続して行います。

13. 研究参加の意思に影響を与える情報の伝達

この研究の進行中に、あなたの研究参加に影響を与える可能性のある新たな情報が得られた場合には、速やかに担当医師が説明します。新たに得られた情報によって参加継続を取り止めたい場合はお知らせ下さい。あなたはいつでも研究参加を取り止めることができます。

14. 研究期間中あなたに守っていただきたいこと

- ・ この研究への参加に同意していただいた後は担当医師の指示に従って下さい。
- ・ 担当医師が処方する薬以外の薬の服用は避けて下さい。やむを得ず、他の薬を使用する場合には、事前に必ず担当医師に相談して下さい。
- ・ 他の医師の治療を受けている場合には、必ず担当医師に伝えて下さい。
- ・ いつもと違って何か変わった症状に気づいた場合は、必ず担当医師に伝えて下さい。

15. 個人情報の保護

登録患者さんの同定や照会は、登録時に発行される登録番号、イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われます。あなたの氏名など、第三者が当施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者さんを識別できる情報が、本研究のデータベースに登録されることはありません。すべての研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払います。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、認定臨床研究審査委員会の委員などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報を守られます。

この研究から得られた結果（同意を撤回されるなど途中で研究を中止した場合には、その時までの結果）は、学会発表や研究論文として発表されることがありますが、検査の内容や結果があなたのものだとわかる形で外部に公表されることは一切ありません。またあなたの住所、氏名、電話番号などの個人情報が研究データとして使用されることも一切ありません。

この研究において得られたあなたのカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、加古川中央市民病院 岡村篤夫の責任の下、研究終了後5年を経過した日又は研究結果の最終公表日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの間保存します。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この研究に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。この同意書に署名されますと、認定臨床研究審査委員会の委員によるカルテの閲覧、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたこととなります。

16. あなたの費用負担について

この研究で使用する、移植後の「シクロホスファミド（エンドキサン®）、出血性膀胱炎予防薬の「ウロミテキサン®」、吐き気予防に使用する「グラニセトロン®」は保険適応外ではありますが、当院の研究費で購入し施設に提供されますので、あなたに特別な費用負担が生じることはありません。それ以外は、通常の健康保険の範囲内で行われ、この研究期間中の観察・検査、使用薬剤等はあなたの健康保険が適用されます。なお、この研究に参加することに対する謝金などの支払いはありません。

17. 研究結果の取り扱い

この臨床研究の研究計画や関係する資料や結果をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。ご希望がございましたら問い合わせ先に遠慮なくお申し出ください。

18. 利益相反について

この研究の研究責任医師、及び研究代表医師は、研究の遂行にあたって、特

別な利益相反状態にはありません。当院では、より優れた医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は、公的資金以外に企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。現代社会では医学研究の発展にとって、企業との連携は必要不可欠なものとなっており、国も健全な産学連携を推奨しています。一方で、産学連携を進めた場合、臨床研究が企業の利益のためになされるのではないかと、研究についての説明が公正に行われえないのではないかとといった疑問が生じることがあります。このような状態を「利益相反」—患者さんの利益と研究者や企業の利益が相反(衝突)している状態—と呼びます。患者さんの利益が最優先されるべきであることは当然のことですが、臨床研究においてはその判断がきわめて難しくなっています。そのような問題に対応して、ヘルシンキ宣言は、「臨床研究においては、被験予定者に対して、資金源や起こりうる利害の衝突(利益相反)について十分な説明がなされなければならない」と定めています。この研究の資金源は加古川中央市民病院 研究費から拠出され、企業や財団からの資金提供はありません。本研究における利益相反は、研究責任医師が利益相反の管理基準を定め、研究責任医師がその管理基準に基づき管理計画を立てて管理します。

また、管理基準、管理計画については認定臨床研究審査委員会の審査を受けています。

19. データの二次利用について

この研究で得られたあなたのカルテの情報等は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて10年間保存し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。なお、二次利用を行う場合には、改めてその研究計画を審査委員会において審査し、承認された後に行います。

20. 特許権・知的財産権について

解析の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は研究遂行者に属し、あなたには属しません。また、その特許権などを元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたには権利はありません。この研究の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、この研究に参加した研究担当医師に帰属します。

21. 研究組織

この研究は加古川中央市民病院において実施いたします。

研究責任医師：加古川中央市民病院

腫瘍・血液内科 主任科部長 岡村 篤夫

22. 問い合わせ先

この研究についてわからないことや、さらに説明が必要なこと、何か心配なこと等がありましたら、いつでも遠慮なく下記にご相談ください。

担当診療科：腫瘍・血液内科

担当医師： 氏名 / 電話番号 079-451-5500

夜間休日緊急連絡先： 加古川中央市民病院 / 電話番号 079-451-5500

当院の責任医師： 氏名 岡村 篤夫 / 電話番号 079-451-5500

(参考資料) フルダラビン

**2015年6月改訂(第20版)
*2013年1月改訂

劇薬
処方箋医薬品⁽¹⁾

抗悪性腫瘍剤

フルダラ[®] 静注用 50mgFludarabine
フルダラビンリン酸エステル点滴静注用

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
国際薬生	1991年4月

0615-08403 D9001503

【貯法】室温保存

【使用期限】包装に表示されている期限内に使用すること

【注】注意-医師等の処方箋により使用すること

【警告】

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)重篤な腎障害のある患者(クレアチニンクリアランス<24時間蓄尿により測定>が30mL/分未満の患者) [本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。]

- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照
- (3)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)フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことがある患者〔重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。〕
- (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6)重症感染症を合併している患者〔特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となる可能性がある。〕

【組成・性状】

販売名	フルダラ静注用50mg
成分・含量	1バイアル中、フルダラビンリン酸エステル50mg含有
添加物	D-マンニトール50mg、pH調整剤
色・性状	白色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤
浸透圧比 ⁽²⁾ (生理食塩水に対する比)	約2
pH ⁽³⁾	7.2~8.2

注)50mgを注射用水1mLに溶解したとき

【効能・効果】

- 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
- 再発又は難治性の下記疾患
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
マンデル細胞リンパ腫
- 下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療
急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫

■効能・効果に関連する使用上の注意

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

(参考資料) フルダラビン

【用法・用量】

- 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
- 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。
- 同種造血幹細胞移植の前治療
フルダラビンリン酸エステルとして、1日量30mg/m²(体表面積)を6日間連日点滴静注(約30分)する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減する。

■用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫において、腎機能が低下している患者(クレアチ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

- (2)慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫への本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量(最大25mg/m²/日)を考慮する。
- (3)同種造血幹細胞移植の前治療においては、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。
- (4)小児における本剤の同種造血幹細胞移植の前治療としての有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験が限られている。〕
- (5)本剤は、通常2.5mlの注射用水にて溶解し(フルダラビンリン酸エステル20mg/ml)、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100ml以上に希釈する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)腎機能が低下している患者(クレアチ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、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。〔その他の注意〕の項参照]
- (2)遅延性のリンパ球減少(特にCD4陽性リンパ球の減少)により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の徴候について精密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の

発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。

- (3)生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。〔その他の注意〕の項参照]
- (4)同種造血幹細胞移植の前治療薬として本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎等)を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。
- 1)本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
 - 2)本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

**5)B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

3. 相互作用

- (1)併用禁忌(併用しないこと)

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

- (2)併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中、40例(97.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な自覚症状は発熱11件(26.8%)、悪心5件(12.2%)、疲労5件(12.2%)、脱力感5件(12.2%)、嘔吐3件(7.3%)等であった。主な臨床検査値異常は好中球減少25件(61.0%)、血小板減少21件(51.2%)、ヘモグロビン減少15件(36.6%)、赤血球減少14件(34.1%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

- 1)骨髄抑制(頻度不明): 汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 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、観察を十分にを行い、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。

(参考資料) フルダラビン

- 3) 精神神経障害(頻度不明): 錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明): 腫瘍崩壊症候群(初期症状: 側腹部痛、血尿)があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(本剤の治療効果が投与開始後1週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講ずること)。
- **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。また、B型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 6) 自己免疫性溶血性貧血(頻度不明): 致命的な自己免疫性溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、輸血(放射線照射血)、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 7) 自己免疫性血小板減少症(頻度不明): 自己免疫性血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) 赤芽球癆(頻度不明): 赤芽球癆があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 9) 脳出血、肺出血、消化管出血(頻度不明): 脳出血、肺出血、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 出血性膀胱炎(頻度不明): 出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 11) 重篤な皮膚障害(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 心不全(頻度不明): 心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明): 進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	5%以上*	0.1~5%未満**	頻度不明***
呼吸器		咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素(症)	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎

	5%以上*	0.1~5%未満**	頻度不明***
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口唇疱疹	食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良
精神神経系	脱力感	下肢知覚異常、手指感覚異常	視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、頭痛、不眠、めまい、感覚減退(しびれ)、錯覚 ⁽¹⁾
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
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	ウロビリリン尿
皮膚		皮膚痒疹症	発疹、表皮剥離
腎臓	BUN上昇、蛋白尿	クレアチニン上昇	高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症
泌尿器			尿中結晶
その他	発熱、疲労	疼痛、水痘、体重減少	悪寒、倦怠感、腰痛、CRP上昇、筋肉痛、神経痛、味覚異常、多汗、潮紅、無力症 ⁽¹⁾ 、インフルエンザ様症状 ⁽¹⁾ 、末梢性浮腫 ⁽¹⁾ 、四肢痛 ⁽¹⁾ 、粘膜障害

*: 慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

(参考資料) プスルファン

※2018年9月改訂(一部、第13版)
 ※2016年6月改訂(一部、第12版)



日本標準商品分類番号
87 4213

造血幹細胞移植前治療薬

プスルフェクス[®]点滴静注用60^{mg}
 注射用プスルファン
Busulfex[®] injection 60^{mg}

製薬、処方箋医薬品
 注意—医師等の処方箋により使用すること

	プスルフェクス点滴静注用60mg
承認番号	21800AMY10108
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年3月
国産薬生	1999年2月
効能追加	2006年10月

貯法：2～8℃に保存
 使用期限：製造後2年(外箱等に表示)
 注意事項：〔取扱い上の注意〕の項参照

TD110X2904

【警告】

- 造血幹細胞移植の前治療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、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、適切と判断される患者のみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤を小児に投与する場合には、小児のがん化学療法に十分な知識と経験をもつ医師のもとで実施すること。
- 本剤の使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること（〔禁忌〕、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）。

【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
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照）

【組成・性状】

販売名	有効成分	添付物	性状
プスルフェクス点滴静注用60mg	1バイアル10mL中 プスルファン 60mg	ポリエチレングリコール400 6.67mL N,N-ジメチルアセトアミド 3.33mL	本剤は、無色澄明の液である。

【効能・効果】

- 同種造血幹細胞移植の前治療
- ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療

※【用法・用量】

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人にはA法又はB法、小児にはC法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

成人	A法：プスルファンとして1回0.8mg/kgを2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。	
	B法：プスルファンとして1回3.2mg/kgを3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回、4日間投与する。	
小児	C法：プスルファンとして以下の体重別の投与量を2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。	
	実体重	本剤投与量(mg/kg)
	9kg未満	1.0
	9kg以上16kg未満	1.2
	16kg以上23kg以下	1.1
23kg超34kg以下	0.95	
34kg超	0.8	

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- シクロホスファミド、メルファラン又はフルダラビンとの併用以外での有効性及び安全性は確立されていない（〔臨床成績〕の項参照）。
- 肥満患者（BMIが25以上）で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。

- 薬液が血管外に漏れると組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈より投与すること（〔9. 適用上の注意〕の項参照）。

＜注射液の調製法及び投与方法＞

本剤を10倍量の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用すること。なお、本剤は室温（約25℃）で用時調製し、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。希釈後は、安定性が低下するので、室温においては希釈調製から8時間以内に投与を終了すること。投与に際しては、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。また、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと（〔9. 適用上の注意〕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）
 - 肝機能障害のある患者（〔2. 重要な基本的注意〕の項参照）
 - 腎機能障害のある患者〔腎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〔心機能障害が増悪するおそれがある〕
 - 肺障害のある患者〔肺障害が増悪するおそれがある〕
 - 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（〔5. 高齢者への投与〕の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤の使用にあたっては、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、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
 - 本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
- 本剤の投与により痙攣を起こす可能性があるため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮するなどの適切な措置を講ずること。
- 本剤を使用する場合には、静脈閉塞性肝疾患の発現に注意すること。静脈閉塞性肝疾患の症状としてあらわれる体重増加、肝腫大又は肝の圧痛、腹水、黄疸等に注意すること（〔4. 副作用〕の項参照）。
- 本剤をB法で使用するには、関連文献（〔医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：プスルファン（新用法・用量の追加）¹⁾等）を熟読すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール ²⁾	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。	機序は不明であるが、本剤の血漿中濃度を上昇させることがある。
メトロニダゾール ²⁾	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。	機序は不明であるが、本剤の血漿中濃度を上昇させることがある。

(参考資料) プスルファン

4. 副作用

● 国内臨床試験

国内臨床試験において、安全性評価対象29例(同種移植27例、自家移植2例)中、副作用は全ての被験者に認められた。主な副作用は口内炎・舌炎24例(82.8%)、悪心23例(79.3%)、嘔吐19例(65.5%)、食欲不振19例(65.5%)、下痢・軟便19例(65.5%)、倦怠感15例(51.7%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振14例(48.3%)、悪心10例(34.5%)、 γ -GTP上昇9例(31.0%)、ALT(GPT)上昇6例(20.7%)、発熱性好中球減少症5例(17.2%)、口内炎・舌炎4例(13.8%)、嘔吐3例(10.3%)、血糖上昇3例(10.3%)、血清カリウム低下3例(10.3%)、血圧上昇2例(6.9%)、下痢・軟便2例(6.9%)、血清アルブミン低下2例(6.9%)、発熱2例(6.9%)であった。

● 海外臨床試験(成人)

成人を対象とした海外臨床試験において、安全性評価対象103例(同種移植61例、自家移植42例)中、副作用は全ての被験者に認められた。同種移植において、主な副作用は悪心57例(93.4%)、口内炎・舌炎57例(93.4%)、嘔吐54例(88.5%)、食欲不振40例(65.6%)、下痢・軟便39例(63.9%)、血清マグネシウム低下32例(52.5%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振24例(39.3%)、ビリルビン上昇18例(29.5%)、口内炎・舌炎16例(26.2%)、血糖上昇5例(8.2%)、静脈閉塞性肝疾患4例(6.6%)、ALT(GPT)上昇4例(6.6%)、悪心4例(6.6%)であった。一方、自家移植において、主な副作用は悪心39例(92.9%)、口内炎・舌炎36例(85.7%)、嘔吐35例(83.3%)、下痢・軟便25例(59.5%)、発熱24例(57.1%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振7例(16.7%)、ビリルビン上昇4例(9.5%)、口内炎・舌炎4例(9.5%)であった。

● 海外臨床試験(小児)

小児を対象とした海外臨床試験において、安全性評価対象55例(同種移植28例、自家移植27例)中、副作用は46例(83.6%)に認められた。同種移植において、28例中19例(67.9%)に副作用が認められ、主な副作用は口内炎・舌炎13例(46.4%)、ALT(GPT)上昇9例(32.1%)、食欲不振9例(32.1%)、AST(GOT)上昇8例(28.6%)、 γ -GTP上昇8例(28.6%)、嘔吐6例(21.4%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振9例(32.1%)、 γ -GTP上昇5例(17.9%)、ALT(GPT)上昇4例(14.3%)、発熱性好中球減少症4例(14.3%)、肝腫大3例(10.7%)、口内炎・舌炎3例(10.7%)であった。一方、自家移植において、27例中27例(100%)に副作用が認められ、主な副作用は口内炎・舌炎27例(100%)、嘔吐19例(70.4%)、食欲不振18例(66.7%)、下痢・軟便16例(59.3%)、AST(GOT)上昇15例(55.6%)、ALT(GPT)上昇14例(51.9%)、腹痛14例(51.9%)、発熱13例(48.1%)、 γ -GTP上昇9例(33.3%)、発熱性好中球減少症8例(29.6%)、悪心6例(22.2%)、腹水6例(22.2%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、口内炎・舌炎21例(77.8%)、食欲不振18例(66.7%)、発熱性好中球減少症8例(29.6%)、発熱8例(29.6%)、下痢・軟便7例(25.9%)、肝腫大5例(18.5%)、腹痛4例(14.8%)、AST(GOT)上昇2例(7.4%)、ビリルビン上昇2例(7.4%)、胸水2例(7.4%)、嘔吐2例(7.4%)、吐血2例(7.4%)であった。なお、移植合併症に関する検討において、静脈閉塞性肝疾患が同種移植で2例(7.1%)及び自家移植で4例(14.8%)に発現した。また、有害事象として、同種移植28例のうち14例(50.0%)に移植片対宿主病が発現した。

(1) 重大な副作用

1) 静脈閉塞性肝疾患(7.5%)

静脈閉塞性肝疾患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。

2) 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(22.5%)及び出血(頻度不明)等を引き起こし、致命的となることがあるので、本剤の投与後は患者の状態を十分に把握して適切な処置を行うこと。

3) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 痙攣(頻度不明)

プスルファンは髄液移行性が高く、あらかじめ抗痙攣薬が投与されていない場合は10%以上の患者で痙攣が起こるとの報告がある³⁾。国内及び海外臨床試験(成人)ではあらかじめフェニトインが投与され、132例中1例に痙攣が発現した。海外臨床試験(小児)ではあらかじめベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬が投与され、55例中2例に痙攣が発現した。

5) 肺出血・喀血、間質性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群(5%未満)

肺出血・喀血、間質性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫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。

6) 心筋症(頻度不明)

心筋症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 胃腸障害

口内炎・舌炎(84.0%)、嘔吐(71.1%)、悪心(68.4%)、食欲不振(56.1%)、下痢・軟便(54.5%)が高頻度にあられるので、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。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、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) 国内

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
肝臓	ALP上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、肝機能異常	ビリルビン上昇	
血液		APTT延長、FDP上昇、発熱性好中球減少症	アンチトロンビンIII低下、血栓性微血管症、血中フィブリノゲン上昇、白血球増多
免疫	移植片対宿主病	免疫グロブリン低下	生着症候群、骨髄移植拒絶反応
呼吸器	咽喉頭疼痛	咽喉頭不快感、咳嗽、鼻出血、鼻漏	喉頭紅斑、胸水、上気道炎、嚔声
循環器		血圧上昇	徐脈
消化器	腹痛	口腔内痛、痔核、消化不良、腹部不快感、肛門周囲の異常	マロリー-ワイス症候群、胃酸過多、胃前底部毛細血管拡張症、口内乾燥、歯肉出血、出血性胃炎、舌苔、腸炎、顕微鏡病
精神・神経系	頭痛	めまい	情動不安
腎臓・泌尿器		血清クレアチニン上昇、血尿、出血性膀胱炎、蛋白尿、膀胱炎	BUN上昇、BUN低下、腎機能障害、前立腺炎、排尿困難
皮膚	脱毛	痒疹症、紅斑、色素沈着、発疹	皮下出血、皮膚欠乏症、皮膚脱落

(参考資料) プスルファン

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
代謝	血清アルブミン低下、血清総蛋白低下、血糖上昇	血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清ナトリウム低下、血清マグネシウム低下、血清リン低下	トログリセリド上昇、血清カリウム上昇、血清ナトリウム上昇、血清クロロル低下、血清ナトリウム上昇、電解質失調
筋骨格		関節痛、頸部痛、四肢痛、背部痛	頭痛、筋痛
感覚器	味覚異常	口内異常感	
眼			角膜炎、眼瞼痒、眼球乾燥、眼充血、眼瞼炎、結膜炎、失明
その他	倦怠感、発熱	CRP上昇、体重減少、浮腫	はてり・潮紅、圧迫感、胸痛、胸部不快感、灼熱感、体重増加、白血球ALP上昇

2) 海外(成人)

①同種移植

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
肝臓	ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇	ALP上昇、AST(GOT)上昇、黄疸	LDH上昇、肝腫大、門脈圧亢進症
血液			APTT延長、プロトロンビン時間延長、凝血異常、血中フィブリノゲン低下、脾腫
免疫		移植片対宿主病	
呼吸器		ラ音、咽頭痛、咳嗽	咳嗽、呼吸音減弱、呼吸困難、鼻乾燥、鼻出血、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、副鼻腔不快感、無気息、嚥下障害
循環器			血圧低下、心拡大、起立性低血圧
消化器	腹痛	肛門周囲の異常、便秘、腹部膨満、消化不良	しゃっくり、胃痛出血、鼓腸、口腔内痛、口腔粘膜出血、口内水疱、痔核、食道炎、食道痛、舌舌、唾液過多、腸雑音異常、直腸出血、吐血、腹水、腹部不快感、嚥下障害
精神・神経系	頭痛	不眠症、情動不安	めまい、肝性脳症、意識、錯乱状態、失明、出血、瘧疾
腎臓・泌尿器		乏尿、血清クレアチニン上昇	BUN上昇、血尿、出血性膀胱炎、腎機能障害、多尿、尿意切迫、排尿困難、膀胱痛
皮膚		皮下出血、発疹、脱毛	痒痒症、紅斑、皮膚乾燥、皮膚障害
代謝	血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清マグネシウム低下、血糖上昇	体液貯留、血清リン低下	血清アルブミン低下、血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、脱水
筋骨格			関節痛、筋痛、筋硬直、骨痛、四肢痛、背部痛
感覚器			口内異常感、耳痛、耳鳴、味覚異常
眼			強膜浮腫、結膜出血、霧視

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
その他	倦怠感、発熱	浮腫、脱力、体重減少	はてり・潮紅、悪寒、灼熱感、体重増加、結膜充血形成、不正子宮出血、冷感、腸出血

②自家移植

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
肝臓		ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇	ALP上昇、AST(GOT)上昇、黄疸
呼吸器		咽頭痛、鼻閉	咽乾乾燥、呼吸音減弱、呼吸困難、鼻出血
循環器		頻脈	起立性低血圧、血圧低下
消化器		消化不良、腹痛、肛門周囲の異常	しゃっくり、胃炎、口腔粘膜出血、痔核、食道炎、舌舌、唾液過多、腹水、腹部膨満、便秘、嚥下障害
精神・神経系		めまい、情動不安、頭痛	しびれ感、悪夢、不眠症
腎臓・泌尿器		血清クレアチニン上昇	血尿、排尿困難、乏尿
皮膚		脱毛、発疹、皮下出血	紅斑
代謝	血清マグネシウム低下	血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清リン低下、血糖上昇	血清アルブミン低下、血清ナトリウム低下、血清リン低下、血清総蛋白低下、体液貯留、尿酸上昇
筋骨格			関節痛、頭痛、筋痛
眼			霧視
その他	倦怠感、発熱	はてり・潮紅、脱力、浮腫	悪寒、体重減少、体重増加

3) 海外(小児)

①同種移植

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	ALP上昇、ビリルビン上昇、肝腫大	
血液		発熱性好中球減少症	脾腫
消化器		腹水、腹痛	メレナ、直腸炎、吐血、肺炎
精神・神経系			めまい
腎臓・泌尿器			出血性膀胱炎
皮膚			紅斑、発疹
その他		体重増加、脱力	倦怠感、発熱

②自家移植

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	ALP上昇、ビリルビン上昇、肝腫大	黄疸、肝腫痛、門脈狭窄
血液	発熱性好中球減少症		有熱性骨髄無形成、脾腫
呼吸器		胸水、鼻出血	呼吸困難、頻呼吸
循環器			頻脈
消化器	腹水、腹痛	直腸炎、吐血	胃炎、鼓腸、蛋白漏出性胃腸症、腹瀉
精神・神経系		情動不安	
腎臓・泌尿器			血尿、尿閉、乏尿
皮膚		紅斑、色素沈着、皮膚腐爛	発疹、皮下出血
代謝			血清アルブミン低下、血清カリウム低下、血清ナトリウム低下、血清マグネシウム低下
筋骨格			股関節痛
感覚器			耳痛
その他	発熱	倦怠感、体重増加、脱力、浮腫	悪寒、疼痛

(3)

(参考資料) シクロホスファミド

**2015年6月改訂(第16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、用法・用量の項等の改訂)
*2015年3月改訂

日本標準商品分類番号
874211

貯法: 2~8℃(冷蔵庫)で保存
使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

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

	100mg	500mg
承認番号	21300AMY00054	14000AZT00518
薬価収載	2001年7月	1987年7月
販売開始	1982年8月	1986年7月
再評価結果	1982年8月	1982年8月
効能追加	2015年6月	2015年6月



【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、心毒性が現れ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。
 - 強い骨髓抑制により致命的な感染症等が現れるおそれがあるので、下記につき十分注意すること。
 - 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - 本剤投与後、患者の観察を十分に行い、感染症予防のための処置(抗感染薬の投与等)を行うこと。
 - 「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に投与すること。
 - 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

- 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)
- 性状

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。(注射剤)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。(注射剤)
pH	4.0~6.0 20mg(無水物換算) /mL生理食塩液	4.0~6.0 20mg(無水物換算) /mL生理食塩液

注1) 注意一医師等の処方箋により使用すること

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

【効能・効果】 【用法・用量】****

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的 症状の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、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)、骨髄腫	(1) 単独で使用する場合は、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を速日静脈内に注射し、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。 (2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。 悪性リンパ腫に用いる場合は、通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回750mg/m ² (体表面積)を間欠的に静脈内投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

(1)

(参考資料) シクロホスファミド

注射用エンドキサン (2)

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

効能・効果	用法・用量
(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。	
5. 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、ヴェグナ肉芽腫症、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	(1) 成人 通常、シクロホスファミド (無水物換算) として1日1回 500~1000mg/m ² (体表面積) を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 (2) 小児 通常、シクロホスファミド (無水物換算) として1日1回 500mg/m ² (体表面積) を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

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

(参考資料) シクロホスファミド

注射用エンドキサン (3)

ル等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

4. 注射液の調製法

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

【使用上の注意】*

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
 - 腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある。〕
 - 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
 - 感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
 - 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、次の患者にも慎重に投与すること。
 - 膀胱に障害のある患者〔膀胱の障害が悪化するおそれがある。〕
 - Fanconi 貧血の患者〔細胞の脆弱性が報告されており、副作用が強く発現するおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休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³⁾があるため、頻回に臨床検査(尿検査等)を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように、1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
 - 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
 - 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には、肝中心静脈閉塞症(hepatic veno-occlusive disease: VOD)の発現に注意すること。初期の症状として体重増加、肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので、体重、肝腫等に注意すること。(VODの適切な治療法は確立されていない)
 - 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
 - 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある³⁾。
 - 二次性悪性腫瘍(急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等)が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある³⁾。
 - 褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:シクロホスファミド水和物(褐色細胞腫(傍神経節細胞腫を含む))」等)を熟読すること。

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、それぞれを単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められたり。	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。

(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。
オキシシチン	オキシシチ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 ピシチン塩酸塩等	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

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

(1) 重大な副作用

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

- ショック、アナフィラキシー(頻度不明): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分にを行い、

(参考資料) シクロホスファミド

注射用エンドキサン (4)

血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

3) 出血性膀胱炎、排尿障害 (頻度不明*) : 出血性膀胱炎、排尿障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため、頻回に臨床検査 (尿検査等) を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように、1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。

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

4) イレウス、胃腸出血 (5%未満) : イレウス、胃腸出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎、肺線維症 (頻度不明) : 間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 心筋障害、心不全 (5%未満)、心タンポナーデ、心膜炎 (頻度不明) : 心筋障害、心不全、心タンポナーデ、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に本剤を高用量で投与する場合 (造血幹細胞移植の前治療等) は、十分に注意すること。

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

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

9) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 急性腎不全 (頻度不明) : 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) 横紋筋融解症 (頻度不明) : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

1) 再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

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

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
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、鼻道刺激感
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症、卵巣機能不全
その他		発熱、注射時熱感、局所痛、CK (CPK) 上昇	創傷の治癒遅延、高血糖、低ナトリウム血症

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

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

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいため、用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

7. 小児等への投与

(1) 自覚的並びに他覚的症状の緩解、乳癌及び褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法、造血幹細胞移植の前治療の場合：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[「重要な基本的注意」の項参照]

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

8. 適用上の注意

(1) 調製方法：本剤は溶解後速やかに使用すること。
(2) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。

1) 筋肉内投与はやむを得ない場合に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。

(参考資料) ミコフェノール酸モフェチル

* * 2016年12月改訂 (第25版)
* 2016年5月改訂

規制区分: 劇薬 処方箋医薬品 ^(*)
貯法: カプセル-室温保存、 吸湿注意 懸濁用散-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

セルセプト[®]カプセル250
セルセプト[®]懸濁用散31.8%
CELLCEPT[®]
ミコフェノール酸 モフェチル製剤



日本標準商品分類番号
87399

	カプセル	懸濁用散
承認番号	21100AMY00240	22700AMX00733
薬価収載	1999年11月	2015年12月
販売開始	1999年11月	2015年12月
* 効能追加	2016年5月	2016年5月
再審査結果	2015年9月	



*** 【警告】**

- 1.本剤はヒトにおいて奇形性が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、本剤投与前から投与中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2.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。
- 3.ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している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.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**** 【組成・性状】**

販売名		セルセプト カプセル250				
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	ミコフェノール酸 モフェチル 250mg				
	添加物	内容物: アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム カプセル: ゼラチン、酸化チタン、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム				
色		剤形	外形	長径	平均重量	
キャップ	ボディ	硬カプセル (1号)		約19.6mm	約379mg	

販売名		セルセプト 懸濁用散31.8%				
成分 (1ボトル、 110g中)	有効成分・含有量	ミコフェノール酸 モフェチル 34.96g				
	添加物	軽質無水ケイ酸、キサンタンガム、大豆レシチン、D-ソルビトール、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、マルトデキストリン、精製白糖、アラビアゴム、香料、第三リン酸カルシウム				
性状	本品は白色の粉末である。本品に精製水を加えて懸濁するとき、白色の懸濁液である。					
1ボトル(110g)に精製水94mLを加えて調製した懸濁液は次のとおり						
懸濁液の濃度	ミコフェノール酸 モフェチル 200mg/mL					
懸濁液の液量	175mL					

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

*** 【効能・効果】**

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ループス腎炎

*** <効能・効果に関連する使用上の注意>**

ループス腎炎に対しては、診療ガイドライン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。

*** 【用法・用量】**

- 1.腎移植の場合
 - 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
 - 腎移植における拒絶反応の抑制
成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。
小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回300~600mg/m²を1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。
- 2.心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制の場合
通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回500~1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
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、最適な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。
- 3.ループス腎炎の場合
成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回250~1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。
小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回150~600mg/m²を1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

(参考資料) ミコフェノール酸モフェチル

* <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 重度の慢性腎不全患者(糸球体濾過率<25mL/分/1.73m²)では血中濃度が高くなるおそれがあるので、1回投与量は1,000mgまで(1日2回)とし、患者を十分に観察すること。
2. ループス腎炎に対しては、本剤の投与開始時には原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。
3. 懸濁液の使用については、本剤の曝露を最小限とするため、慎重に本剤の懸濁液調製を行うとともに、カプセルでの投与が困難な患者のみに使用すること。〔「使用上の注意」の項参照〕
<参考：懸濁液の投与量(mL)>

ミコフェノール酸 モフェチルの1回投与量	懸濁液200mg/mLの液量
200mg	1mL
500mg	2.5mL
1,000mg	5mL
2,000mg	10mL

【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)

カプセル・懸濁液

- (1) 重篤な消化器系疾患のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 重度の慢性腎不全患者〔血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。〕
- (3) 腎移植後臓器機能再開遅延患者〔血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。〕

懸濁液

- (4) フェニルケトン尿症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中1mgのアスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)を含有する。〕
- (5) 遺伝性フルクトース不耐症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中399mgのD-ソルビトールを含有する。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 腎移植後の難治性拒絶反応の治療の場合、急性拒絶反応と確定診断された患者で、既存の治療薬(高用量ステロイド等)が無効又は副作用等のため投与できない患者に投与すること。
- (2) 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(日和見感染症や進行性多巣性白質脳症(PML))に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍(特に皮膚)が発現する可能性があるため、十分注意すること。
- (3) 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。
- (4) 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
 - 1) 本剤は催奇形性が報告されていること。
 - 2) 本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
 - 3) 本剤投与前、投与中及び投与中止後6週間は避妊すること。
 - 4) 本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。
- (5) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わりうる適切な者に、次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。
 - 1) 感染症状、子期せぬ挫傷、出血又は貧血等の骨髄抑制症状、又は下痢等の消化器症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - 2) 皮膚痛の危険性を避けるため、帽子等の衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けること。

- (6) 重度の好中球減少等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (7) 本剤は、イノシンモノホスフェイト脱水素酵素(IMPDH)阻害剤であるため、ヒポキサンチン-グアニル-ホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)欠損症(Lesch-Nyhan症候群、Kelley-Seegmiller症候群)の患者に使用すると、高尿酸血症を増悪させる可能性があるため十分注意すること。
- (8) 重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者での使用経験はない。

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 (乾燥麻疹生菌しんワクチン 乾燥麻疹生菌しんワクチン 生口生ポリオワクチン 等)	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザチオプリン ミゾリピン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。	両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
シクロスポリン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
腸肝循環に影響を与える薬剤 コレステラミン コレステミド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	コレステラミンとの併用により、本剤のAUCが40%低下したとの報告がある。
マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。
ランソプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。併用薬によるpHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。
セベラマー	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤のC _{max} が30%、AUCが25%低下したとの報告がある。
シプロフロキサシン アモキシシリン・クララン酸(合剤)	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤のトラフ値が約50%低下したとの報告がある。併用薬により腸内細菌叢が変化することにより、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
リファンピシリン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	リファンピシリンが肝代謝酵素を誘導することにより本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル	本剤の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル	腎尿管管での分泌が競合する。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。

(2)

(参考資料) ミコフェノール酸モフェチル

4副作用

本剤に関す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：承認時までの臨床試験281例において、副作用は、220例(78.3%)に認められた。主な副作用は、免疫グロブリン減少98件(34.9%)、高尿酸血症59件(21.0%)、白血球減少52件(18.5%)等であった。(効能・効果追加時：2000年12月)

製造販売後の調査867例において、副作用は、488例(56.3%)に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染117件(13.5%)、下痢117件(13.5%)、白血球減少70件(8.1%)等であった。(再審査終了時：2010年10月)

厚生労働科学研究として実施された臨床試験において、25例中16例(64.0%)で30件の副作用が認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症9件、サイトメガロウイルス感染4件、下痢3件等であった。(小児における用法・用量追加時¹⁾：2011年9月)

心移植、肝移植、肺移植、膵移植：国内における臨床試験成績は得られていない。(効能・効果追加時：2005年2月)

製造販売後の調査における副作用発現状況は以下のとおりである。(再審査終了時：2015年9月)

心移植：調査70例において、副作用は45例(64.3%)に認められた。主な副作用は、白血球減少21件(30.0%)、下痢10件(14.3%)、肺炎5件(7.1%)、帯状疱疹5件(7.1%)、好中球減少5件(7.1%)等であった。

肝移植：調査338例において、副作用は177例(52.4%)に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染47件(13.9%)、白血球減少34件(10.1%)、下痢18件(5.3%)等であった。

肺移植：調査64例において、副作用は43例(67.2%)に認められた。主な副作用は、下痢13件(20.3%)、肺炎9件(14.1%)、白血球減少7件(10.9%)等であった。

膵移植：調査60例において、副作用は35例(58.3%)に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染9件(15.0%)、貧血8件(13.3%)、下痢7件(11.7%)等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内臨床試験及び製造販売後の調査の結果を合わせて算出した。

(1)重大な副作用

- 1) 感染症(頻度不明)：免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高め、日和見感染症を起こす可能性がある。サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌感染症、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、ムコール感染症、ニューモシステイシス感染症、パルボウイルス感染症、ノカルジア感染症、黄色ブドウ球菌感染症、リステリア感染症、結核等があらわれることがある。また、肺炎、敗血症、感染性心内膜炎、帯状疱疹、単純疱疹、上気道感染、気管支炎、感冒、髄膜炎、創感染、腹膜炎、食道炎、腸炎、胆管炎、膿瘍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。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質、抗ウイルス剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)：進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、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。
- 3) BKウイルス腎症(頻度不明)：BKウイルス腎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。
- 4) 汎血球減少(1.4%)、好中球減少(0.6%)、無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(12.0%)、血小板減少(1.7%)、貧血(5.8%)、赤芽球癆(0.1%)：このような症状があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、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。
- 5) 悪性リンパ腫(0.2%)、リンパ管増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)(以上0.7%)：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まる可能性がある。
- 6) 消化管潰瘍(1.1%)、消化管出血(0.3%)、消化管穿孔(0.1%)、イレウス(0.4%)：このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 重度の下痢(頻度不明)：重度の下痢があらわれることがあり、脱水症状に至った症例も報告されているので、観察を十分に

行い、異常が認められた場合には、患者の状態により止薬の投与、補液等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて減量又は休薬を考慮すること。

- 8) アシドーシス、低酸素症(以上頻度不明)、糖尿病(0.5%)、脱水症(0.2%)：このような症状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) 血栓症(0.2%)：脳梗塞、網膜静脈血栓症、動脈血栓症があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 重度の腎障害(頻度不明)：腎不全、腎尿管管壊死、水腎症、腎機能障害があらわれることがあるので、頻りに臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチンクリアランス、尿蛋白等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 心不全(0.3%)、狭心症(0.1%)、心停止(頻度不明)、不整脈(期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等)(0.1%)、肺高血圧症、心嚢液貯留(以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) 肝機能障害(1.8%)、黄疸(0.2%)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP、ビリルビン、LDHの上昇、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するなど適切な処置を行うこと。
- 13) 肺水腫(0.1%)、無呼吸(頻度不明)、気胸(0.1%)：このような症状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。
- 14) 虚脱(0.3%)、錯乱、幻覚、精神病(以上頻度不明)：このような症状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、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 15) アレルギー反応(頻度不明)、難聴(0.1%)：このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

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

	頻度不明 ^{*)}	1%以上	1%未満
血液	赤血球増加症、プロトロンビン時間延長、トロンボプラスチン時間延長、斑状出血、点状出血	ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、好中球数増加、白血球数増加	網赤血球増加・減少、低色素性貧血
消化器	腸絨毛萎縮 ^{*)} 、直腸障害、便秘、歯肉炎、歯肉肥厚、口渇、口内乾燥	下痢(12.0%)、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腸炎、腹部膨満	胃炎、口内炎、便秘、肺炎、メレナ、消化不良、嚥下障害
精神神経系	筋緊張亢進、異常感覚、傾眠、発声障害、激越、情動障害、思考異常		頭痛、しびれ(四肢・舌等)、めまい、うつ、振戦、不眠、失神、ニューロパシー、不安、譫妄
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、LDHの上昇	ALP、ビリルビン、LAPの上昇
腎臓	頻尿、遺尿、尿失禁、排尿困難	尿路感染	出血性膀胱炎、BUN上昇、蛋白尿、クレアチニン上昇、血尿、尿閉

(参考資料) ミコフェノール酸モフェチル

	頻度不明 ^(*)	1%以上	1%未満
代謝異常	循環血液量増加・減少、高カルシウム血症、低血糖、アルカローシス	高尿酸血症(4.9%)、Mg上昇、トリグリセライド上昇、高脂血症	コレステロール上昇、コリンエステラーゼ低下、血清総蛋白減少、AG比異常、血清アルブミン低下、血糖値上昇、K上昇・低下、P、Cl、Naの低下、低カルシウム血症、高リン酸血症、痛風、低マグネシウム血症
皮膚	真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、痒疹、発汗、男性型多毛症		脱毛、発疹、蜂巣炎、痒疹、小水疱性皮膚疹、皮膚潰瘍
呼吸器	呼吸困難、喀痰増加、過換気、無気肺、鼻出血、嗜血、しゃっくり	鼻咽頭炎	副鼻腔炎、咳増加、胸水、喘息
筋・骨格	下腿痠直		骨粗鬆症、関節痛、筋力低下、筋痛
循環器	起立性低血圧、低血圧、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管収縮		高血圧、頻脈
眼	結膜炎、視覚障害、弱視、眼出血		白内障
耳	耳痛、耳鳴		
内分泌	副甲状腺障害、クッシング症候群		甲状腺機能低下
その他	顔面浮腫、腹水、囊腫(リンパ嚢腫、陰嚢水腫を含む)、体重増加、インフルエンザ様症状、疼痛、骨痛、頸部痛、インポテンシ、蒼白	免疫グロブリン減少(3.6%)、発熱、サイトメガロウイルス抗体増加 ^(*) 、CRP上昇	倦怠感、浮腫、胸痛、体重減少、免疫グロブリン増加、ヘルニア、悪寒、出血、無力症

注2) 海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用

注3) 遅延する下痢、また、重症の場合には、体重減少があらわれることがある。

注4) 腎移植の効能・効果追加時までの発現頻度は16.4%であった。

5. 高齢者への投与

感染症、消化管出血等の副作用発現の危険性が増加するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて用量等の調節を行うこと。

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。[妊婦中に本剤を服用した患者において、耳(外耳道閉鎖、小耳症等)、眼(眼欠損症、小眼球症等)、顔面(四肢麻痺症、小顔症等)、手指(合指、多指、短指等)、心臓(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等)、食道(食道閉鎖等)、神経系(二分脊椎等)等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は45~49%との報告がある^(*)。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂(6mg/kg/日)等が、ウサギで、動脈管閉存、胸部及び腹壁破裂(90mg/kg/日)等が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行(6mg/kg単回投与)が報告されている。]

*7. 小児等への投与

腎移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。[国外で行われた生後3か月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児(特に6歳未満)の方が成人に比べて高かった。]

ループス腎炎：低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

本剤は通常血液透析では除去されないが、コレステラミン(胆汁酸結合剤)投与により排泄を促進することによって除去できる。

9. 適用上の注意

カプセル

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シートの脱臼により、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。]

懸濁用散

(1) 調製時：

1) 本剤は催奇形性を有するため、調製時には手袋等を着用し、安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に本剤が付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄すること。

2) 他剤と混ぜないこと。

3) 調製は次の手順で行うこと。

① 施したままボトルを数回たたいて懸濁用散をほぐす。

② メスシリンダーで94mLの精製水を量り取る。

③ 量り取った精製水の半量程度をボトルに添加し、施して約1分間激しく転倒混和する。

④ 残りの精製水を添加し、施して約1分間激しく転倒混和する。

⑤ チャイルドレジスタントキャップを外し、ボトルアダプターをボトルの口に差し込む。チャイルドレジスタントキャップをしっかりと締めて施することにより、ボトルアダプターがボトルの適切な位置に固定され、キャップのチャイルドレジスタント状態が確保される。

⑥ 調製後の懸濁液の濃度は、ミコフェノール酸モフェチルとして200mg/mLとなる(懸濁後の液量は175mL、採取可能な懸濁液の液量は160~165mLである)。

(2) 薬剤交付時：調製後の懸濁液は、患者向けの説明書及び経口投与用アイスベンサーとともにボトルごと交付すること。また、服用方法、保管方法を患者に十分説明すること。

(3) 服用方法：激しく転倒混和後に使用すること。他剤と混ぜないこと。

(4) 保管方法：調製後の懸濁液は、凍結を避けて室温で保存し、調製後60日以内に使用すること。処方された服用期限後の残液は、廃棄すること。

10. その他の注意

(1) 脾臓摘出/血漿交換ラットの試験(40mg/kg/日を7日間、その後20mg/kg/日に減量して更に7日間連続経口投与)で投与中は血中自然抗体価の回復を抑制したが、投与中止後にはリバウンドを呈したとの報告がある^(*)。

(2) サルで、下痢、貧血、白血球減少(45mg/kg/日以上)が報告されている。

(3) 細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験

(参考資料) タクロリムス



**2018年7月改訂(第39版)
*2017年8月改訂

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

免疫抑制剤
日本薬局方

タクロリムスカプセル
プロGRAF®カプセル0.5mg
プロGRAF®カプセル1mg
Prograf® Capsules 0.5mg・1mg

日本標準商品分類番号
873999

	カプセル0.5mg	カプセル1mg
承認番号	20800AMZ00893	20500AMZ00157
薬価収載	1996年6月	1993年5月
販売開始	1996年8月	1993年6月
再審査結果	2017年3月	
効能追加	2013年6月	
国際薬生	1993年4月	

貯法：室温保存

〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

使用期限：ケース等に表示(製造後3年)

〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注意：【取扱い上の注意】の項参照

【警告】

- 本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等)により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- 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。
- 関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。
- ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。
- 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。
- 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。(「薬物動態」の項参照)

*【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- カリウム保持性利尿剤投与中の患者(「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分(1カプセル中)	賦形物
プロGRAFカプセル0.5mg	日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして0.5mg)	乳糖水和物、ヒドロメ ロース、クロスカルメ ロースナトリウム、ステ アリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリ ル硫酸ナトリウム
プロGRAFカプセル1mg	日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして1mg)	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量	識別コード	
プロGRAFカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色	①	王607	
			号数		重量
			5号		約93mg
プロGRAFカプセル1mg	硬カプセル剤	白色	①	王617	
			号数		重量
			5号		約93mg

【効能・効果】

- 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、小腸移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- 重症筋無力症
- 関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限り)
- ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
- 難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限り)
- 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 骨髄移植時の使用に際し、HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
- 重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。[本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。]
- 関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
- ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
- 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)であることを確認すること。
- 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

(参考資料) タクロリムス

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後は、徐々に減量して有効最少量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後は、徐々に減量して有効最少量で維持する。

脾移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

小腸移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10~15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし投与量を調節する。

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

(1)血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節するには全血中濃度を測定すること。

(2)カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。

1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。

(顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08;「薬物動態」の項参照)

- 2) カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- (3) 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度 (およそ投与12時間後) をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- (4) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。特に、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調節すること。
- (5) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (6) 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとすること。
- (7) 重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3か月間は1か月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (8) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始4週間まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (9) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3か月間は1か月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2か月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (10) 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (11) 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
- * (12) 潰瘍性大腸炎では、原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。(「臨床成績」の項(第Ⅲ相試験での用量調節法)参照)
 - 1) 初回投与から2週間まで
 - ・ 初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回日の用量調節を実施する。
 - ・ 1回日の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回日の用量調節を実施する。
 - ・ 2回日の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時(3回目)の用量調節を実施する。
 - 2) 2週以降
 - ・ 投与開始後2週時(3回目)の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安

(参考資料) タクロリムス

とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。

3)用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。

⑬潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

⑭潰瘍性大腸炎では、2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。

⑮潰瘍性大腸炎では、通常、3カ月までの投与とすること。

⑯多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。

⑰多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

⑱本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。(「臨床成績」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)肝障害のある患者[薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。]

(2)腎障害のある患者[腎障害が悪化する可能性がある。]

(3)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(4)感染症のある患者[感染症が悪化する可能性がある。]

(5)関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者[間質性肺炎が悪化する可能性がある。(「副作用」の項参照)]

2. 重要な基本的注意

(1)腎障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中β₂ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。

(2)高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。

(3)高血糖、尿糖等の膵臓機能障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。

(4)本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する機会が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。

(5)高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。

(6)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

(7)適度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。

(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。

(9)重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。(本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。)

⑲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行うこと。

⑳移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

㉑潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

㉒多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(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 髄膜炎菌生ワクチン 髄膜炎菌生ワクチン 細菌生ワクチン等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン(サンディミュン、ネオラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。

(参考資料) タクロリムス

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリアムテレン (トリテレン)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

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
* 抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラ ジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソバム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。
* テラブレビル	テラブレビル750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告 ²⁾ がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	
* グラゾブレビル	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	グラゾブレビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* オムビタスビル・パリ タプレビル・リ トナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル(25mg・150mg・100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性が有する。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
飲食物 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。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物 質 スルファメトキサ ゾール・トリメ トプリム 非ステロイド性抗 炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザ HAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン 剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート 等	過度の免疫抑制が起こることがある。〔重要な基本的注意〕の項参照)	ともに免疫抑制作用を有する。
エブレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

*併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。

**併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

(参考資料) タクロリムス

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤(カプセル・顆粒・注射液)を投与した肝移植症例808例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例236例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例482例及び腎移植症例1,978例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった(表1及び表2)。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した(表3)。

(肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知:2008年12月)承認時までに国内における心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。

市販後の調査において、本剤(カプセル・顆粒・注射液)を投与した心移植症例20例、肺移植症例29例及び脾移植症例36例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症28.2%(24/85)、腎障害9.4%(8/85)、高血糖5.9%(5/85)、高コレステロール血症5.9%(5/85)、中枢神経系障害5.9%(5/85)であった。

(心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知:2012年6月)

○重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者100例(カプセル100例)での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎33.0%(33/100)、白血球増多13.0%(13/100)、高血糖10.0%(10/100)、下痢9.0%(9/100)、尿酸7.0%(7/100)、リンパ球減少6.0%(6/100)であった。市販後の調査において、本剤を投与した重症筋無力症患者1,015例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖8.0%(81/1,015)、白血球増多4.9%(50/1,015)、リンパ球減少4.2%(43/1,015)、下痢2.6%(26/1,015)、糖尿病2.6%(26/1,015)、高コレステロール血症2.1%(21/1,015)であった。(再審査結果通知:2016年3月)

○関節リウマチ

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した関節リウマチ患者509例(カプセル509例)での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN上昇13.6%(69/506)、クレアチニン上昇9.3%(47/506)等の腎機能検査値異常20.8%(105/506)、腹痛3.7%(19/508)、下痢2.6%(13/508)、悪心2.2%(11/508)等の消化管障害14.8%(75/508)、及びHbA1c上昇6.6%(33/498)、血糖上昇4.4%(22/495)等の耐糖能異常8.9%(45/505)であった。

市販後の調査等において、本剤(カプセル)を投与した関節リウマチ患者3,509例中1,336例(38.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は白血球数増加2.7%(96/3,509)、NAG上昇2.2%(78/3,509)、BUN上昇1.7%(58/3,509)、悪心1.5%(51/3,509)、HbA1c上昇1.4%(50/3,509)、糖尿病1.4%(50/3,509)、下痢1.3%(47/3,509)、腎機能障害1.3%(46/3,509)、リンパ球数減少1.3%(44/3,509)、尿中β₂ミクログロブリン増加1.3%(44/3,509)であった。

(再審査結果通知:2013年9月)

○ループス腎炎

本剤を投与したループス腎炎患者65例(カプセル65例)での主な副作用・臨床検査値異常は、尿中β₂ミクログロブリン増加27.3%(12/44)、尿中NAG増加22.2%(14/63)、鼻咽頭炎15.4%(10/65)、高尿酸血症14.1%(9/64)、白血球増多14.1%(9/64)、クレアチニン上昇12.5%(8/64)、下痢12.3%(8/65)、血圧上昇10.8%(7/65)、高血糖10.9%(7/64)であった。(効能・効果追加時:2007年1月)

*○潰瘍性大腸炎

承認時までの臨床試験において、本剤を最長3カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者137例(カプセル137例)での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦29.2%(40/137)、低マグネシウム血症16.8%(23/137)、はてり、尿中NAG増加各

13.9%(19/137)、感覚異常12.4%(17/137)、尿蛋白8.0%(11/137)、高血糖7.3%(10/137)、悪心6.6%(9/137)であった。

市販後の調査において、本剤を投与した潰瘍性大腸炎患者671例での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦7.5%(50/671)、低マグネシウム血症6.3%(42/671)、腎機能障害3.1%(21/671)、肝機能異常3.0%(20/671)、頭痛、クレアチニン上昇各2.5%(17/671)であった。

(再審査結果通知:2017年3月)

○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

本剤を投与した多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例(カプセル25例)での主な副作用・臨床検査値異常は、脂質異常症60.0%(15/25)、血中免疫グロブリン減少48.0%(12/25)、高血糖44.0%(11/25)、肝機能障害40.0%(10/25)、糖尿病32.0%(8/25)、血圧上昇32.0%(8/25)、便秘32.0%(8/25)、腎障害32.0%(8/25)、間質性肺炎増悪28.0%(7/25)、振戦28.0%(7/25)であった。

(効能・効果追加時:2013年6月)

(1)重大な副作用

- 急性腎障害、ネフローゼ症候群:急性腎障害(0.1~5%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)があらわれることがあるので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中β₂ミクログロブリン等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心臓液貯留、心筋障害:心筋障害(ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心臓液貯留(各0.1~5%未満)があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、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。
- 可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害:可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。
- 脳血管障害:脳梗塞、脳出血等の脳血管障害(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 血栓性微小血管障害:溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆:汎血球減少症、血小板減少性紫斑病(各0.1~5%未満)、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- イレウス:イレウス(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群):皮膚粘膜眼症候群(頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 呼吸困難:呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群(各0.1~5%未満)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

(参考資料) タクロリムス

を行うこと。重症筋無力症ではクリーゼ (0.1～5%未満^{注1)}) を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

- 10) 間質性肺炎：関節リウマチ患者では、間質性肺炎 (0.1～5%未満^{注1)}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症 (15%以上) が発現又は増悪することがある。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。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 12) 進行性多巣性白質脳症 (PML)：進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明) 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。
- 13) BKウイルス腎症：BKウイルス腎症 (頻度不明) 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。
- 14) リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (0.1～5%未満) (初期症状：発熱、リンパ節腫大等) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可

- 17) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) 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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

注1) 発現頻度は本剤の重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。

注2) 発現頻度は本剤の関節リウマチでの市販後の調査等の結果に基づいている。

(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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

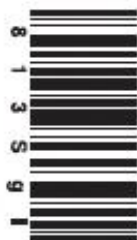
	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害 (BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白) (23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK (CPK) 上昇 ^{注)}	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿酸	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ^{注)} 、幻覚 ^{注)}	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^{注)} 、消化管出血 ^{注)}	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
脾臓		アミラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)		
血液	好中球減少 ^{注)}	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ^{注)} 、発赤 ^{注)} 、眼痛 ^{注)} 、多汗 ^{注)} 、口渇 ^{注)} 、冷感 ^{注)} 、胸痛 ^{注)}	胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注) 頻度不明

能性が高まることがあるので、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。

- 15) 脾炎：脾炎 (0.1～5%未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 16) 糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化 (0.1～5%未満)、高血糖 (15%以上) 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。



プログラブカプセル0.5mg/1mg

(参考資料) タクロリムス

項目	発現率 (%)			程度				処置 (タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経過観察	継続	その他	不明
振戦	8/39(20.5)	18/190(9.5)	38/328(11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190(5.8)	34/328(10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39(2.6)	18/190(9.5)	18/328(5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
悪寒	0/39	8/190(4.2)	22/328(6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190(11.6)	13/328(4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39(5.1)	31/190(16.3)	9/328(2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	-*	-*	77/309(24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	-*	-*	79/309(25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※臨床検査値異常として集計

項目	発現率 (%)			悪化の程度 中央値 [(min~max)]	処置 (タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
多クアミド低	1/1	25/40(62.5)	-*	33.5mL/分(6.0~56.1)	4	3	3	9	7
BUN上昇	8/39(20.5)	93/190(48.9)	0/19**	41mg/dL(22~248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19**	1.8mg/dL(0.9~5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37(5.4)	49/173(28.3)	0/18**	285mg/dL(115~670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39(17.9)	58/188(30.9)	66/327(20.2)	5.8mEq/L(4.4~7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0~26.0)	1	1	7	50	11

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 中央値 [(min~max)]	最悪値出現時期(日) 中央値 [(min~max)]
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日	181日~		
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24(2~409)	38(2~409)
BUN上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18(1~409)	33(1~409)
多クアミド低 多クアミド低	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8~86)	48(8~86)

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
 ・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

医療機関保管用

同意書

**「難治性造血器悪性腫瘍患者に対する
骨髄破壊的前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半
合致移植の有効性と安全性の検討」
臨床研究**

加古川中央市民病院長 大西 祥男 殿

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について担当医師より口頭および文書で十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解した上で、この研究に参加することに同意します。但し、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- | | |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 臨床研究について | <input type="checkbox"/> 研究に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> あなたの病気と治療法について | <input type="checkbox"/> あなたに守っていただきたいこと |
| <input type="checkbox"/> この研究の目的 | <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 |
| <input type="checkbox"/> この研究の方法 | <input type="checkbox"/> あなたの費用負担について |
| <input type="checkbox"/> 参加予定人数と参加予定期間 | <input type="checkbox"/> 研究結果の取り扱い |
| <input type="checkbox"/> 予想される利益 | <input type="checkbox"/> 利益相反について |
| <input type="checkbox"/> 起こるかもしれない副作用(不利益) | <input type="checkbox"/> データの二次利用について |
| <input type="checkbox"/> 参加しない場合の他の治療法 | <input type="checkbox"/> 特許権・知的財産権について |
| <input type="checkbox"/> 健康に被害が生じた場合 | <input type="checkbox"/> 研究組織 |
| <input type="checkbox"/> 参加は自由意志によるもの | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先 |
| <input type="checkbox"/> 研究治療の中止について | |

同意日：平成 年 月 日 患者氏名：_____（自署）

代諾者氏名：_____（自署） 続柄_____

データの二次利用について同意いただけない場合は、下記にチェックください。

- データの二次利用については同意いたしません。

【説明者の署名欄】

私は、上記患者さんに、この研究について口頭および文書で十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属：加古川中央市民病院腫瘍・血液内科

担当医師氏名：_____（自署）

患者さん保管用

同意書

**「難治性造血器悪性腫瘍患者に対する
骨髄破壊的前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半
合致移植の有効性と安全性の検討」
臨床研究**

加古川中央市民病院長 大西 祥男 殿

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について担当医師より口頭および文書で十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解した上で、この研究に参加することに同意します。但し、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- | | |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 臨床研究について | <input type="checkbox"/> 研究に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> あなたの病気と治療法について | <input type="checkbox"/> あなたに守っていただきたいこと |
| <input type="checkbox"/> この研究の目的 | <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 |
| <input type="checkbox"/> この研究の方法 | <input type="checkbox"/> あなたの費用負担について |
| <input type="checkbox"/> 参加予定人数と参加予定期間 | <input type="checkbox"/> 研究結果の取り扱い |
| <input type="checkbox"/> 予想される利益 | <input type="checkbox"/> 利益相反について |
| <input type="checkbox"/> 起こるかもしれない副作用(不利益) | <input type="checkbox"/> データの二次利用について |
| <input type="checkbox"/> 参加しない場合の他の治療法 | <input type="checkbox"/> 特許権・知的財産権について |
| <input type="checkbox"/> 健康に被害が生じた場合 | <input type="checkbox"/> 研究組織 |
| <input type="checkbox"/> 参加は自由意志によるもの | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先 |
| <input type="checkbox"/> 研究治療の中止について | |

同意日：平成 年 月 日 患者氏名：_____（自署）

代諾者氏名：_____（自署） 続柄_____

データの二次利用について同意いただけない場合は、下記にチェックください。

- データの二次利用については同意いたしません。

【説明者の署名欄】

私は、上記患者さんに、この研究について口頭および文書で十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属：加古川中央市民病院腫瘍・血液内科

担当医師氏名：_____（自署）

医療機関保管用

同意書撤回書

「難治性造血器悪性腫瘍患者に対する
骨髄破壊的前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半
合致移植の有効性と安全性の検討」
臨床研究

加古川中央市民病院長 大西 祥男 殿

【患者さんの署名欄】

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加すること
について同意をいたしました。これを撤回します。

同意撤回日：平成 年 月 日 患者氏名：_____（自署）

代諾者氏名：_____（自署） 続柄_____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：平成 年 月 日 所属：加古川中央市民病院腫瘍・血液内科

担当医師氏名：_____（自署）

患者さん保管用

同意書撤回書

**「難治性造血器悪性腫瘍患者に対する
骨髄破壊的前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半
合致移植の有効性と安全性の検討」
臨床研究**

加古川中央市民病院長 大西 祥男 殿

【患者さんの署名欄】

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加すること
について同意をいたしました。これを撤回します。

同意撤回日：平成 年 月 日 患者氏名：_____（自署）

代諾者氏名：_____（自署） 続柄_____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：平成 年 月 日 所属：加古川中央市民病院腫瘍・血液内科

担当医師氏名：_____（自署）