トレアキシン点滴静注用 25 mg

トレアキシン点滴静注用 100 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部

（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.7 同種同効品一覧表

シンバイオ製薬株式会社

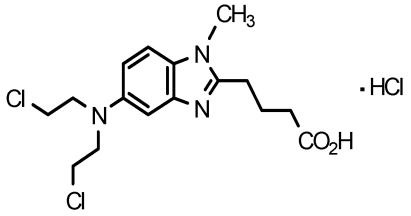
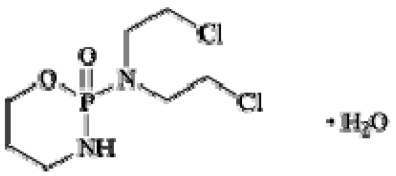
目次

表 1.7-1 3
表 1,7-2 23

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、アルキル化剤の注射用シクロホスファミド水和物、代謝拮抗剤のフルダラビンリン酸エステルの効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを、本剤と対比して表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示す。また、参考として、ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体のオファツムマブ（遺伝子組換え）についても示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
販売名	トレアキシン点滴静注用 25 mg トレアキシン点滴静注用 100 mg	注射用エンドキサン 100 mg 注射用エンドキサン 500 mg
会社名	シンバイオ製薬株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日（販売開始日）	2010 年 10 月 27 日 （2010 年 12 月 10 日）	100 mg 2001 年 3 月 6 日（販売名変更による） （1962 年 8 月 20 日） 500 mg 1965 年 12 月 14 日（1966 年 7 月 19 日）
再審査年月日 再評価年月日	－	再評価結果公表年月日：1982 年 8 月 10 日
規制区分	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	凍結乾燥注射剤 25 mg：1 バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25 mg 含有 100 mg：1 バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100 mg 含有	注射剤 100 mg：シクロホスファミド水和物 106.9 mg 含有 500 mg：シクロホスファミド水和物 534.5 mg 含有
効能・効果/用法・用量	**〔効能・効果〕** 1. 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 マントル細胞リンパ腫	**〔効能・効果〕** 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），骨腫瘍

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
効能・効果/用法・用量（続き）	2. 慢性リンパ性白血病 〔用法・用量〕 1. 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,ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する.投与を 2 日間連日行い,19 日間休薬する.これを 1 サイクルとして,投与を繰り返す.なお,患者の状態により適宜減量する. 2. 慢性リンパ性白血病 通常,成人には,ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する.投与を 2 日間連日行い,26 日間休薬する.これを 1 サイクルとして,投与を繰り返す.なお,患者の状態により適宜減量する.	ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，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 **〔用法・用量〕** **(1) 単独で使用する場合** 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 100 mg を連日静脈内に注射し，患者が耐えられる場合は 1 日量を 200 mg に増量する。 総量 3000～8000 mg 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 300～500 mg 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 200～1000 mg 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 1000～2000 mg 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，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 750 mg/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。 **〔効能・効果〕** **2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法**

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
効能・効果/用法・用量（続き）		乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法） **〔用法・用量〕** (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 600 mg/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 600 mg/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 500 mg/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。 **〔効能・効果〕** **3. 褐色細胞腫** **〔用法・用量〕** ビ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 750 mg/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。 **〔効能・効果〕** **4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療**

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
効能・効果/用法・用量（続き）		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） **〔用法・用量〕** **(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 60 mg/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 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し，連日 4 日間投与する。 **(3) 悪性リンパ腫の場合** 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1 日 1 回 50 mg/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 50 mg/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 60 mg/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 40 mg/kg（5～10 mg/kg を 4 日間）を超えないこと。 **〔効能・効果〕** **5. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患**

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ベンダムスチン塩酸塩</th><th>シクロホスファミド水和物</th></tr>
<tr><td>効能・効果/
用法・用量
（続き）</td><td></td><td>全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

〔用法・用量〕
(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 500～1000 mg/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 500 mg/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。</td></tr>
<tr><td>効能・効果
【効能・効果に関連する使用上の注意】</td><td>慢性リンパ性白血病
「臨床成績」の項の内容を熟知し,本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で,本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し,適応患者の選択を行うこと.</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>用法・用量
【用法及び用量に関連する使用上の注意】</td><td>(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない［「臨床成績」の項参照］.
(2) 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には,次のような目安により,適切に休薬,減量又は投与中止を考慮すること.
<table><tr><th colspan="2">投与間隔又は投与量の調節</th><th>指標</th></tr><tr><td>休薬</td><td>次サイクル投与開始にあたり，好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること.</td><td>好中球数 1,000/mm^3 以上及び血小板数 75,000/mm^3 以上</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">治療中に,下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には,休薬の項の指標に回復したことを確認の上,次サイクルの投与を開始する</td></tr></table></td><td>1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。
(1) 肥満患者には，投与量が過多にならないように，標準体重から換算した投与量を考慮すること。
(2) 投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し，輸液の量を調節すること。
2. 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リ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。
3. 悪性リンパ腫に用いる場合，本剤の投与量，投与スケジュール等については，</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ベンダムスチン塩酸塩</th><th>シクロホスファミド水和物</th></tr>
<tr><td>【用法及び用量に関連する使用上の注意】
（続き）</td><td>
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">こと.その場合,以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">減量又は中止</td><td><u>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の場合</u></td><td rowspan="4">好中球数 500/mm^3 未満 又は 血小板数 25,000/mm^3 未満</td></tr>
<tr><td>・前サイクル投与量 120 mg/m^2 の場合：90 mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 90 mg/m^2 の場合：60 mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 60 mg/m^2 の場合：投与中止
なお,減量を行った場合には,以降投与量を維持し,増量しないこと.</td></tr>
<tr><td><u>慢性リンパ性白血病の場合</u></td></tr>
<tr><td><u>・前サイクル投与量 100 mg/m^2 の場合：75 mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 75 mg/m^2 の場合： 50 mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 50 mg/m^2 の場合：投与中止
なお,減量を行った場合には,以降投与量を維持し,増量しないこと。</u></td></tr>
</table>
(3) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には,次のような目安により,適切に休薬,減量又は投与中止を考慮すること.
<table>
<tr><th colspan="2">投与間隔又は投与量の調節</th><th>指標</th></tr>
<tr><td>休薬</td><td>次サイクル投与開始にあたり,臨床検査値<u>等</u>が右記の指標に回復するまで休薬すること.</td><td>Grade 2 <u>注2</u> 以下の非血液毒性
総ビリルビン：
2.0 mg/dL 未満
血清クレアチニン：
2.0 mg/dL 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="2">減量又は中止</td><td colspan="2">治療中に,<u>下記</u>の指標に該当する副作用が認められた場合には,休薬の項の指標に回復したことを確認の上,次サイクルの投与を開始すること.その場合,以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること.</td></tr>
<tr><td><u>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の場合</u></td><td>Grade 3 <u>注2</u> 以上の非血液毒性</td></tr>
</table>
</td><td><u>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。</u>
4. 注射液の調製法
シクロホスファミド（無水物換算）100 mg 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。</td></tr>
</table>

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
	・前サイクル投与量 120 mg/m^2 の場合：90 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m^2 の場合：60 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/m^2 の場合：投与中止 なお,減量を行った場合には,以降投与量を維持し,増量しないこと.	
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量 100 mg/m^2 の場合： 75 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 75 mg/m^2 の場合： 50 mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 50 mg/m^2 の場合： 投与中止 なお,減量を行った場合には,以降投与量を維持し,増量しないこと.	
	注 2：NCI-CTCAE Version 4.0 (4) 1 日用量の調製方法 本剤 100 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40 mL,本剤 25 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 10mL の注射用水で溶解する.患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し,最終投与液を 250 mL に調製すること.	

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
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対して十分な知識・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,本剤による治療開始に先立ち,患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し,同意を得てから投与を開始すること. (2) 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので,頻回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 [「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]。 なお,本剤の使用にあたっては,添付文書を熟読のこと.	1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により,心毒性が発現し死亡した症例が報告されている。] 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. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。 (1) 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。 (2) 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので，下記につき十分注意すること。 1) 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。 2) 本剤投与後，患者の観察を十分に行い，感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行うこと。 (3)「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。 4. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には,緊急時に十分対応できる医療施設において,本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
禁忌	（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し重篤な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]	（**次の患者には投与しないこと**） 1. ペントスタチンを投与中の患者 [「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［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。]

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強されるおそれがある.] (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（「重大な副作用」の項参照）.] (3) 心疾患（心筋梗塞、重度の不整脈等）を合併する又は既往歴のある患者 [心疾患を悪化させるおそれがある.] (4) 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある.] (5) 腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある.]	**1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］ (2) 腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］ (3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］ (4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］ (5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (7) 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，次の患者にも慎重に投与すること。 1) 膀胱に障害のある患者［膀胱の障害が悪化するおそれがある。］ 2) Fanconi 貧血の患者［細胞の脆弱性が報告されており，副作用が強く発現するおそれがある。］
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により骨髄機能が抑制され,感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので,頻回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［「警告」、「重大な副作用」の項参照］. (2) 本剤の投与により,リンパ球減少が高頻度にあらわれ,重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので,頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど,免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと.異常が認められた場合には,減量・休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌,サイトメガロウイルス等のウイルス,ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること. また,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があらわれる	**2. 重要な基本的注意** (1) **骨髄抑制，出血性膀胱炎等**の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，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。 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

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
使用上の注意 （続き）	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.本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど,B 型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること［「重大な副作用」の項参照］. (3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には,性腺に対する影響を考慮すること［「妊婦,産婦,授乳婦等への投与」の項参照］. (4) アルキル化剤等の抗悪性腫瘍剤による前治療を有する患者において,本剤による治療後,二次発癌が発生したとの報告があるので,本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること.	スナを併用すること。 (2) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。 (3) 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には，**肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD**）の発現に注意すること。初期の症状として体重増加，肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので，体重，肝腫等に注意すること。(VOD の適切な治療法は確立されていない) (4) 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。 (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，**性腺に対する影響**を考慮すること。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。 (6) 二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。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。 (7) 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	**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。

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
使用上の注意 （続き）		**(1) 併用禁忌（併用しないこと）** **薬剤名等**：ペントスタチン コホリン **臨床症状・措置方法**：造血幹細胞移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また，動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた。 **機序・危険因子**：明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている。
	併用注意（併用に注意すること） **薬剤名等**：他の抗悪性腫瘍剤 **臨床症状・措置方法**：骨髄抑制等の副作用が増強することがある. **機序・危険因子**：骨髄抑制作用を増強する可能性がある.	(2) 併用注意（併用に注意すること） **薬剤名等**：他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射 **臨床症状・措置方法**：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。 **機序・危険因子**：共に骨髄抑制作用を有する。 **薬剤名等**：フェノバルビタール **臨床症状・措置方法**：本剤の作用が増強することがある。 **機序・危険因子**：フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。 **薬剤名等**：副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール **臨床症状・措置方法**：本剤の作用が減弱することがある。 **機序・危険因子**：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。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ベンダムスチン塩酸塩</th><th>シクロホスファミド水和物</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td></td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>インスリン</td><td>血糖降下作用が増強されることがある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>オキシトシン</td><td>オキシトシンの作用が増強されることがある。</td><td>機序は不明</td></tr>
<tr><td>バソプレシン</td><td>バソプレシンの作用が減弱されることがある。</td><td>本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。</td></tr>
<tr><td>チオテパ</td><td>本剤の作用が減弱されるおそれがある。</td><td>本剤の活性化を抑制するとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>アントラサイクリン系薬剤
ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等</td><td>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。</td><td>明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。</td></tr>
<tr><td>脱分極性筋弛緩剤
スキサメトニウム等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用
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患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78 例中 78 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた.主な自他覚症状[30%以上を記載]は，悪心 85.9%（67 例）,食欲不振 65.4%（51 例）,便秘 47.4%（37 例）,嘔吐 41.0%（32 例）,疲労 39.7%（31 例）,発疹 37.2%（29 例）,発熱 34.6%（27 例）,体重減少 33.3%（26 例）,静脈炎 30.8%（24 例）等であった.また,主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は，リンパ球数減少 98.7%（77 例），白血球数減少 97.4%（76 例）,好中球数減少 87.2%（68 例）,血小板数減少 76.9%（60</td><td>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。</td></tr>
</table>

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
	例）,CD4 リンパ球減少 69.2%（54 例）,ヘモグロビン減少 69.2%（54 例）,赤血球数減少 69.2%（54 例）,LDH 増加 50.0%（39 例）,C-反応性蛋白増加 47.4%（37 例）,IgM 低下 43.6%（34 例）,AST（GOT）上昇 38.5%（30 例）,ALT（GPT）上昇 35.9%（28 例）,IgA 低下 30.8%（24 例）等であった. 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患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査（全例調査）の安全性評価対象例 583 例中 565 例（96.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状[10%以上を記載]は,貧血 19.7%（115 例）,悪心 19.4%（113 例）,発熱 11.0%（64 例）等であった.また,主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は,リンパ球数減少 73.9%（431 例）,好中球数減少 61.4%（358 例）,白血球数減少 60.0%（350 例）,血小板数減少 42.7%（249 例）,C-反応性蛋白増加 12.3%（72 例）等であった. 未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において,本剤の投与を受けた安全性評価対象例 161 例中 137 例（85.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた.主な自他覚症状[10%以上を記載]は,発熱 23.6%（38 例）,悪心 19.3%（31 例）,貧血 18.6%（30 例）,嘔吐 14.9%（24 例）等であった.また,主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は,好中球数減少 27.3%（44 例）,血小板数減少 24.2%（39 例）,白血球数減少 17.4%（28 例）等であった. 慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において,本剤の投与を受けた安全性評価対象例 10 例中 10 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた.主な自他覚症状[30%以上を記載]は,悪心 80.0%（8 例）,便秘 70.0%（7 例）,	

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
	倦怠感 50.0%（5 例）,食欲不振 50.0%（5 例）,静脈炎 30.0%（3 例）,そう痒症 30.0%（3 例）,斑状丘疹状皮疹 30.0%（3 例）等であった.また,主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は, CD4 リンパ球減少 100%（10 例）,好中球数減少 100%（10 例）,リンパ球数減少 90.0%（9 例）,血小板数減少 90.0%（9 例）,白血球数減少 90.0%（9 例）,低γグロブリン血症 50.0%（5 例）,AST（GOT）上昇 30.0%（3 例）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,「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患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78 例」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 10 例」の計 88 例の結果に基づき記載した.	
使用上の注意（続き）	**(1) 重大な副作用** **1) 骨髄抑制** リンパ球減少（97.7%）,白血球減少（96.6%）,好中球減少（88.6 %）,血小板減少（78.4 %）, CD4 リンパ球減少（72.7%）,ヘモグロビン減少（63.6%）,赤血球減少（63.6%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので,頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い,異常が認められた場合には減量,休薬等の適切な処置を行うこと[「警告」,「重要な基本的注意」,「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照] . **2) 感染症** 肺炎（3.4%）,敗血症（頻度不明[注3]）等の重度の感染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があらわれることがある.観察を十分に行い,異常が認められた場合には適切な処置を行うこと［「重要な基本的注意」の項参照］. **3) 間質性肺疾患（1.1%）**	**(1) 重大な副作用** （副作用の発現頻度は再評価結果の成績による） 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，副作用の発現頻度が高くなり，重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。 **1) ショック，アナフィラキシー（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，血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 **2) 骨髄抑制（頻度不明）**：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 **3) 出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明）**：出血性膀胱炎，排尿障害があらわれるこ

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
	間質性肺炎があらわれることがあるので,観察を十分に行い発熱,咳嗽,呼吸困難及び胸部 X 線検査異常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. **4) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明[注3]）** 腫瘍崩壊症候群があらわれ,急性腎不全に至るおそれがあるので,体内水分量を適切に維持し,血液生化学検査（特に尿酸及びカリウム）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直ちに投与を中止し,適切な処置を行うこと. **5) 重篤な皮膚症状（頻度不明[注3]）** 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 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,口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し,適切な処置を行うこと. **6) ショック,アナフィラキシー（頻度不明[注3]）** 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.	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。〕[「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，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，

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ベンダムスチン塩酸塩</th><th>シクロホスファミド水和物</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>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。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>(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.
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注3</th></tr>
<tr><td>血液</td><td>イムノグロブリン(IgA,IgM,IgG)低,CD4/CD8 比低下</td><td>貧血,好酸球増加,発熱性好中球減少症,ヘマトクリット減少,ヘモグロビン増加,溶血性貧血,好中球増加,網状赤血球数減少,白血球増加,CD4/CD8 比上昇</td><td>無顆粒球症,播種性血管内凝固,汎血球減少</td></tr>
<tr><td>心・血管</td><td>静脈炎,心電図 QT 延長</td><td>不整脈(房室ブロック,洞性頻脈,上室性期外収縮,心室性期外収縮</td><td>循環虚脱,心筋梗塞,心嚢液貯留,頻脈,心肺不全,出</td></tr>
</table></td><td>(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
<table>
<tr><th>種類
頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常，黄疸</td><td>コリンエステラーゼ低下</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>蛋白尿，浮腫</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐</td><td>口渇，潰瘍性口内炎，腹痛，便秘，下痢</td><td>食欲不振，味覚異常，胸やけ，おくび，腹部膨満感</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩			
	障害		等),心不全,心電図T波振幅減少,潮紅,高血圧,低血圧,動悸,脈拍異常,血管障害(血管痛),静脈血栓症,左室機能不全,ほてり	血
	眼		結膜炎,眼瞼紅斑,角膜炎,流涙増加,眼充血,強膜出血,眼そう痒症	
	消化器	胃不快感,便秘,下痢,悪心,口内炎,嘔吐	腹部膨満,腹痛,口唇炎,口内乾燥,消化不良,おくび,胃炎,舌炎,痔核,口腔内潰瘍形成,舌障害,肛門出血,消化管運動過剰,びらん性十二指腸炎,口腔障害	胃腸出血,イレウス,潰瘍性食道炎
	肝臓	ALT(GPT)上昇,AST(GOT)上昇,血中ビリルビン上昇,γ-GTP 上昇等の肝機能異常		

一般的名称	シクロホスファミド水和物		
	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

使用上の注意（続き）

（続き）

	10%以上	10%未満	頻度不明 注3
感染症	鼻咽頭炎	膀胱炎,サイトメガロウイルス感染,ヘルペスウイルス感染,帯状疱疹,インフルエンザ,口腔カンジダ症,副鼻腔炎,水痘,ウイルス性咽頭炎,外陰部炎,外陰部腟カンジダ症,好中球減少性感染,細菌感染,口腔感染	
代謝・栄養系	LDH 上昇,総蛋白低下,ALP 上昇,食欲不振	尿中ブドウ糖陽性,クロール上昇,高血糖,カリウム上昇,低カルシウム血症,カリウム低下,ナトリウム低下,ALP 低下	高カルシウム血症,高アミラーゼ血症

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

種類/頻度	5%以上	5%未満
血液		血清 FDP 増加，AT-3 減少，播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ビリルビン値上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇，BUN 上昇
消化器	悪心・嘔吐，下痢，口内炎，便秘	胃痛
皮膚	脱毛	そう痒，色素沈着

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩				シクロホスファミド水和物		
	筋骨格系		関節痛,背部痛,筋肉痛,頚部痛,四肢痛,筋骨格硬直		精神神経系		頭痛
	精神神経系	味覚異常,頭痛	無感情,浮動性めまい,体位性めまい,知覚過敏,感覚鈍麻,不眠症,気分変化,嗅覚錯誤	抗コリン作動性症候群,失声症,運動失調,脳炎,末梢性ニューロパチー,錯感覚,眠気	循環器		心電図異常，不整脈
	泌尿器	クレアチニン上昇	BUN 低下,BUN 上昇,高尿酸血症,頻尿,蛋白尿,尿中ウロビリン陽性	腎機能障害	その他	発熱，感染，血清ナトリウム低下	咽頭炎，咽頭痛，疼痛，ウイルス性脳炎，血清カリウム上昇，血清クロール低下，血清総蛋白減少，血清マグネシウム低下
	呼吸器		アレルギー性胞隔炎,咳嗽,呼吸困難,鼻出血,しゃっくり,胸水,湿性咳嗽,アレルギー性鼻炎,鼻漏,上気道の炎症,口腔咽頭不快感,口腔咽頭痛	原発性異型肺炎,肺線維症,肺機能異常			
使用上の注意 （続き）	（続き）						
		10%以上	10%未満	頻度不明 注3			
	皮膚 注4	そう痒症,発疹(34.1%)	ざ瘡様皮膚炎,湿疹,紅斑,多形紅斑,多汗症,皮膚疼痛,点状出血,全身性皮疹,斑状丘疹状皮疹,そう痒性皮疹,皮膚びらん,皮膚剥脱,皮膚乳頭腫,蕁麻疹,色素沈着障害	脱毛症,皮膚炎			
	注射部位	注射部位反応（発赤,疼痛,硬結等）	注射部位血管外漏出				
	その他	血清アルブミン低下,C-反応性蛋白増加,疲労,倦怠感,発熱,体重減少	無力症,悪寒,耳管閉塞,熱感,尿潜血,過敏症,低体温,不規則月経,寝汗,浮腫,疼痛,腫瘍疼痛,体重増加，注入に伴う反応,節足動物刺傷アレルギー	無月経,不妊症,粘膜の炎症,多臓器不全			

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
	注 3：国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した. 注 4：必要に応じて,皮膚科を受診するよう患者を指導すること.	
	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、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	**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.また,妊娠する可能性のある女性患者には,本剤の投与期間中及び治療終了後 3 カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること.本剤を投与されている男性患者には,投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること.また,投与後6カ月までは避妊することが望ましい.[妊娠動物（マウス及びラット）において,胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある.また,動物（マウス及びラット）において受胎能の低下,精巣毒性及び優性致死試験で陽性結果が認められたとの報告がある.] (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[使用経験がない。]	**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 2.5 mg/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。本剤 5.1 mg/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。] (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。]
使用上の注意 （続き）	**7. 小児等への投与** 低出生体重児,新生児,乳児,幼児又は小児に対する安全性は確立していない.[使用経験がない.]	**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。

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	シクロホスファミド水和物
		[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. 過量投与 国内外の臨床経験において,報告されている最高単回投与量は 280 mg/m^2 である. (1) 徴候・症状 280 mg/m^2 を投与した患者 4 例中 3 例で,投与後 7 及び 21 日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた.この変化は,QT 延長（1 例）,洞性頻脈（1 例）,ST 及び T 波の偏位（2 例）,左脚前枝ブロック（1 例）等であった. (2) 処置 過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない.必要に応じて支持療法を行うこと.	
使用上の注意（続き）	**9. 適用上の注意** (1) 調製時 1) 本剤が体部に付着した場合には,直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い,眼は水で洗浄すること. 2) 本剤の溶解に際しては,必ず注射用水を使用し,溶解液の希釈に際しては,必ず生理食塩液を使用すること. (2) 投与時 1) 点滴静注に際し,投与液が血管外に漏れると,投与部位に紅斑,腫脹,疼痛,壊死を起こすことがあるので,投与液が血管外に漏れないように投与すること.血管外に漏れた場合は,速やかに投与を中止し,適切な処置を行うこと. 2) 調製後は,3 時間以内に投与を終了すること.	**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。 3) 注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること。 4) 注射部位に疼痛，硬結をみることがある。
備考	下線部：変更箇所	添付文書：2015 年 6 月（第 16 版）