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事項
一部変更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

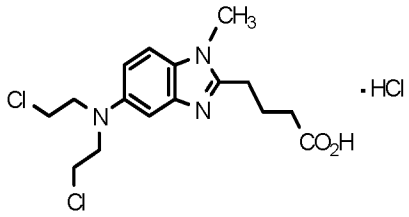
目次

表 1.7-1 3
表 1,7-2 24
表 1.7-3 42

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、第 III 相試験の対照薬である R-CHOP、R-CVP 療法で用いられたリツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロンの効能・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、表 1.7-2、表 1.7-3 に示す。

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	リツキシマブ（遺伝子組換え）
販売名	①トレアキシン点滴静注用 25mg ②トレアキシン点滴静注用 100 mg	リツキサン注 10 mg/mL
会社名	シンバイオ製薬株式会社	全薬工業株式会社
承認年月日 （販売開始日）	①2016 年 9 月 28 日（2017 年 1 月予定） ②2010 年 10 月 27 日（2010 年 12 月 10 日）	2001 年 6 月 20 日 （2001 年 9 月 4 日）
再評価年月日 再審査年月日	－	－
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、処方箋医薬品
化学構造式		本質：ヒトＢリンパ球表面に存在する分化抗原 CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20 抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス－ヒトキメラ型抗体であり、1,328 個のアミノ酸から構成されている。 分子量：144,510 Da（daltons）
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（用時溶剤に希釈して用いる溶液） 10 mL：1 瓶中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 含有 50 mL：1 瓶中にリツキシマブ（遺伝子組換え）500 mg 含有
効能・効果	1. 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 2. 慢性リンパ性白血病	○ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○ 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○ ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○ 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○ 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
効能・効果（続き）		腎移植、肝移植 ○ インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与 ※CD: cluster of differentiation
効能・効果に関連する使用上の注意	未治療の低悪性度 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並びに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.	1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。 2. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。 4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、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使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。
用法・用量	1. 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 (1) 未治療の場合 リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 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	1. ＜CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合＞ 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
用法・用量（続き）	より適宜減量する。 (2) 再発又は難治性の場合 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 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、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。	維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。 ＜免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞ 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。 ＜ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合＞ 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 ＜難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に用いる場合＞ 通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。 ＜ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合＞ 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。 ＜インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞ 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。 2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。
用法及び用量に関連する使用上の注意	(1) リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で行うこと。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。	1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction（発熱、悪寒、頭痛等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ベンダムスチン塩酸塩</th><th>リツキシマブ（遺伝子組換え）</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>(2) 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並びに慢性リンパ性白血病の場合、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。
(3) 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 rowspan="6">減量又は中止</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 colspan="2">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</td><td rowspan="5">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 colspan="2">・前サイクル投与量 120mg/m^2 の場合：90mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 90mg/m^2 の場合：60mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 60mg/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 colspan="2">慢性リンパ性白血病の場合</td></tr><tr><td colspan="2">・前サイクル投与量 100mg/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。</td></tr></table>(4) 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。</td><td>剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
2. 初回投与時は、最初の 30 分は 50 mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。
3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及び ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100mg/時、その後は最大 200mg/時までを目安とすること。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照）。
4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
5. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を</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>リツキシマブ（遺伝子組換え）</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><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、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。</td><td>Grade 2 注2 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="5">減量又は中止</td><td colspan="2">治療中に、下記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>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</td><td rowspan="4">Grade 3 注2 以上の非血液毒性</td></tr>
<tr><td>・前サイクル投与量 120mg/m^2 の場合：90mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 90mg/m^2 の場合：60mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 60mg/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>慢性リンパ性白血病の場合</td></tr>
<tr><td>・前サイクル投与量 100 mg/m^2 の場合：75mg/m^2 に減量
・前サイクル投与量 75 mg/m^2 の場合：50mg/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。</td></tr>
</table>
注 2：NCI-CTCAE Version 4.0

(5) 1 日用量の調製方法
100mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40mL、25mg 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 250mL に調製すること。</td><td>参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。
7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
8. ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。
・ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。
・ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。
9. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（【臨床成績】の項参照）。</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>(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</td><td>1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己</td></tr>
</table>

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
警告（続き）	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。	免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. 本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μl 以上）など腫瘍量の多い患者 (2) 脾腫を伴う患者 (3) 心機能、肺機能障害を有する患者 3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 Al-P 血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
警告（続き）		剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。 4. B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。 6. ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの添付文書についても熟読すること。
禁忌	（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分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） 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者
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) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者［免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。HBs 抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs 抗体が陰性の急性 B 型肝炎を発症した例が報告されている。］ (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］ (3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）		させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］ (4) 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者［好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］ (5) 降圧剤による治療中の患者［本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。］ (6) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (7) アレルギー素因のある患者
	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	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が約90%の患者において報告されている。これらの症状は、**通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、**異常が認められた場合は適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。 (3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (4) 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HBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	の投与」の項参照]。 (4)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。	与に先立ってB型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。また、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型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチ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（「重大な副作用」の項参照）。 (6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。 (7) 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。 (8) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患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：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下の

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ベンダムスチン塩酸塩</th><th>リツキシマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td></td><td>CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等）を熟読すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<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>他の抗悪性腫瘍剤</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強することがある。</td><td>骨髄抑制作用を増強する可能性がある。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<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>生ワクチン又は弱毒性ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td><td>本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。</td></tr><tr><td>不活化ワクチン</td><td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td><td>B リンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。</td></tr><tr><td>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</td><td>発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。</td><td>過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。</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 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。
未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリ</td><td>4. 副作用
(1) 副作用の概要
1) 国内臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時）
安全性評価症例 157 例中、副作用は 93.6%に認められ、主な副作用は発熱（64.3%）、悪寒（34.4%）、そう痒（21.7%）、頭痛（21.0%）、ほてり（20.4%）、血圧上昇（17.8%）、頻脈（17.2%）、多汗（15.9%）、発疹（14.0%）等であった。臨床検査値異常は白血球減少（47.8%，2,000/μL 未満の白血球減少 12.1%）、好中球減少（45.9%，1,000/μL 未満の好中球減少 18.5%）、血小板減少（10.2%，5 万/μL 未満の血小板減少 1.9%）、AST（GOT）上昇（10.8%）等であった（血液障害については【臨床成績】の項参照）。
2) 国内臨床試験成績(CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時)
R-CHOP レジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、</td></tr>
</table>

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	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 69 例中 69 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 66.7%（46 例）、便秘 62.3%（43 例）、倦怠感 53.6%（37 例）、食欲不振 43.5%（30 例）、注入に伴う反応 40.6%（28 例）、発疹 39.1%（27 例）、貧血 34.8%（24 例）、静脈炎 34.8%（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、白血球数減少 100%（69 例）、リンパ球数減少 97.1%（67 例）、好中球数減少 94.2%（65 例）、CD4 リンパ球減少 92.8%（64 例）、血小板数減少 55.1%（38 例）、低γグロブリン血症 52.2%(36 例)、AST（GOT）上昇 31.9%（22 例）、LDH 増加 30.4%（21 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	ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法の安全性評価症例 62 例中、副作用は 98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。臨床検査値異常は、白血球減少(100%、2,000／μL 未満の白血球減少 82.3%)、好中球減少(95.2%、1,000／μL 未満の好中球減少 90.3%)等であった。維持療法が実施された 58 例中、副作用は 86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)、倦怠感(17.2%)、口内炎(15.5%)、低体温(10.3%)、感覚鈍麻(10.3%)であった。臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000／μL 未満の白血球減少 5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000／μL 未満の好中球減少 17.2%)等であった。 **3) 国外臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時）** 安全性評価症例 356 例中、主な有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は発熱（53%）、悪寒（33%）、感染症（31%）、虚脱/倦怠感（26%）、悪心（23%）、頭痛（19%）、発疹（15%）、寝汗（15%）等であり、臨床検査値異常は白血球減少（14%, 2,000/μL 未満の白血球減少 4%）、好中球減少（14%, 1,000/μL 未満の好中球減少 6%）、血小板減少（12%, 5 万/μL 未満の血小板減少 2%）等であった。 **4) 国外臨床試験成績(CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA 試験)** R-CHOP レジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)、R-CVP レジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	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）、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」、「未治療の低悪性度 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 69 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 157 例の結果に基づき記載した。	ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又は R-FCM レジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法時の安全性評価症例 1,193 例において、重篤な副作用は、R-CHOP レジメン(881 例)で 16.7%、R-CVP レジメン(268 例)で 14.9%、R-FCM レジメン(44 例)で 29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった。 維持療法群の安全性評価症例 501 例において、重篤な副作用、Grade 3 以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できない Grade 2 以上の感染症は 29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%)であった。 **5) 国外臨床試験成績(CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981 試験)** R-CHOP レジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例 234 例において、副作用は 97.9%に認められた。CHOP レジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)と比較して R-CHOP レジメンで発現率が 5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった。 維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例 332 例において、副作用は維持療法群(166 例)の 73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が 5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）		口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.0%)であった。 **6) 国内臨床試験成績 (難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 承認時)** 安全性評価症例 54 例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症(90.7%)、結膜炎(22.2%)、血圧上昇(22.2%)、湿疹(18.5%)、発熱(16.7%)、呼吸困難(14.8%)、尿酸値上昇(14.8%)、皮脂欠乏性湿疹(11.1%)、頭痛(11.1%)、そう痒(11.1%)、口腔咽頭不快感(11.1%)等であり、臨床検査値異常は、CRP 上昇(40.7%)、ALT(GPT)上昇(25.9%)、好酸球増多(20.4%)、好中球減少(16.7%、1,000／μL 未満の好中球減少 11.1%)、白血球減少(16.7%、2,000／μL 未満の白血球減少 0%)であった。 **7) 国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）** 安全性評価症例 20 例中、副作用は 90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）、サイトメガロウイルス血症（15.0%）、尿路感染（15.0%）、悪寒（15.0%）、血圧上昇（15.0%）等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリン M 減少（85.0%）、免疫グロブリン G 減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL 未満の白血球減少 15.0%）、免疫グロブリン A 減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL 未満の好中球減少 25.0%）等であった。 **8) 国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）** 承認時までに ABO 血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
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（97.5%）、白血球減少（98.1%）、好中球減少（91.1%）、血小板減少（68.2％）、CD4 リンパ球減少（81.5%）、ヘモグロビン減少（40.1%）、赤血球減少（41.4%）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（2.5%）、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**（1.3%） 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、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**（1.9%） 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）、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	**(2) 重大な副作用** **1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害**（頻度不明[注3)]）：**低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等**が infusion reaction の症状としてあらわれることがある（【警告】欄参照）。バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、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は直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 **2) 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ることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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は直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 **3) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪**（頻度不明[注3)]）：B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、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、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。 **4) 肝機能障害、黄疸**（0.1～5%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	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。	**5) 皮膚粘膜症状**（頻度不明[注3)]）：**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎**等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **6) 汎血球減少**（頻度不明[注3)]）、**白血球減少**（5～10%未満）、**好中球減少**（10%以上）、**無顆粒球症**（頻度不明[注3)]）、**血小板減少**（5%未満）：重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から 4 週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。 **7) 感染症**（頻度不明[注3)]）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）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、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **8) 進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明[注3)]）：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。 **9) 間質性肺炎**（頻度不明[注3)]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **10) 心障害**（頻度不明[注3)]）：心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ベンダムスチン塩酸塩</th><th>リツキシマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td></td><td>場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11) 腎障害（頻度不明注3)）：透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12) 消化管穿孔・閉塞（頻度不明注3)）：消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。
13) 血圧下降（頻度不明注3)）：一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明注3)）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td></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>貧血、好酸球増加、イムノグロブリン（IgA、IgM、IgG）低下</td><td>CD4/CD8比低下、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、リンパ球数増加、単球数減少、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</td><td>静脈炎、血管</td><td>不整脈（房室ブロ</td><td>循環虚脱、心</td></tr>
</table></td><td>(3) その他の副作用
以下の副作用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。
（頻度不明は※）
<table>
<tr><th></th><th>5%以上又は
頻度不明注3)</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咽喉頭炎(28.3%)、鼻炎(24.2%)、口腔咽頭不快感(15.7%)、咳、呼吸障害</td><td>喘鳴、鼻出血</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血圧上昇(17.4%)、頻脈(11.6%)、潮紅</td><td>動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈</td></tr>
<tr><td>消化</td><td>悪心・嘔吐(22.9%)、腹痛(11.6%)、口内炎</td><td>口内乾燥、便秘、しぶり腹</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩				リツキシマブ（遺伝子組換え）		
使用上の注意（続き）	・血管障害	障害（血管痛）	ック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等）、心不全、心電図 QT 延長、心電図 T 波振幅減少、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、脈拍異常、静脈血栓症、左室機能不全、心電図 ST-T 部分異常、ほてり	筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心肺不全、出血	器	(11.6%)、食欲不振、下痢	
	眼		結膜炎、眼瞼紅斑、角膜炎、流涙増加、眼充血、閃輝暗点、強膜出血、眼そう痒症		過敏症	発熱(47.8％)、悪寒(21.8%)、発疹(20.5%)、そう痒(18.8%)、ほてり(15.4%)、関節痛、蕁麻疹、血清病※	筋肉痛、インフルエンザ様症候群
	消化器	便秘、下痢、悪心、口内炎、嘔吐	胃不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、口唇炎、口内乾燥、消化不良、おくび、胃炎、胃食道逆流性疾患、舌炎、痔核、口腔内潰瘍形成、食道痛、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	全身状態	疼痛(39.9%)、倦怠感(24.2%)、虚脱感(23.2%)、頭痛(21.2%)、多汗(11.3%)、浮腫	胸痛、体重増加、無力症
	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	胆石症、胆嚢ポリープ、血中ビリルビン減少		精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症
	感染症	鼻咽頭炎	蜂巣炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、真菌感染、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、リンパ節炎、口腔カンジダ症、爪囲炎、副鼻腔炎、皮膚感染、上気道感染、尿路感染、水痘、ウイルス性咽頭炎、外陰部炎、外陰部腟カンジダ症、口腔感染、好中球減少性感染、細菌感染		血液・凝固	貧血(26.6%)、フィブリン分解産物〔FDP、D ダイマー〕増加※	好酸球増多
					腎臓	電解質異常	BUN 上昇、クレアチニン上昇
					肝臓	ALT（GPT）上昇(13.7%)、AST（GOT）上昇(13.3%)、Al-P 上昇	総ビリルビン上昇
					その他	CRP 上昇(27.1％)、LDH 上昇(16.7%)、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮※	皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり

注 3)：自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

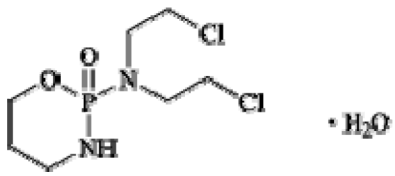
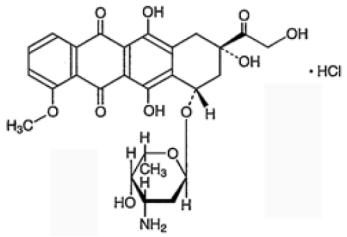
一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩				リツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	代謝・栄養系	LDH 上昇、総蛋白低下、ALP 上昇、食欲不振	尿中ブドウ糖陽性、クロール上昇、高血糖、カリウム上昇、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、カリウム低下、ナトリウム低下、低リン酸血症、低比重リポ蛋白増加、ALP 低下、高アミラーゼ血症	高カルシウム血症	
	筋骨格系		関節痛、背部痛、筋肉痛、頚部痛、四肢痛、筋骨格硬直		
	精神神経系	味覚異常、頭痛、不眠症	無感情、浮動性めまい、体位性めまい、知覚過敏、感覚鈍麻、気分変化、末梢性ニューロパチー、錯感覚、嗅覚錯誤、感覚障害、回転性めまい	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、眠気	
	泌尿器	クレアチニン上昇	β2 ミクログロブリン増加、BUN 低下、BUN 上昇、高尿酸血症、腎結石症、頻尿、蛋白尿、尿中ウロビリン陽性	腎機能障害	
	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	
	皮膚[注4]	そう痒症、発疹（36.3%）	脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、多汗症、皮膚疼痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、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	皮膚炎	

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	<table><tr><td></td><td></td><td>頭腫、蕁麻疹、乾皮症、色素沈着障害</td><td></td></tr><tr><td>注射部位</td><td>注射部位反応（発赤、疼痛、硬結等）</td><td>注射部位血管外漏出</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>C-反応性蛋白増加、疲労、倦怠感、発熱、体重減少、注入に伴う反応</td><td>無力症、胸痛、悪寒、耳管閉塞、熱感、尿潜血、過敏症、血清アルブミン低下、低体温、不規則月経、寝汗、浮腫、疼痛、サルコイドーシス、耳鳴、腫瘍疼痛、体重増加、ラクナ梗塞、節足動物刺傷アレルギー、外耳の炎症</td><td>無月経、不妊症、粘膜の炎症、多臓器不全</td></tr></table>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** 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慎重に投与すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。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、	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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を原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。[本剤を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。] (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。]

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	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]。	
	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) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与：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。］ (2) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、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。］ (3) 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)：低出生体重児、新生児、乳児及び 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] (4) ABO 血液型不適合腎移植・肝移植：低出生体重児、新生児、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。]
	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。	
	9. 適用上の注意	**8. 適用上の注意**

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	(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。	**調製時：** (1) 希釈液として生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。 (2) 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。 (3) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 **投与時：** (1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。 (2) 他剤との混注はしないこと。 (3) タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
		9. その他の注意 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある（【臨床成績】の項参照）。
備考	下線部：変更箇所 2016 年 11 月作成	添付文書：2016 年 2 月改訂（第 20 版）

表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
販売名	注射用エンドキサン 100 mg、500 mg	アドリアシン注用 10、注用 50
会社名	塩野義製薬株式会社	協和発酵キリン株式会社
承認年月日 （販売開始日）	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）	注用 10 2006 年 2 月 10 日（1975 年 3 月 5 日） 注用 50 2010 年 7 月 15 日（2010 年 11 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	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	注射剤（用時溶剤に希釈して用いる溶液） 10 mL：1 瓶中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 含有 50 mL：1 瓶中にリツキシマブ（遺伝子組換え）500 mg 含有
効能・効果／ 用法・用量	〔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 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	◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法 〔効能・効果〕 下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
効能・効果／用法・用量（続き）	〔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** 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〕	〔用法・用量〕 肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫の場合 1) 1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 10mg(0.2mg/kg)（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回 4～6 日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10 日間休薬する。 この方法を 1 クールとし、2～3 クール繰り返す。 2) 1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 20mg(0.4mg/kg)（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回 2～3 日間静脈内にワンショット投与後、7～10 日間休薬する。 この方法を 1 クールとし、2～3 クール繰り返す。 3) 1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 20mg～30mg(0.4～0.6mg/kg)（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回、3 日間連日静脈内にワンショット投与後、18 日間休薬する。 この方法を 1 クールとし、2～3 クール繰り返す。 4) 総投与量はドキソルビシン塩酸塩として 500mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。 悪性リンパ腫の場合 5) 上記 1)～3）に従う。 6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。 (1) ドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 25～50mg（力価）/m^2（体表面積）を静脈内投与し、繰り返す場合には

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
効能・効果／用法・用量（続き）	(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** 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	少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。 (2) ドキソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg（力価）/m^2（体表面積）、8日目は30mg（力価）/m^2（体表面積）を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。 投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 7) シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m^2（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。 この方法を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。 またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。 子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 8) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m^2（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
効能・効果／用法・用量（続き）	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** 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	なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 9) イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 20～30mg（力価）/m^2（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回 3 日間連続で静脈内投与し、その後休薬し 3～4 週毎繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。 本剤単剤では 3)、4)に従う。 悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 10) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 20mg（力価）/m^2（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回 3 日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。 なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 11) ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量ドキ

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
効能・効果／用法・用量（続き）	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。	ソルビシン塩酸塩として 9mg（力価）/m^2（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して 24 時間持続静注する。これを 4 日間連続で行う。その後休薬し、3～4 週毎繰り返す方法を 1 クールとする。なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 12) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。 (1) 1 日 20～40 mg（力価）/m^2（体表面積）を 24 時間持続点滴 1 コース 20～80 mg（力価）/m^2（体表面積）を 24～96 時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。1 日投与量は最大 40 mg（力価）/m^2（体表面積）とする。 (2) 1 日 1 回 20～40 mg（力価）/m^2（体表面積）を静注または点滴静注 1 コース 20～80 mg（力価）/m^2（体表面積）を投与し、繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。1 日投与量は最大 40 mg（力価）/m^2（体表面積）とする。 投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500 mg（力価）/m^2（体表面積）以下とする。 膀胱腫瘍の場合

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
効能・効果／用法・用量		13) 1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 30 mg～60 mg（力価）を 20～40mL の日局生理食塩液に 1～2mg（力価）/mL になるように溶解し、1 日 1 回連日または週 2～3 回膀胱腔内に注入する。また、年齢・症状に応じて適宜増減する。 （ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法） ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩 30 mg～60 mg（力価）を 20～40 mL の日局生理食塩液に 1～2 mg（力価）/mL になるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2 時間膀胱把持する。 **◇M-VAC 療法** **〔効能・効果〕** 尿路上皮癌 **〔用法・用量〕** メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人 1 回 30 mg（力価）/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30 mg/m^2 を 1 日目に投与した後、2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3 mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩 30 mg（力価）/m^2 及びシスプラチン 70 mg/m^2 を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート 30 mg/m^2 及びビンブラスチン硫酸塩 3 mg/m^2 を静脈内に注射する。これを 1 クールとして 4 週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500 mg（力価）/m^2 以下とする。
	＜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。	

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
効能・効果／用法・用量	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。 (1) 肥満患者には，投与量が過多にならないように，標準体重から換算した投与量を考慮すること。 (2) 投与終了後 24 時間は 150 mL/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，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。	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 24 時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。 2. 悪性リンパ腫に対して本剤を投与する際には、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。
警告	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	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

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
	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。	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。 2) 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
禁忌	**（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。］	**（次の患者には投与しないこと）** 1. 心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれることがある。］ 2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1）骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。］

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
使用上の注意（続き）	(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) 肝障害又は腎障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］ 3) 感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。］ 4) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］
	2. 重要な基本的注意 (1) **骨髄抑制，出血性膀胱炎等**の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，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**	**2. 重要な基本的注意** 1) 本剤はドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤の代替として使用しないこと。 また、本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の用法・用量で投与しないこと。 2) **骨髄機能抑制、心筋障害等**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、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）**を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。 3) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の**総投与量が 500mg/m^2** を超えると**重篤な心筋障害**を起こすことが多くなるので注意すること。また、胸部あ

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>シクロホスファミド水和物</th><th>ドキソルビシン塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>（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。</td><td>るいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること。
4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがあるので注意すること。
5) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
6) 24 時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。 また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。
7) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
8) 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。</td></tr>
<tr><td></td><td>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）
<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>ペントスタチン
コホリン</td><td>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</td><td>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</td></tr></table></td><td>3. 相互作用</td></tr>
</table>

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩

使用上の注意（続き）

	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。	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。

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
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>シクロホスファミド水和物</th><th>ドキソルビシン塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>
<table>
<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><td></td></tr>
<tr><td></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><td>4. 副作用
〈全身投与例〉承認時及び副作用頻度調査において、1,196 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1,103 例（発現率 92.2%）で、3,516 件であった。
主な副作用は脱毛 737 件（61.6%）、白血球減少 519 件（43.4%）、悪心・嘔吐 513 件（42.9%）、食欲不振 475 件（39.7%）、口内炎 266 件（22.2%）、血小板減少 187 件（15.6%）、貧血・赤血球減少 175 件（14.6%）、心電図異常 145 件（12.1%）であった。</td></tr>
</table>

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
使用上の注意（続き）	**(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	**〈膀胱腔内注入例〉**承認時及び副作用頻度調査において、919 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 327 例（発現率 35.6%）で、796 件であった。 主な副作用は膀胱刺激症状 312 件（33.9%）、発熱 11 件（1.2%）、食欲不振 10 件（1.1%）、白血球減少 9 件（1.0%）、萎縮膀胱、残尿感、脱毛各 8 件（0.9%）であった。 **1) 重大な副作用** (1) **心筋障害**、更に**心不全**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。また、総投与量が **500mg/m^2** を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。 (2) **汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血**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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (3) **ショック**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) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 (5) 膀胱腔内注入療法によって**萎縮膀胱**(0.9%)があらわれることがあるので、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。

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
使用上の注意（続き）	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，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，	

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>シクロホスファミド水和物</th><th>ドキソルビシン塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>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><td></td></tr>
<tr><td></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><tr><td>皮膚</td><td>脱毛</td><td>皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛，眩暈，不眠，運動失調</td><td>倦怠感</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>肺水腫、鼻道刺激感</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>心電図異常，心悸亢進，低血圧</td><td>血圧上昇</td></tr></table></td><td>2) その他の副作用
下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>心臓</td><td>心電図異常、頻脈</td><td>不整脈、胸痛</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝障害</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>蛋白尿</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>脱毛</td><td>色素沈着</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>倦怠感、頭痛</td><td></td></tr><tr><td>泌尿器(膀注時)</td><td>頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿</td><td>残尿感</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>気胸・血胸(肺転移症例)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩

使用上の注意（続き）

種類/頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
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

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	
その他	発熱	鼻出血	

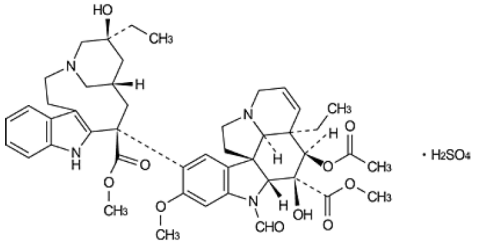
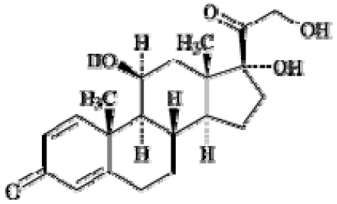
2) 造血幹細胞移植の前治療に対する第 2 相臨床試験における安全性評価対象例の集計

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
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常，不整脈
その他	発熱，感染，血清ナトリウム低下	咽頭炎, 咽頭痛, 疼痛, ウイルス性脳炎，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

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
使用上の注意（続き）	**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。	**5.高齢者への投与** 高齢者では特に心毒性、骨髄機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。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。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。] (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。]	**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。[動物実験（ラット）で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。] 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]
	7. 小児等への投与 (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	**7. 小児等への投与** 小児では、本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告があるため、治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。 なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[「警告」、「重要な基本的注意」の項 7) 8)参照]

一般的名称	シクロホスファミド水和物	ドキソルビシン塩酸塩
	少ない。(「重要な基本的注意」の項参照)]	
使用上の注意（続き）	**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。	**8. 適用上の注意** **1) 投与経路** (1) 皮下、筋肉内投与はしないこと。 (2) 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。 **2) 投与時** (1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。 (2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。 **3) 調製時** (1) 本剤は溶解時の pH により安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ（注射筒）を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。 (2) 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキソルビシン塩酸塩として 10mg（力価）当たり 1 mL 以上で速やかに行うこと。[微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある。] (3) 溶解後速やかに使用すること。
		9. その他の注意 1) ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。 2) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
備考	添付文書：2015 年 6 月（第 16 版）	添付文書：2014 年 12 月改訂（第 17 版）

表 1.7-3 同種同効品一覧表

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
販売名	オンコビン注射用 1mg	プレドニン錠 5mg
会社名	日本化薬株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日 （販売開始日）	2001 年 8 月 2 日 （2004 年 4 月 1 日）	1985 年 7 月 23 日 （1956 年 3 月）
再審査年月日 再評価年月日	再評価結果：1989 年 12 月 20 日	再評価結果通知年月日：1992 年 6 月 3 日
規制区分	劇薬 処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	注射剤 1 バイアル中にビンクリスチン硫酸塩 1 mg 含有	錠剤 1 錠中プレドニゾロン.5 mg 含有
効能・効果	1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む） 2. 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病） 3. 小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等） 4. 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 多発性骨髄腫 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫 5. 褐色細胞腫	**1. 内科・小児科領域** **(1) 内分泌疾患：**慢性副腎皮質機能不全（原発性，続発性，下垂体性，医原性），急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ），副腎性器症候群，亜急性甲状腺炎，甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕，甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症，ACTH 単独欠損症 **(2) リウマチ疾患：**関節リウマチ，若年性関節リウマチ（スチル病を含む），リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む），リウマチ性多発筋痛 **(3) 膠原病：**エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状），全身性血管炎（大動脈炎症候群，結節性動脈周囲炎，多発性動脈炎，ヴェゲナ肉芽腫症を含む），多発性筋炎（皮膚筋炎），強皮症 **(4) 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）** **(5) 腎疾患：**ネフローゼ及びネフローゼ症

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
効能・効果（続き）		候群 **(6) 心疾患：**うっ血性心不全 **(7) アレルギー性疾患：**気管支喘息，喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む），薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹，中毒疹を含む），血清病 **(8) 重症感染症：**重症感染症（化学療法と併用する） **(9) 血液疾患：**溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの），白血病（急性白血病，慢性骨髄性白血病の急性転化，慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む），顆粒球減少症（本態性，続発性），紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性），再生不良性貧血，凝固因子の障害による出血性素因 **(10) 消化器疾患：**限局性腸炎，潰瘍性大腸炎 **(11) 重症消耗性疾患：**重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期，スプルーを含む） **(12) 肝疾患：**劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む），胆汁うっ滞型急性肝炎，慢性肝炎（活動型，急性再燃型，胆汁うっ滞型）（ただし，一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る），肝硬変（活動型，難治性腹水を伴うもの，胆汁うっ滞を伴うもの） **(13) 肺疾患：**サルコイドーシス（ただし，両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く），びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む） **(14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）** 肺結核（粟粒結核，重症結核に限る），結核性髄膜炎，結核性胸膜炎，結核性腹膜炎，結核性心のう炎 **(15) 神経疾患：**脳脊髄炎（脳炎，脊髄炎を含む）（ただし，一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ，かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。），末梢神経炎（ギランバレ

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
効能・効果（続き）		一症候群を含む），筋強直症，重症筋無力症，多発性硬化症（視束脊髄炎を含む），小舞踏病，顔面神経麻痺，脊髄蜘網膜炎，デュシェンヌ型筋ジストロフィー **(16) 悪性腫瘍：**悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患），多発性骨髄腫，好酸性肉芽腫，乳癌の再発転移 **(17) その他の内科的疾患：**特発性低血糖症，原因不明の発熱 **2. 外科領域：**副腎摘除，臓器・組織移植，侵襲後肺水腫，副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲，蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む） **3. 整形外科領域：**強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎） **4. 産婦人科領域：**卵管整形術後の癒着防止，副腎皮質機能障害による排卵障害 **5. 泌尿器科領域：**前立腺癌（他の療法が無効な場合），陰茎硬結 **6. 皮膚科領域：** △印の付されている効能・効果に対しては，外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。 △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹，亜急性湿疹，慢性湿疹，接触皮膚炎，貨幣状湿疹，自家感作性皮膚炎，アトピー皮膚炎，乳・幼・小児湿疹，ビダール苔癬，その他の神経皮膚炎，脂漏性皮膚炎，進行性指掌角皮症，その他の手指の皮膚炎，陰部あるいは肛門湿疹，耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎，鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし，重症例以外は極力投与しないこと。），△痒疹群（小児ストロフルス，蕁麻疹様苔癬，固定蕁麻疹を含む）（ただし，重症例に限る。また，固定蕁麻疹は局注が望ましい。），蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る），△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例），関節症性乾癬，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，稽留性肢端皮膚炎，疱疹状膿痂疹，ライター症候群〕，△掌蹠膿疱症（重症

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
効能・効果（続き）		例に限る），△毛孔性紅色粃糠疹（重症例に限る），△扁平苔癬（重症例に限る），成年性浮腫性硬化症，紅斑症（△多形滲出性紅斑，結節性紅斑）（ただし，多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る），アナフィラクトイド紫斑（単純型，シェーンライン型，ヘノッホ型）（重症例に限る），ウェーバークリスチャン病，皮膚粘膜眼症候群〔開口部びらん性外皮症，スチブンス・ジョンソン病，皮膚口内炎，フックス症候群，ベーチェット病（眼症状のない場合），リップシュッツ急性陰門潰瘍〕，レイノー病，△円形脱毛症（悪性型に限る），天疱瘡群（尋常性天疱瘡，落葉状天疱瘡，Senear-Usher 症候群，増殖性天疱瘡），デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡，妊娠性疱疹を含む），先天性表皮水疱症，帯状疱疹（重症例に限る），△紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む），顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る），アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む），潰瘍性慢性膿皮症，新生児スクレレーマ **7. 眼科領域：**内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎，網脈絡膜炎，網膜血管炎，視神経炎，眼窩炎性偽腫瘍，眼窩漏斗尖端部症候群，眼筋麻痺），外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎，結膜炎，角膜炎，強膜炎，虹彩毛様体炎），眼科領域の術後炎症 **8. 耳鼻咽喉科領域：**急性・慢性中耳炎，滲出性中耳炎・耳管狭窄症，メニエル病及びメニエル症候群，急性感音性難聴，血管運動（神経）性鼻炎，アレルギー性鼻炎，花粉症（枯草熱），副鼻腔炎・鼻茸，進行性壊疽性鼻炎，喉頭炎・喉頭浮腫，食道の炎症（腐蝕性食道炎，直達鏡使用後）及び食道拡張術後，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法，難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの），嗅覚障害，急性・慢性（反復性）唾液腺炎

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
用法・用量	1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）及び小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）の場合 通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児 0.05～0.1 mg/kg、成人 0.02～0.05 mg/kg を週 1 回静脈注射する。 ただし、副作用を避けるため、1 回量 2 mg を超えないものとする。 2. 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量 0.4 mg を 24 時間持続静脈注射する。これを 4 日間連続で行い、その後 17～24 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。 3. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 ビンクリスチン硫酸塩として 1.4 mg/m^2（体表面積）を、2 回静脈注射する。1 回目の投与の 3 週間後に 2 回目の投与を行い、6～8 週を 1 クールとし、投与を繰り返す。 ただし、副作用を避けるため、1 回量 2 mg を超えないものとする。 4. 褐色細胞腫の場合 シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1 日 1 回 1.4 mg/m^2（体表面積）を静脈注射し、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。 ただし、副作用を避けるため、1 回量 2 mg を超えないものとする。なお、患者の状態により適宜減量する。	通常，成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5～60 mg を 1～4 回に分割経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合, 抗悪性腫瘍剤との併用において，1 日量として 100 mg/m^2（体表面積）まで投与できる。。 川崎病の急性期に用いる場合，通常，プレドニゾロンとして 1 日 2 mg/kg（最大 60 mg）を 3 回に分割経口投与する。

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
用法・用量（続き）	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 外国では体重 10 kg 以下の小児への初期投与量を 0.05 mg/kg 週 1 回静脈注射すべきであるとされている。 (2) ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24 時間持続静脈注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。 (3) 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献（「抗がん剤報告書：プロカルバジン塩酸塩（脳腫瘍）」、「抗がん剤報告書：ビンクリスチン硫酸塩（脳腫瘍）」等）を熟読すること。 (4) 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。	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の投与量，投与スケジュール，漸減中止方法等については，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。 2. 川崎病の急性期に用いる場合には，有熱期間は注射剤で治療し，解熱後に本剤に切り替えること。
警告	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。	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患者についてのみ実施すること。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。
禁忌	（次の患者又は部位には投与しないこと） 1. 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	**（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**

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
禁忌 (続き)	(2) 脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病の患者 ［「重要な基本的注意」の項参照］ 2. 次の部位には投与しないこと 髄腔内 ［「適用上の注意」(2)投与経路の項参照］	
原則禁忌		**（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）** **1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身の真菌症の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］** **2. 消化性潰瘍の患者［肉芽組織増殖抑制作用により，潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。］** **3. 精神病の患者［大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え，症状が増悪することがある。］** **4. 結核性疾患の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］** **5. 単純疱疹性角膜炎の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］** **6. 後嚢白内障の患者［症状が増悪することがある。］** **7. 緑内障の患者［眼圧の亢進により，緑内障が増悪することがある。］** **8. 高血圧症の患者［電解質代謝作用により，高血圧症が増悪することがある。］** **9. 電解質異常のある患者［電解質代謝作用により，電解質異常が増悪することがある。］** **10. 血栓症の患者［血液凝固促進作用により，症状が増悪することがある。］** **11. 最近行った内臓の手術創のある患者［創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。］** **12. 急性心筋梗塞を起こした患者［心破裂を起こしたとの報告がある。］**
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) 肝障害のある患者 ［本剤の代謝及び排泄が遅延し副作用	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症の患者［免疫機能抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
	が増強する可能性がある。] (2) 腎障害のある患者 (3) 骨髄抑制のある患者 [本剤には骨髄抑制作用がある。] (4) 感染症を合併している患者 [本剤には骨髄抑制作用があり、感染症を増悪させることがある。] (5) 神経・筋疾患の既往歴のある患者 [末梢神経障害及び筋障害が強くあらわれることがある。] (6) 虚血性心疾患のある患者 [心筋虚血症状が強くあらわれることがある。] (7) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれることがある。] (8) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]	(2) 糖尿病の患者［糖新生作用等により血糖が上昇し，糖尿病が増悪するおそれがある。］ (3) 骨粗鬆症の患者［蛋白異化作用等により，骨粗鬆症が増悪するおそれがある。］ (4) 腎不全の患者［薬物の排泄が遅延するため，体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］ (5) 甲状腺機能低下のある患者［血中半減期が延長するとの報告があり，副作用があらわれるおそれがある。］ (6) 肝硬変の患者［代謝酵素活性の低下等により，副作用があらわれやすい。（「薬物動態」の項参照）］ (7) 脂肪肝の患者［脂肪分解・再分布作用により，肝臓への脂肪沈着が増大し，脂肪肝が増悪するおそれがある。］ (8) 脂肪塞栓症の患者［大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり，症状が増悪するおそれがある。］ (9) 重症筋無力症の患者［使用当初，一時症状が増悪するおそれがある。］ (10) 高齢者［「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照］
使用上の注意（続き）	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の用量規制因子は神経毒性であり、用量依存的に重篤な末梢神経障害及び筋障害が起こることがあるので、使用に際しては、臨床症状、患者の状態を十分に観察し、また臨床検査（末梢神経伝達速度検査、握力測定、振動覚を含む知覚検査など）を定期的に行う。しびれ、麻痺、知覚異常等の異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。 また、シャルコー・マリー・トゥース病の罹患歴、家族歴の調査等を行い、脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病が疑われる場合には本剤の投与を行わないこと。	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の投与により，**誘発感染症，続発性副腎皮質機能不全，消化管潰瘍，糖尿病，精神障害等の重篤な副作用**があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。 1) 投与に際しては，特に適応，症状を考慮し，他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には，本剤を投与しないこと。また，局所的投与で十分な場合には，局所療法を行うこと。 2) 投与中は副作用の発現に対し，常に十分な配慮と観察を行い，また，患者をストレスから避けるようにし，事故，手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
使用上の注意（続き）	(2) 骨髄抑制作用に起因する重篤な副作用（致命的な感染症及び出血）が起こることがあるので、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、中止等の適切な処置を行うこと。 また、骨髄抑制のある患者、感染症を合併している患者、長期間使用患者等のリスク患者では、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、適切な治療設備（無菌室、簡易無菌室等）、G-CSF 製剤、また抗生剤等の使用に関しても考慮すること。 (3) 高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 (4) 治療時に腫瘍が崩壊する腫瘍崩壊症候群（腹部痛、血尿、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、腎不全）を伴うことがある。特に治療開始後 3～4 週間は、血清尿酸値上昇を避けるため補液による尿量確保や尿のアルカリ化を促すとともに、頻繁に尿酸値や尿量を測定するなど、患者の状態を十分に観察し注意すること。 (5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。 (6) 本剤を含む多剤併用化学療法を受けた患者で、非可逆的な性腺障害（精子形成不全（無精子症等）、無月経等）が認められたとの報告があるので、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。 (7) 本剤は脳血液関門を十分に通過しないと考えられるので、白血病性中枢神経障害の合併が認められる症例に使用する場合には、他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。 (8) ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24 時間持続静脈注射を実施	3) 特に，本剤投与中に**水痘又は麻疹に感染すると，致命的な経過をたどることがある**ので，次の注意が必要である。 a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。 b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては，水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には，直ちに受診するよう指導し，適切な処置を講ずること。 c. 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても，本剤投与中は，水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。 4) **連用後，投与を急に中止**すると，ときに発熱，頭痛，食欲不振，脱力感，筋肉痛，関節痛，**ショック等の離脱症状があらわれることがある**ので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。**離脱症状**があらわれた場合には，**直ちに再投与又は増量する**こと。 (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において，B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与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。異常が認められた場合には，本剤の減量を考慮し，抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお，投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において，B 型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。 (3) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者，又は投与中止後 6 ヵ月以内の患者では，免疫機能が低下していることがあり，生ワクチンの接種により，ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので，これらの患者には**生ワ**

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ビンクリスチン硫酸塩</th><th>プレドニゾロン</th></tr>
<tr><td></td><td>する場合は、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを</td><td>クチンを接種しないこと。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>留置して中心静脈より投与すること。また、血管内にカテーテルを留置することによる感染症の合併に十分注意すること。
(9) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。
(10) 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：ビンクリスチン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。</td><td>(4) 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は，副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は，血圧及び腎機能を慎重にモニターし，強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
本剤の代謝は肝チトクローム P-450 3A が関与するとされていることから、肝チトクローム P-450 3A を阻害する薬剤との併用において、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
併用注意（併用に注意すること）
<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>アゾール系抗真菌剤
イトラコナゾール、ミコナゾール等</td><td>本剤の筋神経系の副作用が増強することがあるので、副作用が発現した場合には、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。</td><td>本剤は肝チトクローム P-450 3A により代謝される。アゾール系抗真菌剤は肝チトクローム P-450 3A を阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。</td></tr>
<tr><td>フェニトイン</td><td>フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調</td><td>本剤は併用によりフェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<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>バルビツール酸誘導体
フェノバルビタール
フェニトイン
リファンピシン</td><td>本剤の作用が減弱することが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>バルビツール酸誘導体，フェニトイン，リファンピシンは CYP を誘導し，本剤の代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>サリチル酸誘導体
アスピリン，アスピリンダイアルミネート，サザピリン等</td><td>併用時に本剤を減量すると，サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し，血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。</td></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリンカリウム</td><td>抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤は血液凝固促進作用がある。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th colspan="3">ビンクリスチン硫酸塩</th><th>プレドニゾロン</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">節することが望ましい。</td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td colspan="3">(続き)
<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>神経毒性を有する薬剤
白金含有の抗悪性腫瘍剤等</td><td>神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害（難聴）が増強する可能性がある。</td><td>ともに神経毒性を有する。</td></tr>
<tr><td>L-アスパラギナーゼ</td><td>神経系及び造血器系の障害が増強する可能性がある。毒性を最小にとどめるためにL-アスパラギナーゼ投与の 12～24 時間前に本剤を投与することが望ましい。</td><td>本剤投与の前にL-アスパラギナーゼを投与すると本剤の肝クリアランスを低下させる可能性がある。</td></tr>
<tr><td>マイトマイシン C</td><td>ビンカアルカロイド製剤で、マイトマイシン C との併用時に呼吸困難及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td rowspan="2">他の抗悪性腫瘍剤</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。</td><td>ともに骨髄抑制作用を有する。</td></tr>
<tr><td>他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等が発現したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td rowspan="2">放射線照射</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。</td><td>ともに骨髄抑制作用を有する。</td></tr>
<tr><td>肝を含む病巣への放射線照射を施行中の患者に、本剤</td><td>機序不明</td></tr>
</table></td><td>(続き)
<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>経口糖尿病用剤
ブホルミン塩酸塩，クロルプロパミド，アセトヘキサミド等
インスリン製剤</td><td>経口糖尿病用剤，インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤は肝臓での糖新生を促進し，末梢組織での糖利用を抑制する。</td></tr>
<tr><td>利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く）
フロセミド，アセタゾラミド，トリクロルメチアジド等</td><td>低カリウム血症があらわれることがあるので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。</td></tr>
<tr><td>活性型ビタミン D_3 製剤
アルファカルシドール等</td><td>高カルシウム尿症，尿路結石があらわれることがあるので，併用する場合には，定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また，用量に注意すること。</td><td>機序は不明
本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害，骨吸収促進等により，また，活性型ビタミン D_3 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。</td></tr>
<tr><td>シクロスポリン</td><td>他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で，シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。</td></tr>
<tr><td>エリスロマイシン</td><td>本剤の作用が増強されるとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤の代謝が抑制される。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ビンクリスチン硫酸塩</th><th>プレドニゾロン</th></tr>
<tr><td></td><td>を併用すると肝毒性が増強するとの報告がある。</td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td></td><td>(続き)
<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>非脱分極性筋弛緩剤
パンクロニウム臭化物，ベクロニウム臭化物</td><td>筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>機序は不明</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用
〈概要〉
承認時における安全性評価対象例は、単独投与例 62 例及び併用投与例 125 例であった。そのうち認められた主な副作用はしびれ感 62 例（33.2%）、脱毛 41 例（21.9%）、下肢深部反射減弱・消失 20 例（10.7%）、倦怠感（3.7%）、四肢疼痛（3.2%）、筋萎縮（2.1%）、眩暈（1.1%）、排尿困難（1.1%）であった。
［承認時］
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）の使用成績調査における安全性解析対象例は 253 例であり、併用療法による副作用及び臨床検査値異常の発現率は、69.6%であった。主なものは白血球減少 130 例（51.4%）、血小板減少 98 例（38.7%）、好中球減少 23 例（9.1%）、貧血 22 例（8.7%）、肝機能異常 28 例（11.1%）、食欲不振 13 例（5.1%）、悪心・嘔吐 12 例（4.7%）、発疹 8 例（3.2%）であった。
［調査終了時］</td><td>4. 副作用
再評価結果における安全性評価対象例 2299 例中，副作用は 512 例（22.27%）に認められた。主なものは，満月様顔貌が 110 件等であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>(1) 重大な副作用
1) 末梢神経障害（神経麻痺、筋麻痺、痙攣等）（25.5%）：運動性ニューロパチー（筋麻痺、運動失調、歩行困難、痙攣、言語障害、筋萎縮等）、感覚性ニューロパチー（知覚異常、知覚消失、しびれ感、神経痛、疼痛等）、自律神経性ニューロパチー</td><td>(1) 重大な副作用
次の症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
1) 誘発感染症，感染症の増悪（頻度不明）：誘発感染症，感染症の増悪があらわれることがある。また，B 型肝炎ウ</td></tr>
</table>

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
使用上の注意（続き）	（起立性低血圧、尿閉等）、脳神経障害（視神経萎縮、味覚障害、眩暈、眼振等の平衡感覚障害等）、下肢深部反射の減弱・消失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、中止等の適切な処置を行うこと。 2) **骨髄抑制**：汎血球減少（0.7%）、白血球減少（29.8%）、血小板減少（19.8%）、貧血（5.7%）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、致命的な感染症（敗血症、肺炎等）や臓器出血等に至った報告がある。 3) **錯乱、昏睡**（頻度不明）：倦怠感、錯乱、昏睡、神経過敏、抑うつ、意識障害等があらわれることがある。 4) **イレウス**（頻度不明）：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。 5) **消化管出血、消化管穿孔**（頻度不明）：消化管出血や消化管穿孔があらわれることがあり、致命的な出血や腹膜炎に至ることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) **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、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。 7) **アナフィラキシー**（頻度不明）：アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）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投与を中止し、適切な処置を行うこと。	イルスの増殖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。 2) **続発性副腎皮質機能不全，糖尿病（頻度不明）** 3) **消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血（頻度不明）**：消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血があらわれるとの報告があるので観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 4) **膵炎（頻度不明）** 5). **精神変調，うつ状態，痙攣（頻度不明）** 6) **骨粗鬆症，大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死，ミオパチー（頻度不明）** 7) **緑内障，後嚢白内障，中心性漿液性網脈絡膜症，多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）**：連用により眼圧上昇，緑内障，後嚢白内障（症状：眼のかすみ），中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下，ものがゆがんで見えたり小さく見えたり，視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ，進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので，定期的に検査をすることが望ましい。 8) **血栓症（頻度不明）**：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。 9) **心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤（頻度不明）**：心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤があらわれることがあるので，長期投与を行う場合には，観察を十分に行うこと。 10) **硬膜外脂肪腫（頻度不明）**：硬膜外脂肪腫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するなど，適切な処置を行うこと。 11) **腱断裂（頻度不明）**：アキレス腱等の

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ビンクリスチン硫酸塩</th><th>プレドニゾロン</th></tr>
<tr><td></td><td>8) 心筋虚血（頻度不明）：心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。</td><td>腱断裂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するなど適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>9) 脳梗塞（頻度不明）：脳梗塞が発現したとの報告がある。
10) 難聴（頻度不明）：一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。
11) 呼吸困難及び気管支痙攣（頻度不明）：呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと、また、これらの症状はビンカアルカロイド製剤とマイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている。このような症状が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
12) 間質性肺炎（0.5%）：間質性肺炎があらわれることがあるので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) 肝機能障害、黄疸（0.5%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P 上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</td><td>と。</td></tr>
<tr><td></td><td>(2) その他の副作用
<table><tr><th></th><th>5%以上又は頻度不明</th><th>0.1～5%未満</th></tr><tr><td>末梢神経障害</td><td>垂足*、背痛*、複視*</td><td>排尿困難</td></tr><tr><td>血液</td><td>顆粒球減少</td><td>出血傾向</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐、腹痛</td><td>食欲不振、便秘、口内炎、下痢</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇等）</td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>脱毛</td><td>発汗亢進、皮膚落屑</td></tr></table></td><td>(2) その他の副作用
次の症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
<table><tr><th>種類＼頻度</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症注[1]</td><td>発疹</td></tr><tr><td>内分泌系</td><td>月経異常，クッシング症候群様症状</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢，悪心・嘔吐，胃痛，胸やけ，腹部膨満感，口渇，食欲不振，食欲亢進，腸管嚢胞様気腫症</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>縦隔気腫</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>多幸症，不眠，頭痛，めまい，易刺激性</td></tr><tr><td>筋・骨格</td><td>筋肉痛，関節痛</td></tr><tr><td>脂質・</td><td>満月様顔貌，野牛肩，窒素負平</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ビンクリスチン硫酸塩</th><th>プレドニゾロン</th></tr>
<tr><td rowspan="5">使用上の注意
（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>眼</td><td>一過性皮質盲*</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>低血圧*、高血圧*</td><td></td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td>多尿*</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発熱、体重減少</td></tr>
</table>
＊：頻度不明
</td><td>
<table>
<tr><td>蛋白質代謝</td><td>衡，脂肪肝</td></tr>
<tr><td>体液・電解質</td><td>浮腫，血圧上昇，低カリウム性アルカローシス</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>網膜障害，眼球突出</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球増多</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>ざ瘡，多毛，脱毛，色素沈着，皮下溢血，紫斑，線条，そう痒，発汗異常，顔面紅斑，脂肪織炎</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>発熱，疲労感，ステロイド腎症，体重増加，精子数及びその運動性の増減，尿路結石，創傷治癒障害，皮膚・結
合組織の菲薄化・脆弱化</td></tr>
</table>
注 1 : 症状があらわれた場合には投与を中止すること。
</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>5.高齢者への投与
高齢者に長期投与した場合，感染症の誘発，糖尿病，骨粗鬆症，高血圧症，後嚢白内障，緑内障等の副作用があらわれやすいので，慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]</td></tr>
<tr><td>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。
［動物実験で催奇形作用が報告されている。］
(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。
［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］</td><td>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，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［動物試験（ラット，マウス，ウサギ，ハムスター）で催奇形作用が報告されており，また，新生児に副腎不全を起こすことがある。］
(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［母乳中へ移行することがある。］</td></tr>
<tr><td>7. 小児等への投与
小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。</td><td>7. 小児等への投与
(1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。
(2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。</td></tr>
<tr><td>8. 過量投与
本剤の過量投与により、重篤又は致死的な結果をもたらすとの報告がある。支持療法</td><td></td></tr>
</table>

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
	として次の処置を考慮すること。 (1) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の予防（水分摂取の制限及びヘンレ係蹄や遠位尿細管に作用する利尿剤の投与） (2) 抗痙攣剤の投与 (3) イレウスを予防するための浣腸及び下剤の使用（症例によっては腸管減圧を行う。） (4) 循環器系機能のモニタリング (5) 血球検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。 ホリナート（ロイコボリン）を本剤の致死量が投与されたマウスに使用したところ有効であったとの報告がある。また、ホリナートがヒトにおいても本剤の過量投与の治療に有益であったとする症例報告もある。ホリナート 100mg を 3 時間ごとに 8 回投与し、その後は 6 時間ごとに少なくとも 8 回投与することが推奨されている。ホリナートの投与は支持療法と併せて行う。本剤は透析液中にほとんど流入せず体外除去のための血液透析は有効ではない。	
使用上の注意（続き）		
	9. 適用上の注意 (1) **調製方法** 1) 本剤 1 バイアルに通常、注射用水、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 10mL を加えて溶解する。 本剤の注射液調製にあたり、注射用水、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液以外の溶解液の使用は望ましくない。 2) 注射液調製後はすみやかに使用すること。 ［保存剤を含有していないため。］ 3) 眼には接触させないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗うこと。 ［眼に入った場合重篤な刺激や角膜潰瘍が起こることがある。］ (2) **投与経路**	**8. 適用上の注意** **薬剤交付時：**PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

一般的名称	ビンクリスチン硫酸塩	プレドニゾロン
	1) 静脈内注射にのみ使用すること。 2) 髄腔内には投与しないこと。 ［外国で本剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告があるため、本剤を誤って髄腔内投与した場合は、死に至る麻痺の進行を阻止するよう直ちに救命措置を実施すること。］ (3) **投与時** 1) 1 回投与量を計算の上、次のいずれか適当な方法により投与する。 ① 静脈内に補液中の管の途中から、1 分程度をかけて緩徐に注入する。（点滴容器内で他の薬剤と混合してはならない。 ② 直接静脈内に、1 分程度をかけて緩徐に注入する。 ③ 中心静脈内に、カテーテルを留置して持続注入する。 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死・炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。 血管外漏出が疑われるときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、残量は他の静脈から投与すること。	
使用上の注意（続き）		
	10. その他の注意 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性悪性腫瘍（白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等）が発生したとの報告がある。	**9. その他の注意** 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害，抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。
備考	添付文書：2015 年 2 月（第 8 版）	添付文書：2015 年 6 月（第 21 版）