

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 注射用イホスファミド 注射用イホマイト[®] 1g Ifomide[®]
--

剤形	注射用製剤
製剤の規制区分	劇薬，処方せん医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1 瓶中 イホスファミド 1 g
一般名	和名：イホスファミド 洋名：Ifosfamide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1985年4月16日 薬価基準収載年月日：1985年7月29日 発売年月日：1985年7月29日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	提携：ドイツ バクスター社 製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/

本 IF は 2012 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IF の発行〕

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	34
2. 製品の治療学的、製剤学的特性.....	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	34
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由..	35
1. 販売名.....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由..	35
2. 一般名.....	3	5. 慎重投与内容とその理由.....	35
3. 構造式又は示性式.....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	36
4. 分子式及び分子量.....	3	7. 相互作用.....	38
5. 化学名（命名法）.....	3	8. 副作用.....	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	9. 高齢者への投与.....	49
7. CAS登録番号.....	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	49
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与.....	50
1. 物理化学的性質.....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	13. 過量投与.....	50
3. 有効成分の確認試験法.....	7	14. 適用上の注意.....	50
4. 有効成分の定量法.....	7	15. その他の注意.....	51
IV. 製剤に関する項目	8	16. その他.....	51
1. 剤形.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	52
2. 製剤の組成.....	8	1. 薬理試験.....	52
3. 注射剤の調製法.....	8	2. 毒性試験.....	53
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	9	X. 管理的事項に関する項目	55
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	1. 規制区分.....	55
6. 溶解後の安定性.....	10	2. 有効期間又は使用期限.....	55
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	10	3. 貯法・保存条件.....	55
8. 生物学的試験法.....	11	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	55
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	11	5. 承認条件等.....	55
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	12	6. 包装.....	55
11. 力価.....	12	7. 容器の材質.....	55
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	12	8. 同一成分・同効薬.....	55
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報.....	13	9. 国際誕生年月日.....	55
14. その他.....	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	56
V. 治療に関する項目	14	11. 薬価基準収載年月日.....	56
1. 効能又は効果.....	14	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	56
2. 用法及び用量.....	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..	56
3. 臨床成績.....	16	14. 再審査期間.....	56
VI. 薬効薬理に関する項目	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	56
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	23	16. 各種コード.....	56
2. 薬理作用.....	23	17. 保険給付上の注意.....	57
VII. 薬物動態に関する項目	26	XI. 文献	58
1. 血中濃度の推移・測定法.....	26	1. 引用文献.....	58
2. 薬物速度論的パラメータ.....	27	2. その他の参考文献.....	60
3. 吸収.....	28	XII. 参考資料	61
4. 分布.....	29	1. 主な外国での発売状況.....	61
5. 代謝.....	31	2. 海外における臨床支援情報.....	63
6. 排泄.....	32	XIII. 備考	63
7. 透析等による除去率.....	33	その他の関連資料.....	63

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イホマイド（一般名イホスファミド）は、ナイトロジェンマスタード系に属する抗悪性腫瘍剤である。本剤は、各種の悪性腫瘍患者の治療に広く用いられているシクロホスファミドよりも、有効性にすぐれ、かつ毒性の少ない化合物を探索する過程において、旧西ドイツのアスタ・ウェルケ社（現ドイツ バクスター社）研究所で発見された物質である。

本剤の臨床試験はドイツにおいて1967年に開始され、種々の悪性腫瘍に対し、種々の異なった投与方法の検討が行われた後、1976年に承認され1977年2月から市販されている。本邦では1970年に臨床検討を開始し、1985年に承認を得て発売した。

1985年7月から1991年6月までの6年間に調査した661例の使用成績調査を中心に資料をまとめ、1991年12月に再審査申請を行い、1992年6月、使用上の注意の一部（「高齢者への投与」の項追加等）を変更すれば、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

精巣腫瘍への効能追加については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（1999年2月1日付 研第4号 医薬審第104号）に基づき、2002年12月20日に追加申請を行った。その結果、イホスファミドを含む併用化学療法（VeIP療法）としての「再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）」への有効性がより適切であると判断され、2004年12月14日に追加承認された。

併用療法に必要な抗がん剤の適応拡大の承認を推進するため、厚生労働省の「抗がん剤併用療法に関する検討会」で収集、報告された「抗がん剤報告書：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」、「抗がん剤報告書：イホスファミド（小児）」が、一定の根拠として適当であるとの評価を受けた。この事前評価結果と「薬事食品衛生審議会事前評価品目にかかる承認審査の取り扱いについて」（2004年6月30日付薬食審査発第0630001号及び同年10月4日付薬食審査発第1004012号）等に基づき、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2005年2月14日に本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法としての「悪性骨・軟部腫瘍」（本剤単独投与の場合を含む）、「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）」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

「悪性リンパ腫」については、小児血液学会、小児がん学会から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会」で検討、評価された結果、他の抗悪性腫瘍剤との併用における本剤の「悪性リンパ腫」に対する有効性や安全性が医学薬学上公知であると判断された。この事前評価結果と「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（2011年10月31日付薬食審査発1031第4号）に基づき、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2012年3月21日に「悪性リンパ腫」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

2. 製品の治療学的, 製剤学的特性

- (1) イホスファミドは、ナイトロジェンマスタード系の抗悪性腫瘍剤で、アルキル化剤に分類されている。いわゆるプロドラッグであり、投与後生体内で活性化されて抗腫瘍作用を示す。

(23 頁)

- (2) 承認時における一般臨床試験での「固形がん化学療法直接効果判定基準」による奏効率は、肺小細胞癌 42.4% (14 例/33 例), 前立腺癌 24.1% (7 例/29 例), 子宮頸癌 22.2% (8 例/36 例), 骨肉腫 9.5% (2 例/21 例) であった。

再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、VeIP (ビンブラスチン硫酸塩・イホスファミド・シスプラチン) 療法で 30% [奏効例数 (30 例) /有効性評価対象例数 (100 例)], 38% [奏効例数 (11 例) /有効性評価対象例数 (29 例)] の奏効率であったとの報告がある。(海外データ) (16 頁)

- (3) 承認時における安全性評価対象例 809 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 695 例 (85.9%) に認められた。主なものは、食欲不振, 嘔気等の消化器系障害 535 例 (66.1%), 脱毛等の皮膚障害 346 例 (42.8%) であった。

再審査終了時における安全性評価対象例 661 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 534 例 (80.8%) に認められた。主なものは、食欲不振, 悪心等の消化器系障害 334 例 (50.5%), 白血球減少 266 例 (40.2%), 出血性膀胱炎, 排尿障害等の泌尿器系障害 197 例 (29.8%) であった。(40, 45 ~ 47 頁)

- (4) 重大な副作用: 骨髄抑制, 出血性膀胱炎, 排尿障害, ファンコニー症候群, 急性腎不全, 意識障害, 幻覚, 錯乱, 錐体外路症状, 脳症, 間質性肺炎, 肺水腫, 心筋障害, 不整脈, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH), 急性膵炎があらわれることがある。

(40 ~ 44 頁)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

注射用イホマイド®1g

(2) 洋名

Ifomide®

(3) 名称の由来

一般名 Ifosfamide を簡略化したもの。Ifosfamide

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イホスファミド水和物（JAN） [日局]

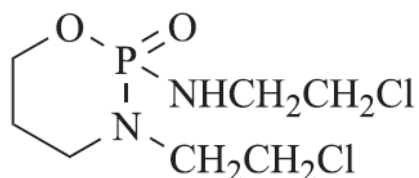
(2) 洋名（命名法）

Ifosfamide (JAN, INN)

(3) ステム

シクロホスファミドグループのアルキル化剤：-fosfamide

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P

分子量：261.09

5. 化学名（命名法）

(±)-3-(2-Chloroethyl)-2-[(2-chloroethyl)amino] tetrahydro-2*H*-1, 3, 2-oxazaphosphorine 2-oxide (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

略号：IFM, IFX, IFO

治験番号：Z4942

記号番号：NSC-109724

7. CAS登録番号

3778-73-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

湊 均ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1982）

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末又は塊で，においはない。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	0.3	極めて溶けやすい
エタノール (95)	0.3	極めて溶けやすい
アセトン	0.4	極めて溶けやすい
クロロホルム	0.4	極めて溶けやすい
キシレン	0.9	極めて溶けやすい
水	8.2	溶けやすい
ジエチルエーテル	35.1	やや溶けにくい
ヘキサン	3333.3	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：47 ～ 51℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

7.24 [1-オクタノール/水]

(7) その他の主な示性値

水溶液の pH：1%溶液 pH 5.5 ～ 5.8

4%溶液 pH 5.2 ～ 5.4

8%溶液 pH 4.9 ～ 5.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

1) 加温保存

保存条件：30℃又は 37℃（密栓・遮光，12 ヶ月間）

試験結果：30℃保存では 3 ヶ月経時後，性状が白色の塊となるが，規格内の変化で，
おい，融点，乾燥減量，含量には変化なく，分解物も認めなかった。

37℃保存では，3 ヶ月経時後から性状の変化のほか分解物を認めた。

2) 加湿保存

保存条件：52%RH〔室温（20～30℃）・遮光，12ヵ月間〕

73%RH〔室温（20～30℃）・遮光，6ヵ月間〕

試験結果：52%RH保存では3ヵ月経過後から乾燥減量の増加を，また9ヵ月経過後から性状が一部塊を形成したが，含量等他の試験項目には変化なく，分解物も認めなかった。

73%RH保存では2ヵ月経過後から，すべての試験項目で変化がみられ，性状は潮解により無色澄明な液体に変化し，含量が約1%低下し，分解物を認めた。

3) 加温・加湿保存

保存条件：37℃・50%RH（遮光，6ヵ月間）

試験結果：分解が早く，2ヵ月経過後から性状は無色澄明な液体に変化し，含量が約10%低下し分解物を認めた。また6ヵ月経過後には含量が約30%低下した。

4) 光に対する安定性

① 室内散光

保存条件：室温（20～30℃）・密栓・室内散光（約1000 lx，夜間消灯），39ヵ月間

試験結果：何ら変化なく，光に対して安定であった。

② 白色光

保存条件：25℃・50%RH・白色光（50000 lx），30時間照射

試験結果：何ら変化なく，光に対して安定であった。

(2) 溶液状態での安定性（温度，光，pH）

1) 温度の影響（本品1gを水で溶解し25 mLとした4%水溶液）

保存条件：5℃・pH 5.1・遮光，10日間

室温・pH 5.1・室内散光，10日間

37℃・pH 5.1・遮光，10日間

試験結果：温度の影響は著明であり，温度の上昇により分解が促進された。

2) 光の影響（本品1gを水で溶解し25 mLとした4%水溶液）

保存条件：25℃・pH 5.1・白色光（50000 lx），30時間照射

試験結果：10時間経過後から分解物を認めたが，光に対して比較的安定であった。

3) pHの影響（本品1gを各種pH緩衝液に溶かし25 mLとした4%緩衝液溶液）

保存条件：pH 1.6，3.0，5.0，7.0，10.0・室内散光，10日間

試験結果：緩衝液のpHが5.0以上の場合には比較的安定であるが，pH 3.0以下の場合には，pHの上昇，含量の低下及び分解物の生成が認められた。なお，pHの上昇はイホスファミドの分解により生成したアミンが緩衝液中のプロトンと反応して塩を生成したためと考えられる。

(3) 長期保存試験

保存条件：室温（20 ～ 30℃），密栓，室内散光，39 ヶ月間

試験結果：室内散光下，ガラス瓶中，39 ヶ月保存したときの試験結果では，18 ヶ月経時後から外観上一部塊の形成を認めましたが，規格内の変化であり，融点，乾燥減量，含量に変化はなく，分解物も認めなかった。

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験項目	保存期間					
	試験開始時	12 ヶ月	18 ヶ月	36 ヶ月	39 ヶ月	
性状*1	a	a	b	b	b	
融点（℃）	47.9	48.0	47.9	48.0	47.7	
乾燥減量（％）	0.15	0.16	0.18	0.15	0.12	
含量*2 （％）	比色法	99.7	99.5	99.7	99.7	99.9
	ガスクロマト グラフィー	100.2	100.3	99.6	99.5	99.7
分解物の数 （薄層クロマトグラフィー）	0	0	0	0	0	

*1：性状について

a；白色の結晶性粉末，においなし

b；白色の結晶性粉末，一部塊を形成，においなし

*2：表示含量に対する含量（％）

湊 均ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1982）

3. 有効成分の確認試験法

局外規「イホスファミド」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

局外規「イホスファミド」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	注射用イホマイド1g
成分・含量 (1 瓶中)	イホスファミド 1 g
性状・剤形	白色の結晶性の粉末又は塊で, においはない。 (注射剤) (粉末充てん品)
pH	4.5 ~ 6.5 (40 mg/mL 水溶液)
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 0.6 (40 mg/mL 水溶液)
容器中の特殊な 気体の有無及び 種類	該当しない

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

上記「表IV-1 組成・性状」参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物

該当しない

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

イホスファミド 1 g (1 瓶) に生理食塩液又は注射用水 25 mL を加えて溶解する。

4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

1) 加温保存

保存条件：30℃又は37℃〔実験室湿度（40～70%RH）・遮光，12ヵ月間〕

試験結果：30℃保存では，pHが6ヵ月経過後からわずかに低下し，12ヵ月経過後で約0.2低下したが，他の試験項目には変化を認めなかった。

37℃保存では，3ヵ月経過後から性状の変化のほかに分解物を認めた。

2) 加温・加湿保存

保存条件：37℃・70%RH（遮光，12ヵ月間）

試験結果：3ヵ月経過後から性状変化のほかに分解物を認めた。

3) 光に対する安定性

① 室内散光

保存条件：室温（20～30℃）・40～70%RH・室内散光（約1000 lx，夜間消灯），39ヵ月間

試験結果：何ら変化なく光に対して安定であった。

② 白色光

保存条件：25℃・50%RH・白色光（50000 lx），30時間照射

試験結果：何ら変化なく光に対して安定であった。

(2) 長期保存試験

保存条件：室温（20～30℃），40～70%RH・室内散光，39ヵ月間

試験結果：室温39ヵ月経過後も各試験項目について，いずれも変化を認めず，安定であった。

表Ⅳ-2 製剤の安定性（粉末状態）

試験項目	保存期間					
	試験開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	39ヵ月	
性状	白色の塊， においなし	同左	同左	同左	同左	
pH	5.19	5.19	5.21	5.18	5.22	
浸透圧比（生理食塩液）	0.54	0.53	0.55	0.60	0.60	
無菌試験	無菌	無菌	無菌	無菌	無菌	
発熱性物質試験	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
溶状及び不溶性異物試験*1	—	—	—	—	—	
含量*2 （%）	比色法	100.4	99.5	100.1	99.6	99.4
	ガスクロマト グラフィー	99.9	102.3	98.8	101.4	100.0
分解物の数 （薄層クロマトグラフィー）	0	0	0	0	0	

*1：—；無色澄明で明らかに認められる不溶性異物なし

*2：表示含量に対する含量（%）

湊 均ほか：塩野義製薬製造部内報告（1982）

6. 溶解後の安定性

注射用イホマイド 1 g を注射用水（大塚）25 mL に溶解したときのデータを表Ⅳ-3 に示す。溶解後はなるべく速やかに使用し、保存する必要がある場合には、冷所保存では 24 時間以内、室温保存では 6 時間以内に使用すること。

表Ⅳ-3 溶解後の安定性

(3 ロットの平均)

試験項目	温度	保存期間									
		試験開始時	2 時間	4 時間	6 時間	1 日	2 日	3 日	5 日	10 日	
性状*1	5℃	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	室温	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	37℃	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
pH	5℃	5.17	5.17	5.19	5.18	5.15	5.12	5.02	5.03	5.05	
	室温	5.17	5.16	5.15	5.16	5.04	5.08	5.00	4.99	4.99	
	37℃	5.17	5.13	5.09	5.05	4.95	4.99	4.93	4.94	4.92	
含量*2 (%)	比色法	5℃	101.0	99.9	100.2	100.3	99.9	100.2	99.6	99.8	98.9
		室温	101.0	99.4	100.2	100.0	100.6	99.1	98.5	97.9	95.9
		37℃	101.0	100.1	99.3	99.9	99.8	98.5	96.5	93.8	87.5
	ガスクロマト グラフィー	5℃	101.9	99.3	99.7	99.3	99.4	99.4	100.7	99.4	100.1
		室温	101.9	99.2	100.1	99.6	100.4	99.4	100.8	99.9	98.8
		37℃	101.9	100.3	100.1	99.5	99.6	98.5	98.7	95.7	90.2
分解物の数 (薄層クロマトグラフィー)	5℃	0	0	0	0	0	3	3	4	4	
	室温	0	0	0	0	3	5	6	6	6	
	37℃	0	0	0	1	6	6	6	6	6	

*1：—；無色澄明な液体，においなし

*2：表示含量に対する含量（%）

湊 均ほか：塩野義製薬製造部内報告（1982）

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

注射用イホマイド 1 g を注射用水（大塚）25 mL に溶解し、他の注射剤をその製品の添付文書記載どおりに溶解し、両剤の配合変化（外観，pH）を検討した。一部の薬剤を除いて、6 時間まで外観及び pH に変化を認めなかった。

表Ⅳ-4 他剤との配合変化

分類	商品名	会社名	混合量 ^注	pH	外観			pH		
					混合時	1 時間	6 時間	混合時	1 時間	6 時間
抗悪性腫瘍剤*1	エクザール注射用10mg	日本化薬	10 mg/10 mL	4.88	無色澄明	変化なし	変化なし	4.82	4.83	4.90
	オンコピン注射用1mg	日本化薬	1 mg/10 mL	4.89	無色澄明	変化なし	変化なし	4.85	4.84	4.96
	5-FU注250協和	協和キリン	250 mg/5 mL	8.35	無色澄明	変化なし	変化なし	8.37	8.39	8.32
	注射用フトラフル400	大鵬	400 mg/10 mL	9.90	無色澄明	変化なし	変化なし	10.10	10.05	10.01
	ブレオ注射用15mg	日本化薬	15 mg/5 mL	5.40	無色澄明	変化なし	変化なし	5.11	5.03	5.03
	マイトマイシン注用 2mg*2	協和キリン	2 mg/5 mL	6.10	淡紫色 澄明	変化なし	変化なし	5.18	5.21	5.29
	キロサイド注20mg	日本新薬	20 mg/1 mL	8.70	無色澄明	変化なし	変化なし	6.00	5.99	5.83
抗生物質	シオマリン静注用1g	塩野義	1 g/4 mL	5.68	淡黄色 澄明	変化なし	変化なし	5.63	6.22	6.09
	トブラシン注60mg	東和薬品—ジェイ ドルフ	60 mg/1.5 mL	5.93	無色澄明	変化なし	変化なし	5.75	5.51	5.15
	注射用ピクシリンS500	Meiji Seika フェ アルマ	500 mg/2 mL	9.24	僅微黄色 澄明	変化なし	変化なし	8.79	8.65	8.46
副腎皮質 ホルモン剤	リンデロン注4mg(0.4%)	塩野義	4 mg/1 mL	7.68	無色澄明	変化なし	変化なし	7.81	7.71	7.67
	水溶性プレドニン20mg	塩野義	20 mg/2 mL	6.89	無色澄明	変化なし	変化なし	7.11	7.11	7.08
	デカドロン注射液1.65mg	MSD	2 mg/0.5 mL	7.78	無色澄明	変化なし	変化なし	7.49	7.39	7.16

分類	商品名	会社名	混合量 ^注	pH	外観			pH		
					混合時	1時間	6時間	混合時	1時間	6時間
糖類剤	クリニット注10%	アイロム製薬	20 mL	6.45	無色澄明	変化なし	変化なし	5.38	5.27	5.32
グルタミン酸製剤	タチオン注射用100mg	アステラス	100 mg/2 mL	5.98	無色澄明	変化なし	変化なし	5.84	5.82	5.75
混合ビタミン	シーパラ注	高田	2 mL	4.95	黄色澄明	変化なし	変化なし	4.98	5.00	5.03
アデニン製剤	ロイコン注射液20mg ^{※3}	大原薬工	20 mg/2 mL	6.75	無色澄明	変化なし	変化なし	6.35	6.34	6.33
電解質液	ソリタ-T3号輸液	味の素製薬	500 mL	5.12	無色澄明	変化なし	変化なし	5.13	5.13	5.12
メトクロプラミド	プリンペラン注射液10mg	アステラス	10 mg/2 mL	3.62	無色澄明	変化なし	変化なし	4.45	4.48	4.90
炭酸水素ナトリウム	炭酸水素Na静注7%PL「フソー」 ^{※4}	扶桑=光	7%50 mL	8.00	無色澄明	変化なし	変化なし	8.29	8.42	8.38
利尿剤	ラシックス注20mg	サノフィ・アベンティス-日医工	20 mg/2 mL	9.11	無色澄明	変化なし	変化なし	8.75	8.56	7.04
血圧降下剤	アプレゾリン注射用20mg	ノバルティスファーマ	20 mg/2 mL	3.29	無色澄明	変化なし	変化なし	5.05	4.89	5.00
アスコルビン酸	ビタミンC注「フソー」-500mg	扶桑=アルフレックスファーマ	500 mg/2 mL	6.81	無色澄明	変化なし	変化なし	6.70	6.83	6.83

注：注射用イホマイド 1g は 1 瓶を注射用水（大塚） 25 mL に溶解し、ほかの注射剤については添付文書の記載どおりに溶解させ、混合した。

湊 均ほか：塩野義製薬製造部内報告（1982）

※1：併用注意

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目（一部抜粋）

7. 相互作用

(2) 併用注意とその理由		
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。

※2：マイトマイシン注用 2 mg の添付文書には「pH の低い溶解液を使用する場合には力価の低下を来すおそれがあるので、溶解後速やかに使用することが望ましい。また、pH の低い注射剤との配合は避けることが望ましい。」と記載されている。

※3：ロイコン注射液 20 mg の添付文書には「本剤は他剤と混合して注射しないこと。やむを得ず他剤と混合して注射する場合には、配合後外観変化のないことを確認して行うこと。」と記載されている。

※4：炭酸水素 Na 静注 7%PL「フソー」の添付文書には「本剤はアルカリ性であり、他の注射剤と混合する場合は、配合変化を起こしやすいので注意すること。」と記載されている。

販売名(会社名)及び配合に関する記載は、2012年3月時点での各社添付文書を参考とした。

各社最新の添付文書をご確認下さい。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 塩化物の定性反応
- (2) リン酸塩の定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法により定量する。

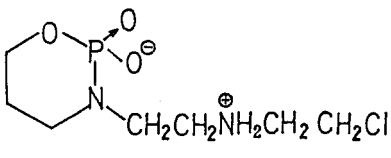
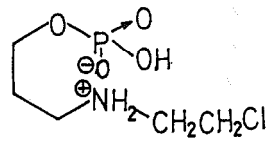
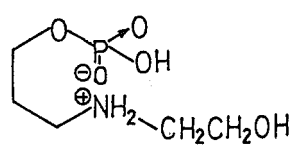
11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に関連のある不純物あるいは分解物は下表に示すとおりである。

表IV-5 不純物及び分解物

	化合物名	構造式	生成原因
不 純 物	不純物 1 β -クロルエチルアミン	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	合成過程から混入する と考えたが、原末5ロ ットからは検出されな かった。 (0.13%以下)
	分解物 1 β -クロルエチルアミン	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	加水分解物：水溶液を 60°, 2時間加温又は 原末を加温あるいは加 湿条件で保存したとき 生成する初期分解物。
分 解 物	分解物 2 3-[2-(クロルエチルアミノ)エチル] -2-ヒドロキシテトラヒドロ-2H- 1, 3, 2-オキサザホスホリン-2- オキシド		加水分解物：水溶液を 60°, 2時間加温又は 原末を加温あるいは加 湿条件で保存したとき 生成する。
	分解物 3 リン酸 3-(2-クロルエチルアミノ) プロピルエステル		加水分解物：水溶液を 60°, 2時間加温又は 原末を加温あるいは加 湿条件で保存したとき 生成する初期分解物。
	分解物 4 リン酸 3-(2-ヒドロキシエチル アミノ)プロピルエステル		加水分解物：水溶液を 60°, 2時間加温又は 原末を加温あるいは加 湿条件で保存したとき 生成する。
	分解物 5 エタノールプロパノールアミン	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$	加水分解物：水溶液を 100°, 8日間還流又 は原末を加温あるいは 加湿条件で保存したと き生成する。
	分解物 6 エタノールアミン	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	加水分解物：水溶液を 100°, 8日間還流又 は原末を加温あるいは 加湿条件で保存したと き生成する。

湊 均ほか：塩野義製薬製造部部内報告 (1982)

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解

肺小細胞癌，前立腺癌，子宮頸癌，骨肉腫，再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍），悪性リンパ腫

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

悪性骨・軟部腫瘍，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）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤を再発又は難治性の胚細胞腫瘍に投与する場合には，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。〔本剤単独投与での有効性は確立していない。精巣腫瘍に対し本剤を単独投与した場合，奏効率が低く効果持続期間が短いとの報告がある。¹⁾〕

（_____印：2012年3月改訂）

2. 用法及び用量

1. 肺小細胞癌，前立腺癌，子宮頸癌，骨肉腫の場合

通常，成人にはイホスファミドとして1日1.5～3g（30～60mg/kg）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし，末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍の場合

確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い，通常，成人にはイホスファミドとして1日1.2g/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし，末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお，患者の状態により適宜減量する。

3. 悪性リンパ腫の場合

(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，イホスファミドとして1日0.8～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注する。これを1コースとし，末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお，年齢，併用薬，患者の状態により適宜減量する。

(2) 総投与量はイホスファミドとして1コース10g/m²以下，小児では全治療コース80g/m²以下とする。

4. 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及び本剤単独投与の場合

(1) ドキシソルビシン塩酸塩との併用において，成人には，通常1コースは，イホスファミドとして1日1.5～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

総投与量は，イホスファミドとして1コース10g/m²以下とする。

なお，年齢，患者の状態により適宜減量する。

(2) 本剤の単独投与において、成人には、1 コースは、イホスファミドとして総投与量 14 g/m² までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。

5. 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

(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日 1.5 ~ 3 g/m²（体表面積）を3 ~ 5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3 ~ 4週間ごとに反復投与する。

なお、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。

(2) 総投与量はイホスファミドとして1コース 10 g/m²以下、全治療コース 80 g/m²以下とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の投与時には十分な尿量を確保し、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のために下記の処置を行うこと。
 - (1) 成人の場合
 - 1) 本剤投与時の1時間前から、できるだけ頻回に、かつ大量の経口水分摂取を行い、投与終了の翌日まで1日尿量 3000 mL以上を確保すること。
 - 2) 本剤投与第1日目は、投与終了直後から 2000 ~ 3000 mLの適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
 - 3) 本剤投与中、経口水分摂取困難な場合は、第2日目以降、投与終了の翌日まで、上記2)に準じて輸液を投与すること。
 - 4) 本剤投与中は必要に応じて輸液 1000 mLあたり 40 mLの7%炭酸水素ナトリウム注射液を混和し、尿のアルカリ化を図ること。また必要に応じてD-マンニトール等の利尿剤を投与すること。
 - (2) 小児の場合
本剤投与時には、1日 2000 ~ 3000 mL/m²（体表面積）の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。また、(1) 4) に準じ尿のアルカリ化を図り、利尿剤を投与すること。
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対して確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〔VeIP療法（ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法）〕においては、原則として3週間を1クールとし、各クールの1 ~ 5日に本剤を投与する。なお、併用薬剤の添付文書も参照すること。
3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤単独投与での用法・用量については、文献²⁾⁷⁾を参照すること。
4. 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。
5. 注射液の調製法：イホスファミド 1 g（1瓶）に生理食塩液又は注射用水 25 mLを加えて溶解する。

（.....印：2012年3月改訂）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 肺小細胞癌，前立腺癌，子宮頸癌，骨肉腫

承認時における一般臨床試験（本剤の単独連日分割投与例）での「固形がん化学療法直接効果判定基準」による奏効率は，肺小細胞癌 42.4%，前立腺癌 24.1%，子宮頸癌 22.2%，骨肉腫 9.5%であった⁸⁾。

表V-1 疾患別奏効率

疾患名	臨床例数	奏効例数/有効性評価対象例数	奏効率 (%)
肺小細胞癌	35	14/33	42.4
前立腺癌	40	7/29	24.1
子宮頸癌	38	8/36	22.2
骨肉腫	22	2/21	9.5

奏効率：(奏効例数/有効性評価対象例数) × 100

塩野義製薬集計；上岡 博ほか：癌と化学療法，1979, **6** (5), 1167 ほか

2) 胚細胞腫瘍（海外データ）

再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては，VeIP（ビンブラスチン硫酸塩・イホスファミド・シスプラチン）療法で 30% [奏効例数（30 例）/有効性評価対象例数（100 例）]⁹⁾，38% [奏効例数（11 例）/有効性評価対象例数（29 例）]¹⁰⁾ の奏効率であったとの報告がある。

Loehrer, P. J. et al. : J. Clin. Oncol., 1998, **16** (7), 2500
Farhat, F, et al. : Cancer., 1996, **77** (6), 1193

3) 悪性リンパ腫^{注1}

4) 悪性骨・軟部腫瘍^{注2}

① 本剤とドキソルビシン塩酸塩との併用療法¹¹⁻¹⁶⁾

② 本剤単独療法²⁻⁷⁾

5) 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍¹⁶⁻¹⁸⁾，横紋筋肉腫¹⁹⁻²⁰⁾，神経芽腫²¹⁻²²⁾，網膜芽腫²³⁾，肝芽腫²⁴⁻²⁵⁾，腎芽腫²⁶⁻²⁷⁾ 等)^{注2}

注1：本療法の安全性及び有効性の根拠情報については，「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：イホスファミド（悪性リンパ腫）」（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-20111028b.pdf>）を参照すること。

注2：本療法の安全性及び有効性の根拠情報については，「抗がん剤報告書：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」，「抗がん剤報告書：イホスファミド（小児）」及び厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5.html>）を参照すること。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

初期臨床試験の概要（単独投与例）

1970年11月～1971年12月までの国内6施設における各種悪性腫瘍患者56例の本剤単独投与による検討結果について下記に示す。

- 1) 末期胃癌* 8例，肺癌^注 2例，悪性リンパ腫 2例，胆嚢癌 1例の計13例に，本剤単独で1～3日目は100 mg/日**，4～6日目は200 mg/日**，7日目以降は300 mg/日**の少量連日投与を行った（総投与量0.7～23.4 g）。その結果，2例に白血球減少傾向を認めたが，投与中止を要するほどの重篤な副作用を認めなかった²⁸⁾。

涌井 昭ほか：社内資料（各種悪性腫瘍患者に対する初期臨床試験；少量連日投与法及び大量間歇投与法の検討，1971）

- 2) 末期胃癌* 1例，肺癌^注 2例，子宮癌* 1例の計4例に，本剤を単独で500～1500 mg/日，週1～2回の間歇静注**を行った（総投与量4.5～5.5 g）。副作用は悪心・嘔吐1例であり，重篤な副作用を認めなかった²⁹⁾。

武正勇造ほか：社内資料〔各種悪性腫瘍患者に対する初期臨床試験；間歇静注（500～1500 mg/日，週1～2回）の検討，1971〕

- 3) そけい部未分化癌* 1例に，本剤を単独で1日500 mg 週2回**と2000 mg 1回静注**の総量4.5 gの投与を行ったが，頻尿及び強度の残尿感が発現し，腫瘍も増大したため投与を中止した³⁰⁾。

坂井保信：社内資料（初期臨床報告；中止例，1971）

- 4) 末期胃癌* 14例，肺癌^注 4例，転移性肺癌^注 2例，胆嚢癌* 2例，転移性肝癌 1例*の計23例に，本剤を単独で100～300 mg/日の連日静注（100～200 mg/日の隔日静注例を含む）**，あるいは500～1000 mg/日の週1～2回間歇静注**のいずれか又は一部を症例により組み合わせて投与した（総投与量0.8～12 g）。副作用は，白血球減少，脱毛，発熱，膀胱炎，血小板減少の各1例であった。白血球減少，脱毛，発熱の各1例はいずれも継続投与を中止した³¹⁾。

大橋泰彦ほか：社内資料（各種悪性腫瘍患者に対する初期臨床試験，1971）

- 5) 胃癌* 5例，乳癌* 4例，肺小細胞癌 2例，肺扁平上皮癌 1例*，肺腺癌 1例*，悪性リンパ腫 1例の計14例に，本剤を単独で100～200 mg/日の連日静注**又は500～1000 mg/日の週1～2回の間歇静注**を行った（総投与量0.7～22 g）。副作用は，悪心・嘔吐7例，膀胱障害（肉眼的血尿等），白血球減少，血小板減少各3例，腹痛，下痢，口渇，血管痛，全身倦怠の各1例であった³²⁾。

松田 実ほか：社内資料〔投与方法の検討（予報），1971〕

- 6) 末期胃癌* 1例，卵巣癌^{*} 1例の2例に，本剤を単独で初回1 gから開始し，最高3 gまで週1回の間歇静注**を行った（総投与量11～11.5 g）。その結果，副作用としては悪心・嘔吐，膀胱炎症状等が2例共に認められたがいずれも一過性であり，投与期間内に消失した³³⁾。

太田和雄ほか：社内資料（各種悪性腫瘍患者に対する使用経験，1977）

以上から，大量投与の際には出血性膀胱炎の発現を防止するための大量水分補給等の支持療法に十分留意する必要があるが，1回3 g (60 mg/kg) までの間歇投与**が可能であることが示唆された。

*：承認外効能・効果（14頁「1. 効能又は効果」の項参照）

**：承認外用法・用量（14～15頁「2. 用法及び用量」の項参照）

注：肺癌組織型について詳細は不明

※：初回申請承認時における承認外効能・効果であるが，組織型・病期分類等の詳細は不明。（14頁「1. 効能又は効果」の項参照）

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 用法別臨床効果（単独投与例）※

- ① 承認申請時における有効性評価対象 765 例^{注1)}のうち、併用投与例を除いた本剤の単独投与による固形癌のみの症例は 435 例^{注2)}であった。本剤が静注されたのは 432 例であり、この 432 例中、点滴静注は 317 例（73.4%）、静注は 115 例（26.6%）に実施され、両者の臨床効果に著明な差を認めなかったため、注射方法は両者を設定した。
- ② また、投与方式別の内訳は、「連日分割法（2 日間以上連日投与）、以下連日分割法と略」は 288 例、「間歇法・その他」投与は 147 例であった。この投与方式別に、「固形がん化学療法直接効果判定基準」によるそれぞれの奏効率（奏効例数/評価可能例数）を対比させると 19.0%（47 例/247 例）：14.4%（13 例/90 例）となり、「連日分割法」がすぐれていた。
- ③ なお、遠隔成績として転帰の判明している症例は 707 例で、そのうち 417 例が本剤単独投与例であった。この 417 例の投与方式別の症例数は、「連日分割法」は 287 例、「間歇法・その他」投与は 130 例であった。Kaplan-Meier 法により集計されたそれぞれの 50% 生存月数を対比させると、7.0 ヶ月：3.0 ヶ月となり、「連日分割法」がすぐれていた。

上記より「連日分割法」は、「間歇法・その他」に比し、よりすぐれた抗腫瘍効果及び延命効果を期待し得るものと判断された。

注 1)：承認申請時の投与対象疾患の内訳

「消化器癌*」、 「肺小細胞癌」、 「その他肺癌*」、 「乳癌*」、 「腎癌*」、
「膀胱癌*」、 「前立腺癌」、 「睾丸腫瘍**」、 「子宮頸癌」、 「その他子宮癌*」、
「卵巣癌**」、 「骨肉腫」、 「その他肉腫*」、 「その他固形癌*」、 「多発性骨髄腫*」、
「悪性リンパ腫」、 「急性骨髄性白血病*」

注 2)：固形癌のみの症例

上述の注 1) の症例より、「多発性骨髄腫*」、 「悪性リンパ腫」、 「急性骨髄性白血病*」を除く。

*：承認外効能・効果（14 頁「1. 効能又は効果」の項参照）

**：初回申請承認時における承認外効能・効果であるが、組織型・病期分類等の詳細は不明。（14 頁「1. 効能又は効果」の項参照）

※：用法設定を目的とした探索的試験のため、この項での投与方式（「連日分割法」、 「間歇法・その他」）に一部承認外の用量を含む。また、「間歇法・その他」は承認外の投与方法である。（14 ～ 15 頁「2. 用法及び用量」の項参照）

2) 用量別臨床効果（単独投与例）

承認申請時における有効性評価対象 765 例^{注1)}中、「連日分割法[※]」にて単独投与された固形癌のみの 288 例^{注2)}のうちコース毎の詳細な経過を評価し得た 243 例における臨床効果について下記に示す。

注 1)：承認申請時の投与対象疾患の内訳

「消化器癌*」、「肺小細胞癌」、「その他肺癌*」、「乳癌*」、「腎癌*」、
 「膀胱癌*」、「前立腺癌」、「睾丸腫瘍**」、「子宮頸癌」、「その他子宮癌*」、
 「卵巣癌**」、「骨肉腫」、「その他肉腫*」、「その他固形癌*」、「多発性骨髄腫*」、
 「悪性リンパ腫」、「急性骨髄性白血病*」

注 2)：固形癌のみの症例

上述の注 1) の症例より、「多発性骨髄腫*」、「悪性リンパ腫」、「急性骨髄性白血病*」を除く。

*：承認外効能・効果（14 頁「1. 効能又は効果」の項参照）

**：初回申請承認時における承認外効能・効果であるが、組織型・病期分類等の詳細は不明。（14 頁「1. 効能又は効果」の項参照）

① 投与パターン（1 日投与量×投与日数）別臨床例数分布及び平均 1 日投与量別臨床効果

「連日分割法[※]」にて単独投与された固形癌 243 例の第 1 コースでは、210 例（86.4%）が「平均 1 日投与量 1.5 ～ 3 g, 投与日数 3 ～ 5 日間」の範囲（表 V-2 の太枠内）に含まれる投与パターンにより投与されていた。また、平均 1 日投与量別の臨床効果では、1.5 g 未満群において奏効例はなく、1 日投与量としては 1.5 g 以上が必要と考えられた。

表 V-2 連日分割投与症例における投与パターン別臨床例数分布及び平均 1 日投与量別臨床効果（単独投与例）

		投与パターン別臨床例数（下段：%）						平均 1 日投与量別臨床効果	
		コース投与日数						固形がん直接効果	
		2	3	4	5	6 ≤ [#]	合計	奏効例数/有効性 評価対象例数	奏効率 (%)
平均 1 日 投 与 量 (g)	≤ 1.0 [#]		1 (0.4)		5 (2.1)		6 (2.5)	0/4	—
	< 1.5 [#]				5 (2.1)	1 (0.4)	6 (2.5)	0/4	—
	1.5	1 (0.4)	1 (0.4)		12 (4.9)	1 (0.4)	15 (6.2)	2/11	18.2
	< 2.0		2 (0.8)		12 (4.9)	1 (0.4)	15 (6.2)	2/12	16.7
	2.0	3 (1.2)	14 (5.8)	4 (1.6)	106 (43.6)	2 (0.8)	129 (53.1)	23/111	20.7
	< 2.5		4 (1.6)		5 (2.1)		9 (3.7)	2/8	—
	2.5	1 (0.4)	3 (1.2)		1 (0.4)		5 (2.1)	0/4	—
	< 3.0	1 (0.4)			2 (0.8)		3 (1.2)	1/2	—
	3.0	3 (1.2)	18 (7.4)	4 (1.6)	22 (9.1)		47 (19.3)	5/38	13.2
	3.0 < [#]		5 (2.1)		2 (0.8)	1 (0.4)	8 (3.3)	2/7	—
合計	9 (3.7)	48 (19.8)	8 (3.3)	172 (70.8)	6 (2.5)	243 (100)	37/201	18.4	

奏効率：（奏効例数/有効性評価対象例数）× 100

#：承認外の用法・用量（14 ～ 15 頁「2. 用法及び用量」の項参照）

※：用法・用量設定を目的とした探索的試験のため、投与方式（「連日分割法」）に一部承認外の用量を含む。（14 ～ 15 頁「2. 用法及び用量」の項参照）

② 投与パターン（1日投与量×投与日数）別臨床効果

第1コースについて、「平均1日投与量1.5～3g、投与日数3～5日間」の範囲に含まれる投与パターンで投与された症例の、「固形がん化学療法直接効果判定基準」による奏効率は18.6%であった。このうち5種類の代表的投与パターン（1.5g×5日、2.0g×3日、2.0g×5日、3.0g×3日、3.0g×5日）で投与された症例の「固形がん化学療法直接効果判定基準」による奏効率は10.5%～22.0%であった。

表V-3 連日分割投与症例における投与パターン別臨床効果（単独投与例）

投与パターン (1日投与量×投与日数)	臨床 例数	固形がん直接効果	
		奏効例数/有効性 評価対象例数	奏効率 (%)
(1.5～3.0)g×(3～5)日	210	33/177	18.6
その他の投与パターン	33	4/24	16.7
合計	243	37/201	18.4
(1.5～3.0)g ×(3～5)日 の枠内*の代表的 な投与パターン	1.5g×5日	2/10	20.0
	2.0g×3日	2/12	16.7
	2.0g×5日	20/91	22.0
	3.0g×3日	2/12	16.7
	3.0g×5日	2/19	10.5
	計	28/144	19.4

奏効率：(奏効例数/有効性評価対象例数)×100

*：19頁「表V-2 連日分割投与症例における投与パターン別臨床例数分布及び平均1日投与量別臨床効果（単独投与例）」参照

③ 投与パターン別副作用発現状況

「連日分割法[※]」にて単独投与された固形癌243例における合計557コース中、副作用は493コース(88.5%)において、コース投与開始から平均2.7日目に認められた。主な副作用は悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器系が442コース(79.3%)、全身倦怠、発熱等のその他が312コース(56.0%)、肉眼的血尿、顕微鏡的血尿、排尿障害等の泌尿器系が236コース(42.3%)、頭痛を主とする精神神経系が36コース(6.4%)で、平均して2～4日目に認められた。

この合計557コース中、「平均1日投与量1.5～3g、投与日数3～5日間」の範囲に含まれる投与パターンにより投与された497コース(89.2%)における副作用発現率88.1%(438コース/497コース)は全コースにおける発現率88.5%(493コース/557コース)と大差を認めなかった。

上記に基づき、「1日投与量1.5～3g×3～5日間」を通常のコース投与方法又は投与パターンと設定した。

※：用法・用量設定を目的とした探索的試験のため、投与方式（「連日分割法」）に一部承認外の用量を含む。（14～15頁「2. 用法及び用量」の項参照）

④ コース実施間隔

「連日分割法[※]」により単独投与された 557 コース中、後続コースを有した 309 コースについて、コース実施間隔（投与開始から次回コース投与開始までの日数）を集計したところ、平均 28.9 日（約 4 週間）であった。

表 V-4 連日分割投与症例における投与間隔（単独投与例）

	コース数	投与間隔				
		14 日 以内	21 日 以内	28 日 以内	29 日 以上	平均値 (日数)
1 → 2 コース	149	21	41	40	47	26.3
2 → 3 コース	91	8	22	27	34	28.1
3 → 4 コース	35	1	11	3	20	36.6
4 → 5 コース	34	1	9	6	18	34.1
計	309	31	83	76	119	28.9
累積コース数 (%)		31 (10.0)	114 (36.9)	190 (61.5)	309 (100)	

また、白血球減少を認めたコースについて投与開始から回復するまでの期間を集計したところ、平均 22.2 日（約 3 週間）であった。（41 頁「表 VIII-1 白血球減少の発現状況及び回復状況」の項参照）

以上より、コース実施間隔を 3 ～ 4 週間と設定した。

これらの一般臨床試験成績により、承認申請時における本剤の用法・用量は「1 日 1.5 ～ 3 g (30 ～ 60 mg/kg^注) を 3 ～ 5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを 1 コースとし、末梢白血球の回復を待って 3 ～ 4 週間ごとに反復投与する。」と設定した。（14 ～ 15 頁「2. 用法及び用量」の項参照）

注：1 日用量について、対象症例の平均体重約 50 kg で除した mg/kg 量を併記した。

※：用法・用量設定を目的とした探索的試験のため、投与方式（「連日分割法」）に一部承認外の用量を含む。（14 ～ 15 頁「2. 用法及び用量」の項参照）

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査

① 収集症例：1985年4月16日から1991年4月15日の6年間で、全国146施設から661例を収集した。

② 疾患別奏効率

承認申請時と同様に「固形がん化学療法直接効果判定基準」により行われ、PR（有効）以上を奏効例として集計した。

ア. 肺小細胞癌

有効性評価対象例33例中、CR（著効）5例、PR（有効）8例であり、奏効率は39.4%（13例/33例）であった。

イ. 前立腺癌

有効性評価対象例74例中、PR（有効）16例であり、奏効率は21.6%（16例/74例）であった。

ウ. 子宮頸癌

有効性評価対象例24例中、CR（著効）1例、PR（有効）10例であり、奏効率は45.8%（11例/24例）であった。

エ. 骨肉腫

有効性評価対象例27例中、CR（著効）1例、PR（有効）3例であり、奏効率は14.8%（4例/27例）であった。

③ 安全性

ア. 主な副作用

45～47頁「表Ⅷ-3 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況」参照

イ. 患者背景別副作用発現状況

48頁「表Ⅷ-4 要因背景別副作用発現状況」参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ナイトロジェンマスタード及びアルキル化剤（抗悪性腫瘍剤）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) 作用部位：腫瘍細胞
- 2) 作用機序：イホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている³⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 腹水型腫瘍

① 延命効果（マウス，ラット）

腹水型腫瘍のうち、マウス L1210 白血病，ラット吉田肉腫に対してすぐれた延命効果を示した³⁵⁾。

表VI-1 腹水型腫瘍に対する延命効果

移植経路-投与経路 (投与日)	腫瘍	イホスファミド		シクロホスファミド		カルボコン	
		ILSmax/ILS ₃₀ (mg/kg)	治療 係数 ^注	ILSmax/ILS ₃₀ (mg/kg)	治療 係数 ^注	ILSmax/ILS ₃₀ (mg/kg)	治療 係数 ^注
腹腔内-腹腔内 (移植翌日) n = 1 群 5 ~ 10 匹	マウス白血病 L1210	150/30	5.0	200/30	6.7	2/0.3	6.7
	マウス白血病 P388	400/30	13.3	200/15	13.3	2/0.15	13.3
	マウスメラノーマ B16	500/100	5.0	300/50	6.0	2/0.3	6.7
	ラット吉田肉腫	80/12	6.7	80/17	4.7	1/0.3	3.3
腹腔内-静脈内 (移植 4 日目) n = 1 群 5 ~ 10 匹	マウス白血病 L1210	500/50	10.0	200/30	6.7	2/1.5	1.3
	ラット吉田肉腫	50/13	3.8	100/52	1.9	—	—

注：同数の腫瘍細胞を動物の腹腔内に移植し、その後、検体（薬剤）投与後、すべての動物の 30 日間生死を観察し、下記によって延命率を求め、その最大延命時（ILSmax）と 30%延命時（ILS₃₀）の投与量の比 ILSmax/ILS₃₀ を治療係数とした。

$$\text{延命率 (ILS\%)} = (T - C) / C \times 100 (\%)$$

ILS (延命期間) : increased life span

T : 検体投与 (Treated) 群の平均生存日数

C : 対照 (Control) 群の平均生存日数

② スペクトラム (ラット)

ラット腹水肝癌に対して静脈内投与で広いスペクトラムを示した³⁶⁾。

表VI-2 腹水肝癌スペクトラム

	薬剤名	腹水肝癌						投与量 (mg/kg × 日数)
		13	130	272	44	66F	66	
腹腔内移植 (ip) 静脈内投与 (iv)	イホスファミド	+	±	±	±	+	±	10 × 10
	シクロホスファミド	+	±	±	-	-	-	10 × 10
	カルボコン	±	-	-	-	-	-	0.05 × 10
	ニムスチン塩酸塩	±	-	-	-	±	±	4 × 10
	クロモマイシンA ₃ [#]	-	-	-	-	-	-	0.02 × 10
	ブレオマイシン塩酸塩	-	-	-	-	-	±	7.5 × 10
	マイトマイシンC	+	-	-	-	-	-	0.25 × 10
	ネオカルチノスタチン [#]	±	-	-	-	-	±	0.5 × 10
	ダウノルビシン塩酸塩	-	-	-	-	-	-	1 × 10
	ドキソルビシン塩酸塩	-	-	-	-	-	-	1 × 10
	ビンクリスチン硫酸塩	-	-	-	-	-	-	0.1 × 10
	フルオロウラシル	-	-	-	-	-	-	5 × 10
	テガフル	-	-	-	-	-	-	50 × 10
	ピシバニール	±	-	-	-	-	-	100 × 10

	薬剤名	腹水肝癌						投与量 (mg/kg × 日数)
		13	130	272	44	66F	66	
静脈内移植 (iv) 静脈内投与 (iv)	イホスファミド	+	-	±	±	±	+	10 × 10
	シクロホスファミド	+	±	+	-	±	±	10 × 10
	カルボコン	-	-	-	+	-	-	0.05 × 10
	ニムスチン塩酸塩	±	+	±	+	-	±	4 × 10
	クロモマイシンA ₃ [#]	+	-	-	+	±	-	0.02 × 10
	ブレオマイシン塩酸塩	-	-	-	+	-	+	7.5 × 10
	マイトマイシンC	-	-	-	+	±	-	0.25 × 10
	ネオカルチノスタチン [#]	-	-	-	+	±	±	0.5 × 10
	ダウノルビシン塩酸塩	-	-	-	+	-	±	1 × 10
	ドキソルビシン塩酸塩	-	±	-	±	-	-	1 × 10
	ビンクリスチン硫酸塩	-	-	-	+	-	+	0.1 × 10
	フルオロウラシル	-	±	-	+	-	-	5 × 10
	テガフル	-	±	-	-	-	+	50 × 10
	ピシバニール	-	±	-	+	-	-	100 × 10

注) 効果判定 (延命効果)

+: (× 3), ±: (× 2), -: (no effect)

#: クロモマイシンA₃及びネオカルチノスタチンは国内では発売されていない。

2) 固形型腫瘍

固形型腫瘍においても、マウスメラノーマ B16 及びラット吉田肉腫に対してすぐれた腫瘍増殖抑制効果を示した³⁵⁾。

表VI-3 腫瘍増殖抑制効果

移植経路-投与経路 (投与日)	腫瘍	イホスファミド		シクロホスファミド		カルボコン	
		LD ₅₀ /ED ₅₀ ^注 (mg/kg)	治療 係数 [※]	LD ₅₀ /ED ₅₀ ^注 (mg/kg)	治療 係数 [※]	LD ₅₀ /ED ₅₀ ^注 (mg/kg)	治療 係数 [※]
皮下-腹腔内 (移植翌日) n = 1群 5 ~ 10匹	マウスメラノーマ B16	656/62	10.6	401/65	6.2	—	—
	マウス S180	656/65	10.1	401/14	28.6	3.8/0.8	4.8
	マウス NF 肉腫	656/41	16.0	401/15	26.7	—	—
	ラット吉田肉腫	320/16	20.0	199/24	8.3	—	—
皮下-静脈内 (移植 4 日目) n = 1群 5 ~ 10匹	ラット吉田肉腫	190/19	10.0	148/38	3.9	3.6/1.0	3.6

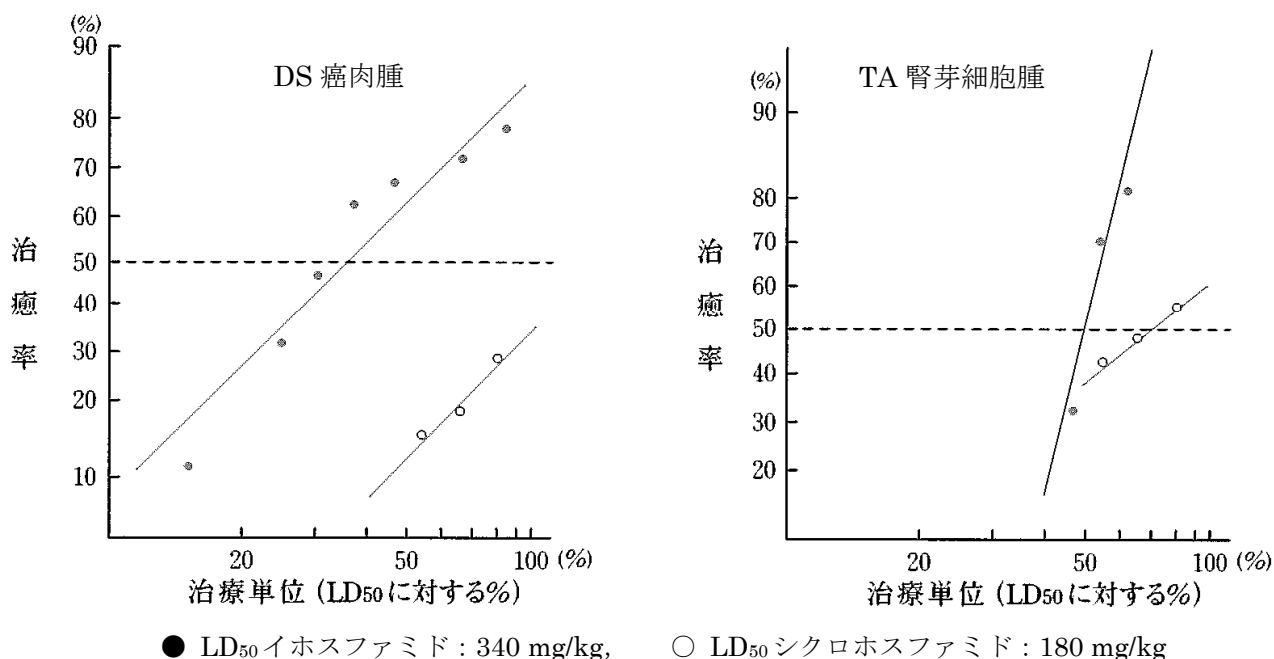
注：LD₅₀ (lethal dose 50% ; 50%致死量) ,

ED₅₀ (effective dose 50% ; 50%有効量) ; 皮下移植腫瘍の 50%増殖抑制投与量

※：LD₅₀ 値と ED₅₀ 値との比 LD₅₀/ED₅₀ を治療係数とした。

3) 化学療法剤耐性腫瘍に対する治癒効果

化学療法剤耐性のラット腫瘍 (DS 癌肉腫及び TA 腎芽細胞腫) に対して、イホスファミドはシクロホスファミドよりも著明にすぐれた抗腫瘍効果を示した³⁷⁾。しかし、マウスのシクロホスファミド獲得耐性腫瘍 [L1210 (100 mg/kg 耐性株)] に対しては、イホスファミド 400 mg/kg 投与群において対照群に比し 25%の生存日数の延長を認めたとすぎず、シクロホスファミドと不完全交差耐性を示すものと考えられた³⁸⁾。



図VI-1 イホスファミド及びシクロホスファミド静脈内単回投与時の DS 癌肉腫及び TA 腎芽細胞腫に対する治癒効果

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

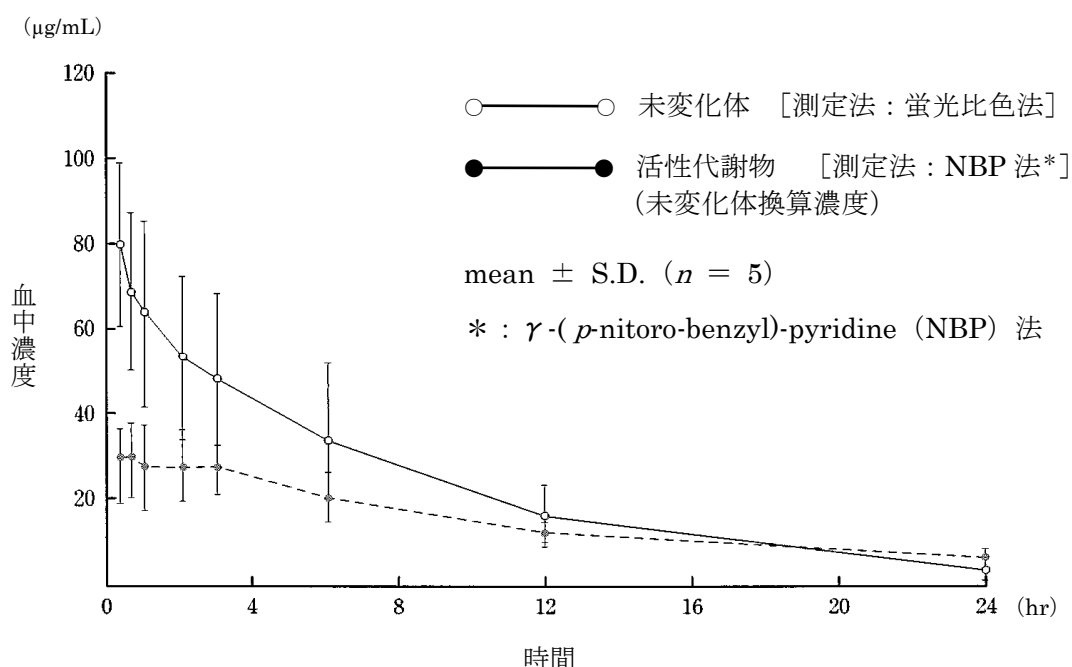
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 各種悪性腫瘍患者 5 例に注射用イホスファミド 40 mg/kg を静脈内注射した場合、血中活性代謝物濃度（未変化体換算濃度）は 15 分～ 3 時間に平均 26.4 ～ 28.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のほぼ一定の値に達し、それ以後は徐々に減少した。一方、血中未変化体濃度は 15 分後に平均 79.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、以後時間の経過に伴い漸減した。また、薬動学的検討において、血中の未変化体濃度は半減期 0.18 時間（約 11 分）及び 5.68 時間の 2 相性で消失した³⁹⁾。



図VII-1 静脈内注射後の血中濃度

- 2) 各種の悪性腫瘍患者 8 例に注射用イホスファミド 20 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物（4-ヒドロキシイホスファミド+アルドイホスファミド）の薬物動態パラメータを下表に示す⁴⁰⁾。（海外データ）

表VII-1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
20	8	0.39 \pm 0.31	1.51 \pm 0.89

(測定法：蛍光法) (mean \pm S.D.)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

38 ～ 39 頁「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

[参 考]

血清蛋白結合率 (*in vitro*, *in vivo*)

イホスファミドの蛋白結合率をラット (SD 系) 血漿について、¹⁴C-標識イホスファミドを用い、限外ろ過法により測定した結果、*in vitro*では 17 ～ 24%、*in vivo*では 18 ～ 28%で、濃度及び時間推移において著明な相違は認められず、*in vitro*、*in vivo*いずれにおいても結合は可逆的であった⁴¹⁾。

3. 吸収

該当しない

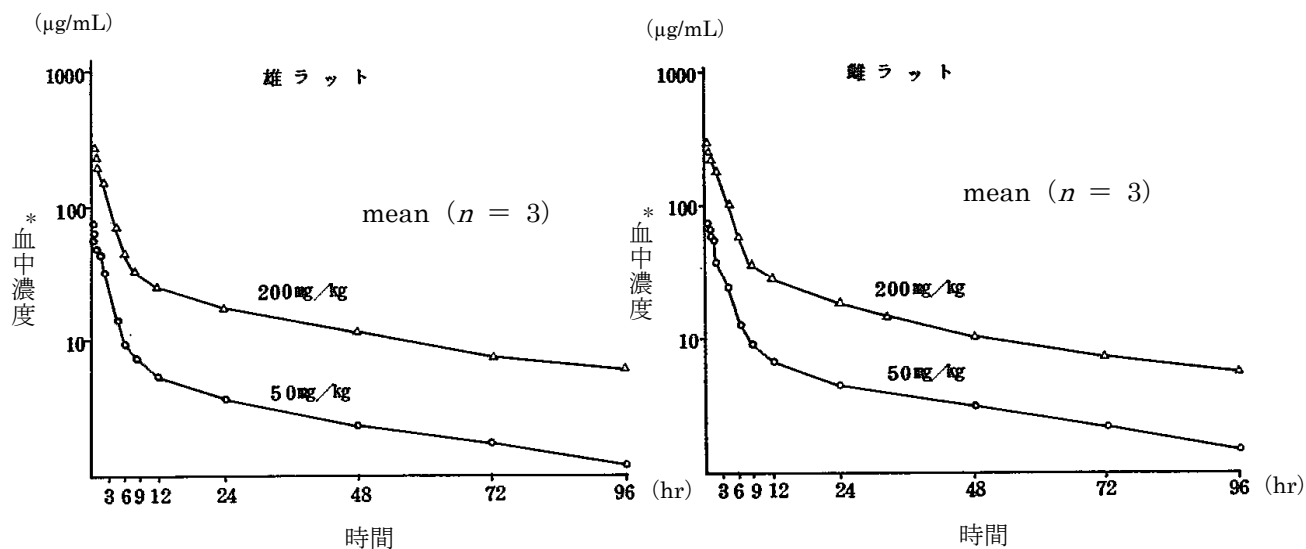
[参 考]

(1) ^{14}C -標識イホスファミドの血中濃度 (ラット)

雌雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イホスファミド 50 又は 200 mg/kg を 1 回静脈内投与したときの血中濃度は 2 相性で消失した⁴²⁾。

半減期 $T_{1/2}$ α 相 (第 I 相) : 1.4 ~ 2 時間

β 相 (第 II 相) : 44 ~ 50 時間



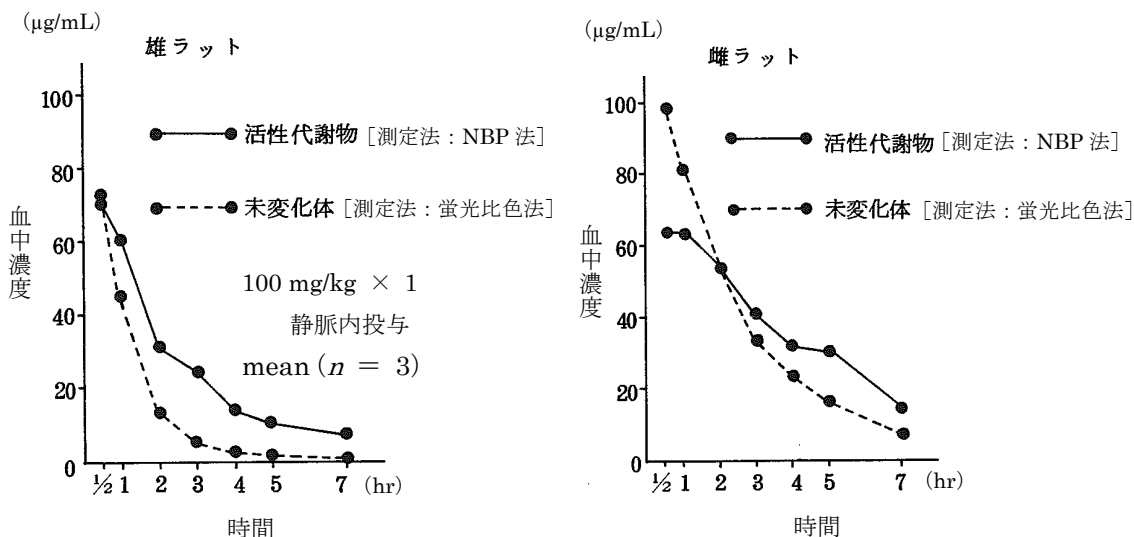
* : 未変化体換算濃度, 測定法 ; 液体シンチレーションカウンター法

図VII-2 雌雄ラットにおける血中濃度

なお, 反復投与した場合, 単回投与に比して, α 相 (第 I 相) の消失速度は大差を認めなかったが, β 相 (第 II 相) の消失速度はやや遅延する傾向が認められた⁴¹⁾。

(2) イホスファミドの活性代謝物と未変化体の血中濃度 (ラット)

雌雄ラット (Wistar 系) にイホスファミド 100 mg/kg 静脈内投与後の活性代謝物と未変化体の血中濃度は下図のとおりであり, 雄では, 投与後 30 分で未変化体と活性代謝物の濃度がほぼ等しくなり, 雌では 2 時間後に等しくなった。その後雌雄共, 時間の経過と共に活性代謝物の割合が増加したが, 雌では未変化体及び活性代謝物共にその消失は雄よりも遅い傾向を示した⁴³⁾。



図VII-3 雌雄ラットにおける活性代謝物と未変化体の血中濃度

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

[参 考]

30 頁「(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

[参 考]

妊娠 13 日目の雌ラット (Wistar 系) に¹⁴C-標識イホスファミド 50 mg/kg を静脈内投与し, 胎児移行性を検討した結果, 全身オートラジオグラムにおいて胎児移行性が認められ, 投与後 30 分の総放射活性濃度は胎盤と母体血液とでほぼ同等であったが, 胎児ではほぼ 1/2 程度で 12 時間値は 15 分値の 1/10 以下になった⁴²⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参 考]

分娩後 7 日の授乳中の雌ラット (Wistar 系) に¹⁴C-標識イホスファミド 50 mg/kg を静脈内投与した後, 8 時間までに乳汁を介して乳児ラットに移行した総放射能は乳児ラット 1 匹あたり, 母ラットへの投与量の 0.22% であった⁴²⁾。

(4) 髄液への移行性

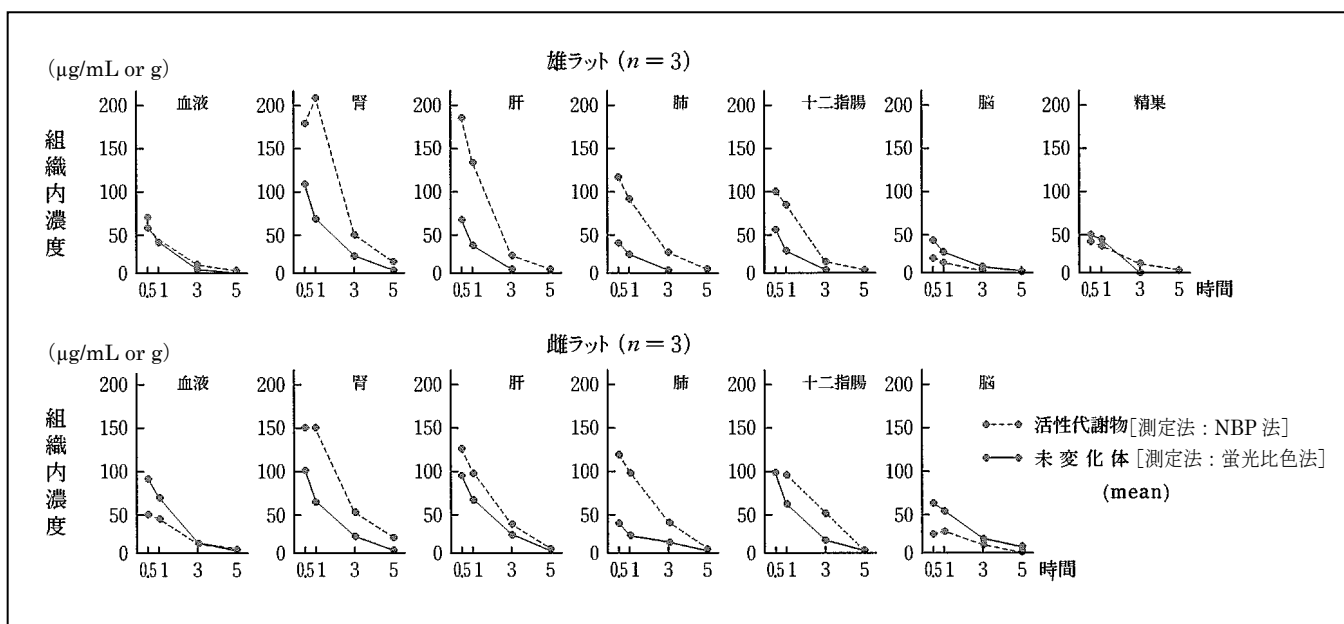
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

[参考]

雌雄ラット (Wistar 系) にイホスファミド 100 mg/kg を静脈内投与したときの各組織内の活性代謝物及び未変化体の濃度は下記のとおりであり、活性代謝物の濃度は雌雄共に脳を除く組織において未変化体濃度よりも高く、30分又は1時間後の腎、肝及び肺においては血液より高くなり、未変化体に遅れて消失した⁴³⁾。



図VII-4 雌雄ラットにおける活性代謝物と未変化体の組織内濃度 (n = 雌雄各3匹)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

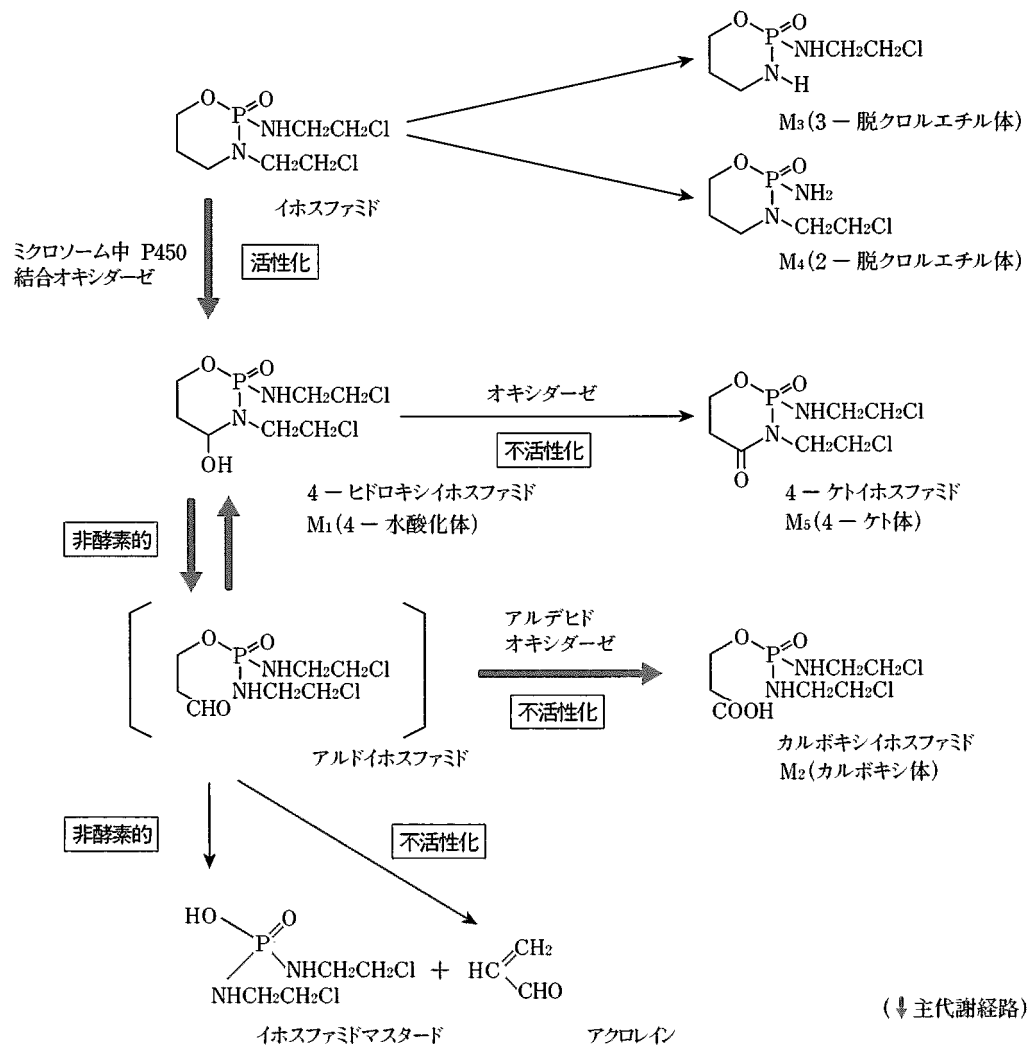
イホスファミドは主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、活性化された代謝物質が抗腫瘍効果を発揮する。(in vitro) 44-46)

2) 代謝経路

該当資料なし

[参考]

ウサギ（日本白色種，雄），ラット（Wistar 系，雄）を用いた検討で代謝物が認められた。また，イホスファミドの代謝経路は下記のとおり推定され，各種の代謝物の検討結果，推定代謝経路は妥当なものと考えられた 41,43,47)。



図Ⅶ-5 代謝経路

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

31 頁「5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

[参 考]

1) 主な代謝物 (ウサギ)

ウサギにおける主な代謝物は 4-ヒドロキシイホスファミド[†], アルドイホスファミド[†], イホスファミドマスタード[†], アクロレイン, 4-ケトイホスファミド, カルボキシイホスファミドであった⁴³⁾。(†: 活性代謝物)

2) 代謝物の抗腫瘍活性 (*in vitro*, *in vivo*)

イホスファミド及びその代謝物の抗腫瘍活性は下記のとおりであり, イホスファミドは主として肝細胞内で抗腫瘍活性の強い M₁ (4-ヒドロキシイホスファミド) に変換されて抗腫瘍効果を発揮すると結論される⁴³⁾。

表VII-2 抗腫瘍活性

		イホスファミド	イホスファミドの代謝物				
			M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
HeLa 細胞 (<i>in vitro</i>)	IC ₅₀ ^{注1} (µg/mL)	> 100	1.9	5 ~ 10*	> 100	> 100	20
吉田肉腫 (<i>in vivo</i>)	ED ₅₀ ^{注2} (mg/kg)	16	1.5 ~ 2.0		> 100	> 100	> 100

*: エールリッヒ癌細胞による

注 1: IC₅₀ (inhibitory concentration 50%; 50%発育抑制量); *in vitro* 50%増殖抑制濃度

注 2: ED₅₀ (effective dose 50%; 50%有効量); 皮下移植腫瘍の 50%増殖抑制投与量

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

26 頁「表VII-1 活性代謝物の薬物動態パラメータ」参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として腎から排泄される。

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

1) 未変化イホスファミドの尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 6%であった⁴⁰⁾。(海外データ)

2) 活性代謝物 (4-ヒドロキシイホスファミド+アルドイホスファミド) の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 0.3%であった⁴⁰⁾。(海外データ)

[参 考]

① 尿中排泄 (ラット)

雌雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イホスファミド 50 mg/kg 又は 200 mg/kg を単回静脈内投与したとき, 24 時間までに 50 mg/kg 投与群では総放射活性の 85 ~ 89%, 200 mg/kg 投与群では総放射活性の 81 ~ 90%が尿中に排泄され, 両投与群間に排泄率の相違は認められなかった⁴²⁾。また, 反復投与によっても尿中排泄率にほとんど変化がみられなかった⁴¹⁾。一方, ラット (SD 系, Wistar 系) における尿中排泄は大部分が不活性代謝物 (カルボキシイホスファミド, 4-ケトイホスファミド) であった⁴³⁾。

② 胆汁中排泄 (ラット)

胆管にカニューレを施した雌雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イホスファミド 50 mg/kg 又は 200 mg/kg を静脈内投与後 24 時間までに, 雄では投与量の 14 ~ 18%が胆汁中に, 75 ~ 76%が尿中に排泄されたが, 雌では胆汁中に 6 ~ 9%, 尿中に 76 ~ 79%が排泄され, 雌の胆汁中への排泄は雄より少なかった。投与量による排泄率の差異は認められなかった⁴²⁾。

③ 呼気中排泄 (ラット)

雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イホスファミド 50 mg/kg を静脈内投与した後, 24 時間までの呼気中への排泄は投与総放射能の 0.5%以下にすぎなかった⁴²⁾。

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（印：2012年3月改訂）

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国において類縁薬である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⁴⁸⁾。]
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. 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は、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使用すること。

（解説）

- (1) 骨髄移植の患者で、類縁薬であるシクロホスファミド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、動物試験においてペントスタチンと本剤を同時期に単回投与したとき、単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められた⁴⁸⁾。
- (2) 抗悪性腫瘍剤の併用療法においては、副作用の頻度、重症度が高くなることが予測される。本剤を含むがん化学療法では、専門的知識・経験を有する医師のもとで使用すること及び適応患者の選択に際し、併用薬剤の添付文書を参照の上、十分注意して選択することが必要である。また、医師が患者又はその家族に対して本剤を含むがん化学療法の有効性及び危険性を含めた説明を行い、同意を得た上で治療が開始される必要がある。
- (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においても、副作用の頻度、重篤度が高くなることが予測される。多数の抗悪性腫瘍剤の併用や、患者の状態の悪化等により、十分な対応を行っても重篤な副作用が避けられないこともあることから、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使用する必要がある。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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⁴⁸⁾ [「7. 相互作用」の項参照]

（解説）

外国において類縁薬である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ので、本剤とペントスタチンを併用しないこと⁴⁸⁾。

2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

（解説）

再投与により過敏症を起こすおそれがある。

3. 腎又は膀胱に重篤な障害のある患者〔腎障害又は出血性膀胱炎を増悪する。〕

(解 説)

本剤の主な用量規制因子 (Dose Limiting Factor, 以下「DLF」と略す) は泌尿器系障害 (出血性膀胱炎, 排尿障害等) である。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, 腎又は膀胱に重篤な障害のある患者への投与は禁忌とする。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

14 頁「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

15 頁「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕

(解 説)

本剤による AST (GOT) , ALT (GPT) の上昇等が認められているので, 肝障害のある患者では, 更に肝障害が増悪するおそれがある。

(2) 腎又は膀胱に障害のある患者〔腎障害又は出血性膀胱炎が増悪するおそれがある。〕

(解 説)

本剤の主な用量規制因子 (DLF) は泌尿器系障害 (出血性膀胱炎, 排尿障害等) である。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メスナ (商品名: ウロミテキサン) の投与や尿量の増加等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。

(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。〕

(解 説)

骨髄機能抑制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。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。

(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。〕

(解 説)

骨髄機能抑制に伴い, 感染症が増悪することがある。

(5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれることがある。]

(解説)

水痘患者はもともと細胞性免疫能が低下しており、本剤により更に細胞性免疫能が低下するので、水痘症が増悪し、致命的な全身障害があらわれることがある。

(6) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]

(7) 小児 [「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「11. 小児等への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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以下の点に留意し、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。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。

1) 出血性膀胱炎

出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のため，投与終了の翌日まで十分な尿量を確保するように，頻回かつ大量の経口水分摂取を行い，更に輸液を投与するとともにメスナを併用するなど適切な処置を行うこと。 [「4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照]

2) 骨髄抑制

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。

(解説)

本剤の主な用量規制因子（DLF）は骨髄抑制，出血性膀胱炎とされており，腎又は膀胱に重篤な障害のある患者には投与禁忌である。

そのため，本剤の投与に際しては，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必要がある。

出血性膀胱炎を防止するにはメスナの投与，あるいは飲水の奨励や輸液の投与により尿量の増加を図る必要がある。

また，本剤の投与量増加や他の抗悪性腫瘍剤との併用等により，骨髄抑制の発現頻度が高くなり，程度も重くなるおそれがある。このため，G-CSF^注等による支持療法を考慮するよう注意を喚起した。

注：G-CSF（granulocyte colony stimulating factor；顆粒球コロニー刺激因子）

(2) **感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(解 説)

骨髄機能抑制に伴い、感染症、出血傾向が発現又は増悪するおそれがある。

(3) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、程度も重くなるおそれがあるため、十分に患者の状態を観察しながら投与すること。

(4) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、特に放射線照射を施行するときには、肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease : VOD) の発現に注意すること。

(解 説)

肝中心静脈閉塞症は、肝臓の微小静脈の閉塞とその周囲の肝細胞の壊死をきたす疾患で、肝肥大や突然の体重増加、腹水、黄疸等を症状とする。

同種骨髄移植後に認められることの多い合併症であるが、腎芽腫や横紋筋肉腫の治療経過中に発生したとの報告もあり、本剤を含むがん化学療法を行った症例においても VOD の発現が報告されている。また、放射線照射が VOD 発現の危険因子であることが報告されている⁴⁹⁻⁵⁰。

このため、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、特に放射線照射を施行する場合の VOD 発現に関する注意を追記した。

(5) 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。

(解 説)

小児は成長過程にあり、本剤は細胞毒であるため、成人よりも多くの影響を受けることが推測される。特に副作用の発現に留意すべきと考えられる。

(6) 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。

(解 説)

無精子症、卵巣機能不全、月経異常等の副作用が発現するおそれがある。また、動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている。

54 頁「IX. 2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照

(7) 悪性リンパ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：イホスファミド（悪性リンパ腫）」等を熟読すること。

[参 考]

「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：イホスファミド（悪性リンパ腫）」 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-20111028b.pdf>)

7. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、活性化される。

(解 説)

31 頁「VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(1) 併用禁忌とその理由

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	骨髄移植の患者で、類縁薬であるシクロホスファミド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）とイホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるシクロホスファミド（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 ⁴⁸⁾ 。	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 ⁴⁸⁾ 。

(解 説)

この報告の 2 名の患者の死亡がシクロホスファミドとペントスタチンの相互作用によるものであると明確に証明することは困難である。この 2 例に同時に併用されたエトポシド及び BCNU（一般名：carmustin, 国内未発売）のこれらの死亡に対する関与も不明である。

しかし、シクロホスファミドには用量依存性の心毒性が知られている。また、ペントスタチンはアデノシンデアミナーゼ阻害作用により ATP 代謝を阻害することが証明されている。心筋細胞は ATP 依存性であることから、ATP 代謝に影響を及ぼすペントスタチンが高用量化学療法による心毒性を増強することは当然考えられる。更に動物試験の結果から、シクロホスファミドとペントスタチンの相互作用が十分に疑われると著者は述べている⁴⁸⁾。

(2) 併用注意とその理由

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。

(解 説)

他の抗悪性腫瘍剤、アロプリノール及び放射線照射も骨髄機能抑制の作用を有するため、本剤との併用により骨髄機能抑制が増強される可能性がある⁵¹⁾。

本剤とアロプリノールとの相互作用の機序は明らかでないが、次の文献報告がある。

- 1) シクロホスファミド投与例のうち、アロプリノール併用例群及び非併用例群での骨髄抑制の発現頻度はそれぞれ57.7%及び18.8%で、アロプリノール併用例群の方で多くみられた⁵²⁾。
- 2) アロプリノール投与により、シクロホスファミドの半減期は有意に長くなった⁵³⁾。
- 3) シクロホスファミドの総代謝物血清中濃度はアロプリノール投与後、有意に上昇し、平均上昇率は37.5%であった⁵⁴⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進され、作用が増強される。

(解説)

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、本剤の作用が増強される⁵⁵⁻⁵⁶⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン スルフォニル尿素 系製剤	これらの薬剤の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。

(解説)

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、血糖降下作用を増強するものと考えられている⁵⁷⁻⁵⁸⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メスナ	脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。	機序は不明

(解説)

脳症は中枢神経障害のうち重篤な意識障害を主症状とするものをいい、診断は臨床所見と脳波所見により行われる。

イホスファミドによる中枢神経障害は高投与量(5 g/m²以上)で出現している。その症状は、傾眠、嗜眠等の意識レベルの低下、失見当識、てんかん様の痙攣発作等である。これらの症状は、薬剤投与終了後数時間を経過して起こり、意識障害の場合は1～5日の経過で常態に復するとされている⁵⁹⁾。

脳症の症例⁶⁰⁾をイホスファミドの精神神経系の副作用として厚生省(現 厚生労働省)に報告したが、メスナと併用されていたことから「相互作用」として記載することになった。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例 809 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 695 例 (85.9%) に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 661 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 534 例 (80.8%) に認められた。主なものは、食欲不振、悪心等の消化器系障害 334 例 (50.5%)、白血球減少 266 例 (40.2%)、出血性膀胱炎、排尿障害等の泌尿器系障害 197 例 (29.8%) であった。

(副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **骨髄抑制 (5%以上)** : 汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、また、出血等があらわれる場合があるので、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。
- 2) **出血性膀胱炎、排尿障害 (5%以上)** : 出血性膀胱炎、排尿障害等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。

(解 説)

本剤の主な用量規制因子 (DLF) は骨髄抑制、出血性膀胱炎とされており、腎又は膀胱に重篤な障害のある患者には投与禁忌である。

そのため、本剤の投与に際しては、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必要がある。

出血性膀胱炎を防止するにはメスナの投与、あるいは飲水の奨励や輸液の投与により尿量の増加をはかる必要がある。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、投与は慎重に行う必要がある。

骨髄抑制、出血性膀胱炎の発現状況について概要を記載する。

(1) 骨髄抑制

[白血球減少の発現状況 (承認時までの調査)]

本剤を単独連日分割投与した 332 例中、白血球数の推移が明らかな 519 コースにおける白血球減少 ($< 3000/\text{mm}^3$) の発現頻度は、実施コース順とはほとんど無関係に 30.0 ~ 37.3% (平均 35.1%) であった。

白血球減少は各コースの投与開始日から平均 12.5 日目 (11.1 ~ 13.6 日目) に発現し、白血球減少を認めた 182 コースにおけるコース順別の平均発現投与量は、10.5 g (10.0 ~ 12.0 g) であった。

また、 $3500/\text{mm}^3$ 以上に回復した 126 コースにおける投与開始から回復するまでの期間は実施コース順とはほとんど無関係に平均 22.2 日 (約 3 週間) であった。

表Ⅷ-1 白血球減少の発現状況及び回復状況

		合計	実施コース順				
			1コース目	2コース目	3コース目	4コース目	5コース以上
発現状況	評価コース数	519	225	142	85	37	30
	白血球数 < 3000/mm ³ に減少のコース数 (%)	182 (35.1)	84 (37.3)	49 (34.5)	28 (32.9)	12 (32.4)	9 (30.0)
	平均発現日数*	12.5	12.1	13.2	12.3	13.6	11.1
	平均発現投与量 (g)	10.5	10.4	10.0	11.1	12.0	10.6
回復状況	白血球数 3500/mm ³ ≤ に回復の確認コース数	126	61	32	19	8	6
	平均回復日数*	22.2	22.1	21.6	23.7	22.6	29.7

*：各コースの開始日起算

(2) 出血性膀胱炎

[泌尿器系障害の発現状況（承認時までの調査）]

本剤を単独連日分割投与した固形癌症例において、コースごとに詳細な経過を評価し得た243例の合計557コースにおいて泌尿器系障害が236コース（42.4%）に発現しており、項目別には、肉眼的血尿87コース（15.6%）、顕微鏡的血尿139コース（25.0%）、排尿障害160コース（28.7%）であった。各コースの開始日起算による項目別の平均発現日数は2.8～4.5日であった。

これら泌尿器系障害が発現したコースの3.1～16.0%において、中止又は減量の処置が必要であった。そのうち投与中止例は、主に各症例の1～2コース目、コース投与開始後2～3日目に発現したものが多かったが、投与中止により大部分は回復した。

表Ⅷ-2 泌尿器系障害の発現状況

副作用項目	副作用発現状況		
	コース数	発現率 (%)	平均発現日数
発現あり	236	42.4	3.7
肉眼的血尿	87	15.6	4.1
顕微鏡的血尿	139	25.0	4.5
排尿障害	160	28.7	2.8
その他*	1	0.2	4.0

*：尿管閉塞（男性・23歳，骨肉腫症例の4コース目において尿管の中に凝血塊が生じ，排尿不能となったが，尿管カテーテル留置により軽快した）

[泌尿器系障害の発生原因及び対策]

イホマイドの代謝物であるアクロレイン等が尿中に排泄される際に尿路粘膜を障害して発現するものとされている。この予防としては、大量の水分補給，炭酸水素ナトリウムの投与による尿のアルカリ化，膀胱カテーテルの留置等が行われてきたが，効果が不十分であるといわれる。

メスナ（販売名：ウロミテキサン）は組織移行が少なく，急速に腎を通して排泄され，尿中にてイホマイドの尿路障害性代謝物アクロレイン等と結合して無害化することにより，泌尿器系障害を防止するとされる。

3) **ファンコニー症候群（頻度不明※）、急性腎不全（0.1%未満）**：ファンコニー症候群，また，急性腎不全があらわれることがあるので，腎機能検査値を確認するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与中止等の適切な処置を行うこと。併用薬又は前治療薬として白金製剤の投与を受けた患者，腎機能低下又は片腎の患者，小児には特に注意すること。

※：国外又は自発報告にて報告された副作用

（解 説）

ファンコニー症候群とは，スイスの小児科医ファンコニー（Fanconi）が最初（1936年）に報告した腎性糖尿，蛋白尿，低リン血症を伴った，くる病を主徴とする症候群である。近位尿細管の再吸収障害をはじめとする広範な腎尿細管機能障害のため，腎性糖尿，蛋白尿，低リン血症，汎アミノ酸尿，低カリウム血症等が引き起こされ，くる病や骨変化が進行する。

一次性には幼年型と成人型がある。二次性の原因には，ネフローゼ，多発性骨髄腫等の疾病や抗生物質，抗癌剤等の薬剤，重金属中毒（水銀，カドミウム等）がある。この副作用は併用薬又は前治療薬として白金製剤の投与を受けた患者，腎機能低下又は片腎の患者，小児患者において発現しやすいとの報告⁶¹⁻⁶⁴がある。また，本剤投与による重症の腎障害について，累積投与量が多いほど（60 g/m²以上）また年齢が若いほど（2歳半以下）起こりやすいと報告されている⁶⁵。このため，本剤の投与に際しては，クレアチニンクリアランス等の腎機能検査値に注意するとともに，これら危険因子を有する患者に対しては特に注意が必要である。

4) **意識障害（0.1%未満）、幻覚、錯乱、錐体外路症状（0.1～5%未満）**：意識障害，幻覚，錯乱，錐体外路症状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。

5) **脳症（0.1%未満）**：意識障害を伴う痙攣発作，譫妄（意識障害，幻覚及び錯乱）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するなど適切な処置を行うこと。

（解 説）

脳症は中枢神経障害のうち重篤な意識障害を主症状とするものをいい，意識障害を伴う痙攣発作，譫妄（意識障害，幻覚及び錯乱）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。木村ら⁵⁹は「イホスファミドによる中枢神経障害は高投与量（5 g/m²以上）で出現している。その症状は，傾眠，嗜眠等の意識レベルの低下，失見当識，てんかん様の痙攣発作等である。これらの症状は，薬剤投与終了後数時間を経過して起こり，意識障害の場合は1～5日の経過で常態に復するとされている。」と述べている。また，集積された脳症の副作用報告症例の多くは，高投与量，小児，腎機能低下等，本剤の血中濃度上昇によるものと思われる因子がみられた。これらのことから，小児，高齢者，腎障害のある患者には，用量並びに投与間隔に留意する必要がある。

「重大な副作用」の項に「脳症」を追記（2000年4月改訂）した理由

国内において、本剤との因果関係を否定できない脳症と思われる副作用報告が18例集積されたことから、重大な副作用の項に「脳症」の項目を追加した。また、痙攣、意識障害、幻覚、錯乱等に引き続き脳症に至る場合が多いことから、未然防止のためこれらの初発症状を記載し注意喚起を図った。

なお、脳症に至らない一時的な意識障害、幻覚、錯乱もあらわれることから、現行記載項目も残した。

6) **間質性肺炎（0.1～5%未満）**，**肺水腫（頻度不明^{*}）**：間質性肺炎，肺水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，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※：国外又は自発報告にて報告された副作用

（解説）

抗癌剤肺毒性は不可逆性の組織障害をもたらし、肺機能障害に直結するため、発見が遅れると致命的となり得る。この発生機序は抗癌剤により誘発された過酸化物質等の肺組織に対する直接毒性によるものとされている⁶⁶⁾。

間質性肺炎とは、肺や気管支における間質部の病変を主徴とする疾患の総称である。臨床症状は乾性咳嗽、呼吸困難（労作性）、発熱等で、胸部X線像は一般に初期に両側網様（reticular）を呈する。早期発見の場合には薬剤中止により自然寛解を得ることもある。

肺水腫とは、肺うっ血が進行し、肺毛細血管から漏出した血清が間質だけでなく、肺胞内まで流入した病態である。臨床症状は呼吸困難が強く、起坐呼吸になる。主な原因は、うっ血性心不全、腎不全、尿毒症等である。

7) **心筋障害，不整脈（頻度不明^{*}）**：心不全，心室性期外収縮，心房細動，上室性期外収縮等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。

※：国外又は自発報告にて報告された副作用

（解説）

国内において、本剤との因果関係を否定できない「心室性期外収縮」の報告が5例、「心不全」の報告が3例集積された。これらは心筋障害によるものと考えられた。

8) **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，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

※：国外又は自発報告にて報告された副作用

（解説）

本剤との因果関係を否定できない「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）」の報告が国内において1例集積され、また海外文献においても症例報告⁶⁷⁻⁶⁹⁾がある。

9) **急性膵炎（頻度不明[※]）**：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の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。

※：国外又は自発報告にて報告された副作用

(解 説)

海外文献において、本剤との因果関係を否定できない「急性膵炎」の症例が報告⁷⁰⁻⁷¹⁾されている。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 [※]
肝臓		ビリルビン上昇, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇等	
腎臓	蛋白尿	浮腫, BUN 上昇, 血清 電解質の異常 (カリウ ム, クロール等の一過性 の変動)	クレアチニン上昇, クレアチニンクリアラ ンス低下, 多尿
消化器	悪心・嘔吐, 食欲不振	口内炎, 腹痛, 便秘, 下 痢等	口渇
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系	倦怠感	頭痛, 頭重感, 眩暈, 不 眠, 脱力感, 焦燥感, 知 覚異常, 舌の振戦, 抑う つ, 精神活動低下	
呼吸器		胸内苦悶	
循環器		頻脈, 不整脈, 動悸	
性腺		月経異常	無精子症, 卵巣機能 不全
その他		発熱, 悪寒, 血管痛	

※：国外又は自発報告にて報告された副作用

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時における安全性評価対象例 809 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 695 例 (85.9%) に認められた。主なものは、食欲不振、嘔気等の消化器系障害 535 例 (66.1%)、脱毛等の皮膚障害 346 例 (42.8%) であった。

再審査終了時における安全性評価対象例 661 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 534 例 (80.8%) に認められた。主なものは、食欲不振、悪心等の消化器系障害 334 例 (50.5%)、白血球減少 266 例 (40.2%)、出血性膀胱炎、排尿障害等の泌尿器系障害 197 例 (29.8%) であった⁷²⁾。

表Ⅷ-3 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況

対象	時期		使用成績調査の累計		計	
	承認時までの状況 (1970.12. ~ 1982.8.)		(1985.4.16 ~ 1991.4.15)			
調査施設数	64		146		203	
安全性評価対象例数	809		661		1470	
副作用発現例数	695		534		1229	
副作用発現件数	3219		1928		5147	
副作用発現率 (%)	85.9		80.8		83.61	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現頻度 (%)					
皮膚・皮膚付属器官障害	346	42.8	132	20.0	478	32.52
脱毛 (症)	345	42.7	127	19.2	472	32.11
発疹	1	0.1	5	0.8	6	0.41
皮膚変色	1	0.1	0	—	1	0.07
中枢・末梢神経系障害	76	9.4	13	2.0	89	6.05
頭痛	30	3.7	3	0.5	33	2.24
寡動 (症)	4	0.5	1	0.2	5	0.34
知覚異常	0	—	3	0.5	3	0.20
頭重 (感)	1	0.1	3	0.5	4	0.27
急性脳症候群	0	—	1	0.2	1	0.07
意識障害	0	—	1	0.2	1	0.07
下肢しびれ (感)	0	—	1	0.2	1	0.07
眩暈	6	0.7	1	0.2	7	0.48
痙攣	2	0.2	0	—	2	0.14
感覚異常	6	0.7	0	—	6	0.41
昏迷	4	0.5	0	—	4	0.27
注視発症	1	0.1	0	—	1	0.07
ジストニア (筋緊張異常)	1	0.1	0	—	1	0.07
錐体外路障害	2	0.2	0	—	2	0.14
神経炎	22	2.7	0	—	22	1.50
振戦	1	0.1	0	—	1	0.07
自律神経系障害	0	—	1	0.2	1	0.07
発汗	0	—	1	0.2	1	0.07
精神障害	15	1.9	6	0.9	21	1.43
焦躁感	0	—	2	0.3	2	0.14
痴呆	0	—	1	0.2	1	0.07
不眠 (症)	6	0.7	2	0.3	8	0.54
抑うつ	0	—	1	0.2	1	0.07
幻覚	2	0.2	2	0.3	4	0.27
錯乱	2	0.2	2	0.3	4	0.27
うつ病	5	0.6	0	—	5	0.34
神経過敏 (症)	2	0.2	0	—	2	0.14

対象	時期		使用成績調査の累計 (1985.4.16 ~ 1991.4.15)		計	
	承認時までの状況					
副作用の種類		副作用の種類別発現例数・発現頻度 (%)				
消化管障害	535	66.1	334	50.5	869	59.12
悪心	0	—	111	16.8	111	7.55
食思不振	0	—	13	2.0	13	0.88
食欲不振	418	51.7	101	15.3	519	35.31
便秘	1	0.1	4	0.6	5	0.34
嘔吐	270	33.4	249	37.7	519	35.31
嘔気	397	49.1	129	19.5	526	35.78
口内炎	11	1.4	14	2.1	25	1.70
軟便	0	—	1	0.2	1	0.07
食欲減退	0	—	4	0.6	4	0.27
下痢	22	2.7	11	1.7	33	2.24
下腹部痛	0	—	3	0.5	3	0.20
腹痛	9	1.1	2	0.3	11	0.75
心窩部の疼痛〔心窩部痛〕	0	—	1	0.2	1	0.07
胃腸炎	43	5.3	0	—	43	2.93
肝臓・胆管系障害	55	6.8	82	12.4	137	9.32
血清ALT (GPT) 上昇	31	3.8	5	0.8	36	2.45
血清AST (GOT) 上昇	31	3.8	6	0.9	37	2.52
肝機能障害	0	—	30	4.5	30	2.04
ALT (GPT) 上昇	0	—	6	0.9	6	0.41
肝機能異常	6	0.7	26	3.9	32	2.18
ビリルビン値上昇	0	—	4	0.6	4	0.27
AST (GOT) 上昇	0	—	6	0.9	6	0.41
血清ビリルビン上昇	0	—	2	0.3	2	0.14
高ビリルビン血症	0	—	10	1.5	10	0.68
肝機能低下	0	—	1	0.2	1	0.07
肝障害	0	—	1	0.2	1	0.07
ビリルビン血症	10	1.2	0	—	10	0.68
代謝・栄養障害	54	6.7	10	1.5	64	4.35
電解質異常	0	—	3	0.5	3	0.20
アルカリフォスファターゼ上昇	21	2.6	6	0.9	27	1.84
口渴	3	0.4	1	0.2	4	0.27
LDH 上昇	19	2.3	0	—	19	1.29
低カリウム血症	13	1.6	0	—	13	0.88
低クロール血症	2	0.2	0	—	2	0.14
高カリウム血症	1	0.1	0	—	1	0.07
心・血管障害 (一般)	0	—	1	0.2	1	0.07
高血圧	0	—	1	0.2	1	0.07
心拍数・心リズム障害	6	0.7	13	2.0	19	1.29
不整脈	1	0.1	5	0.8	6	0.41
頻脈	3	0.4	3	0.5	6	0.41
動悸	0	—	5	0.8	5	0.34
心悸亢進	2	0.2	0	—	2	0.14
血管 (心臓外) 障害	11	1.4	2	0.3	13	0.88
血管痛	11	1.4	2	0.3	13	0.88
呼吸器系障害	0	—	2	0.3	2	0.14
間質性肺炎	0	—	2	0.3	2	0.14

対象	時期		使用成績調査の累計 (1985.4.16 ~ 1991.4.15)		計	
	承認時までの状況					
副作用の種類			副作用の種類別発現例数・発現頻度 (%)			
赤血球障害	89	11.0	156	23.6	245	16.67
貧血	89	11.0	147	22.2	236	16.05
赤血球減少	0	—	8	1.2	8	0.54
ヘモグロビン減少	0	—	8	1.2	8	0.54
ヘマトクリット値減少	0	—	5	0.8	5	0.34
白血球・網内系障害	304	37.6	380	57.5	684	46.53
白血球增多症	0	—	1	0.2	1	0.07
白血球減少 (症)	304	37.6	266	40.2	570	38.78
骨髄抑制	1	0.1	114	17.2	115	7.82
血球減少 (症) [汎]	0	—	1	0.2	1	0.07
造血障害	0	—	5	0.8	5	0.34
顆粒球減少 (症)	0	—	2	0.3	2	0.14
血小板・出血凝血障害	75	9.3	90	13.6	165	11.22
血小板減少 (症)	73	9.0	87	13.2	160	10.88
出血 [鼻]	0	—	3	0.5	3	0.20
出血	2	0.2	0	—	2	0.14
泌尿器系障害	337	41.7	197	29.8	534	36.33
血尿	140	17.3	41	6.2	181	12.31
血尿 [顕微鏡的]	216	26.7	38	5.7	254	17.28
腎機能障害	0	—	23	3.5	23	1.56
出血性膀胱炎	0	—	24	3.6	24	1.63
蛋白尿	79	9.8	48	7.3	127	8.64
腎機能異常	1	0.1	21	3.2	22	1.50
膀胱炎	0	—	30	4.5	30	2.04
排尿痛	0	—	5	0.8	5	0.34
頻尿	0	—	3	0.5	3	0.20
排尿障害	214	26.5	1	0.2	215	14.63
BUN 上昇	12	1.5	22	3.3	34	2.31
乏尿	1	0.1	1	0.2	2	0.14
腎不全	0	—	1	0.2	1	0.07
腎障害	0	—	4	0.6	4	0.27
腎機能悪化	0	—	1	0.2	1	0.07
尿蛋白陽性	0	—	1	0.2	1	0.07
残尿感	0	—	2	0.3	2	0.14
尿閉	1	0.1	0	—	1	0.07
女性生殖 (器) 障害	1	0.1	0	—	1	0.07
月経異常	1	0.1	0	—	1	0.07
一般的全身障害	298	36.8	82	12.4	380	25.85
顔面潮紅	0	—	1	0.2	1	0.07
倦怠 (感)	291	36.0	10	1.5	301	20.48
倦怠 (感) [全身]	0	—	42	6.4	42	2.86
発熱	21	2.6	28	4.2	49	3.33
浮腫	0	—	5	0.8	5	0.34
胸内苦悶感	0	—	2	0.3	2	0.14
顔面浮腫	0	—	1	0.2	1	0.07
悪寒	1	0.1	0	—	1	0.07
胸痛	1	0.1	0	—	1	0.07
無力症	2	0.2	0	—	2	0.14
抵抗機構障害	0	—	1	0.2	1	0.07
アフタ性口内炎	0	—	1	0.2	1	0.07

厚生省薬務局：医薬品研究，1993，24 (4)，458

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

再審査終了時における安全性評価対象例 661 例の患者背景要因として「性」，「年齢」，「診断名」，治療要因として「投与量」別の副作用発現状況をカテゴリー間で比較した。その結果，「性」，「年齢」別の副作用発現頻度はほぼ同率であり，「投与量」別では平均 1 日投与量 2.1 g 以上で発現頻度が高率となる傾向が認められた。

表Ⅷ-4 要因背景別副作用発現状況

項目	カテゴリー区分	安全性評価対象例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)
全体		661	534	80.8
性	男	364	285	78.3
	女	297	249	83.8
年齢	15 歳未満	20	16	80.0
	15 ～ 40 歳未満	87	68	78.2
	40 ～ 65 歳未満	330	273	82.7
	65 歳以上	224	177	79.0
診断名	肺小細胞癌	38	36	94.7
	前立腺癌	97	57	58.8
	子宮頸癌	48	39	81.3
	骨肉腫	32	23	71.9
	その他	446	379	85.0
平均 1 日投与量	1.4 g 以下	132	104	78.8
	1.5 ～ 2.0 g	355	269	75.8
	2.1 ～ 2.5 g	36	33	91.7
	2.6 ～ 3.0 g	83	74	89.2
	3.1 g 以上	55	54	98.2
平均 1 日投与量 (体重比)	29 mg/kg 以下	181	143	79.0
	30 ～ 40 mg/kg	233	179	76.8
	41 ～ 50 mg/kg	109	87	79.8
	51 ～ 60 mg/kg	75	68	90.7
	61 mg/kg 以上	62	56	90.3
総投与量	≦ 5 g	69	44	63.8
	≦ 10 g	235	179	76.2
	≦ 20 g	217	186	85.7
	≦ 30 g	91	80	87.9
	≦ 40 g	25	22	88.0
	≧ 41 g	24	23	95.8

使用成績調査 (1985.4.16 ～ 1991.4.15)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと）】

2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

副作用

(2) その他の副作用			
種類 \ 頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	

9. 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。

(解 説)

高齢者では、加齢とともに各種の生理機能は低下する。薬物の代謝、排泄にかかわる肝臓や腎臓の機能低下も著しい。高齢者に対する化学療法を行う上で、薬物の体内動態は健康成人のそれと大きく異なることを配慮する必要がある。

10. 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。〔動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている。〕

(解 説)

諸外国では禁忌としている国もあり、止むを得ず投与する場合でも慎重に投与すべきと考えられる。

[参 考]

妊婦に対する諸外国での添付文書記載事項

ドイツ：[禁忌] 本剤は次のような患者には投与しないこと。

妊娠3ヵ月以内の患者

投与が不可欠と判断された場合を除く妊娠後半の患者

[注意] 生殖年齢にある男女の患者は、治療中及びその後3ヵ月は避妊の処置を講ずる必要がある。

イギリス：[禁忌] 本療法中は男女共に避妊が奨励される。患者はその後の妊娠についての助言を受けるべきである。予期される有益性が胎児に対する危険性よりも上回ると考えられない限り、本剤は妊娠中、特に妊娠初期3ヵ月間には投与すべきではない。

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物試験（ラット）で乳汁中に分泌されることが報告されている。〕

(解 説)

動物試験（ラット）で乳汁中に分泌されることが報告されている⁴²⁾。

11. 小児等への投与

（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

小児では高用量投与や累積投与量が高くなった場合、ファンコニー症候群等の腎障害があらわれることがある。3歳以下の乳幼児では特に注意すること。

(解 説)

小児患者ではファンコニー症候群等の腎障害が発現しやすいとの報告がある。（41頁「8. 1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

その中でも特に3歳以下の乳幼児において尿細管毒性が発現しやすいことが報告されている⁷³⁾ため、3歳以下の乳幼児に対し注意を喚起した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1) **調製方法**：溶解後はなるべく速やかに使用し、保存する必要がある場合には、冷所保存では24時間以内、室温保存では6時間以内に使用すること。

(2) **投与経路**：点滴静注又は静脈内注射によって投与すること。

(3) **投与时**：ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を経由して使用した場合、コネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

(解 説)

「三方活栓等に関する自主点検について（医薬安発第1101002号、平成14年11月1日付）」及び「医薬品とポリカーボネート製の医療用具の併用に関する自主点検について（医薬安発第0526001号、平成15年5月26日付）」に基づき、自主点検を行った結果、本剤とポリカーボネート製医療用具との併用によりポリカーボネート製医療用具が破損を起こす可能性が確認された。このため、本剤をポリカーボネート製の三方活栓及び延長チューブ等を経由して使用した場合、コネクター部分にひび割れが発生するおそれがある。

15. その他の注意

(1) マウスに腹腔内投与した試験で、肺に腫瘍が発生したとの報告がある。

(2) 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（急性白血病，骨髄異形成症候群等）が発生したとの報告がある。

(3) 類縁薬シクロホスファミドを投与した雄ラットを，シクロホスファミド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⁷⁴⁾。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 一般薬理⁷⁵⁾

試験項目		動物種 (系統) 性 <i>n</i>	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢神経系	一般症状	マウス (DS系) 雄 3匹/群	静脈内	50 ~ 400	50 ~ 100 mg/kg で自発運動の低下 400 mg/kg で振戦, 間代性痙攣, 投与 1 ~ 3 日後に 3 例中 2 例が死亡
	体温作用 (直腸温法)	マウス (DS系) 雄 8匹/群	静脈内	10 ~ 200	10 ~ 100 mg/kg では体温変化なし。 200 mg/kg で 30 分から 2 時間までの 間, 著しい体温下降 (約 2.0 ~ 2.5℃)
	鎮痛作用 (酢酸ライジング法)	マウス (DS系) 雄 10匹/群	静脈内	10 ~ 200	10, 100, 200 mg/kg でそれぞれ 20%, 30%, 40%の抑制作用とライジング発 現時間の延長
	脳波 (慢性植え込み電極法)	ネコ 雄 15 匹/群	静脈内	10 ~ 50	50 mg/kg まで自発脳波に影響なし。 50 mg/kg で 1.5 時間まで徐波睡眠及 び速波睡眠の出現が抑制される傾向が あったが, 7 時間記録中の睡眠-覚醒 量には有意な変化なし。
呼吸・循環器系	呼吸, 血圧, 心電図	ウサギ 雄 10 羽/群	静脈内	10 ~ 200	10 mg/kg まで影響なし。 25 ~ 200 mg/kg で呼吸数増加, 血圧 下降, 心拍数減少, T 波平低化
	末梢血管に対する作用 (pentobarbital 麻酔, 電磁流量計による 血管灌流試験)	イヌ 雌雄各 3 匹/群	動脈内	1 ~ 50	後肢血管, 冠状血管では 10 mg/kg の 投与で軽度の血流増加 腸管膜血管, 腎血管では 50 mg/kg 投 与でも血流変化なし。
その他	平滑筋に対する作用	ウサギ 雄 4 羽/群	静脈内	10 ~ 100	胃幽門部運動に対する作用は 25 mg/ kg 以上の投与で収縮振幅の減少, 収縮 頻度の増加
	尿量及び尿中電解質 に対する作用	マウス (DS系) 雄 5匹/群	腹腔内	40, 200	40 mg/kg で尿量, Na ⁺ , K ⁺ の排泄量 は有意な変化を示さない。 200 mg/kg で有意に増加
	胆汁分泌に対する 作用	ラット (Wistar系) 雄 5匹/群	静脈内	10 ~ 100	10 mg/kg で胆汁排泄量は変化なし。 100 mg/kg で食塩水投与群に比べて 増加傾向にあり, 1 時間後から 4 時間 後の値は有意に増加

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-2 急性毒性試験⁷⁶⁾

(LD₅₀, mg/kg)

動物種 (系統)	投与経路		静脈内 (n)	腹腔内 (n)	皮下 (n)	経口 (n)
	性					
マウス (ICR系)	雄		614 (32)	656 (32)	656 (40)	1146 (32)
	雌		585 (40)	724 (40)	724 (32)	1005 (32)
ラット (SD系)	雄		210 (48)	190 (40)	166 (48)	143 (48)
	雌		203 (40)	321 (32)	160 (48)	174 (56)

(観察期間：マウス 17～24日間，ラット 27日間)

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 亜急性毒性試験^{77,78)}

動物種 (系統) 性, n	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無 影響量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (SD系) 雌雄各 10 匹/群	30 日間	腹腔内	1, 3, 10, 30	3	10 mg/kg/日で 20 例中 3 例, 30 mg/kg/日で全 例が死亡した。 10 mg/kg/日以上で摂取量減少, 白血球数減少, 貧血像(赤血球数減少, ヘモグロビン量の低下, ヘマトクリット値低下), 骨髄における造血細 胞の減少, 胸腺・脾臓・リンパ節のリンパ組織 の萎縮, 小腸粘膜の出血・萎縮, 膀胱の出血, 膀胱粘膜上皮の増生, 全身衰弱が認められた。 30 mg/kg/日で精巣の萎縮と精子形成抑制が認 められた。
イヌ (ビーグル) 投与量 2 mg: 雌雄各 3 匹 " 4 mg: " 各 5 匹 " 6 mg: " 各 5 匹	35 日間	静脈内	2, 4, 6	2	4 mg/kg/日以上で上記のラットと同質の中毒 症状(貧血, 造血臓器及びリンパ組織の萎縮, 精巣の部分的萎縮等)を示した。 これら毒性所見は 35 日間の休薬により, リン パ組織及び部分的な精巣の萎縮を除き, すべて 回復又は回復傾向を示した。

表Ⅸ-4 慢性毒性試験⁷⁷⁾

動物種 (系統) 性, n	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無 影響量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (SD系) 雌雄各 12 匹/群	6 ヶ月間 (日曜日を 除く)	腹腔内	0.2, 0.6, 1.8	0.2	0.6 mg/kg/日と 1.8 mg/kg/日で 24 例中各 1 例 が死亡した。 0.6 mg/kg/日以上で用量依存的に膀胱粘膜上 皮の増生, 1.8 mg/kg/日で白血球数減少が認め られた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット)

雌雄ラット (SD 系) の妊娠前及び妊娠初期 (雄: 雌との同居前 9 週間～交尾成立まで, 雌: 雄との同居前 2 週間～妊娠 7 日目まで) に, イホスファミド 1.25, 2.5, 5 mg/kg/日 (各 20 匹/群) を静脈内投与した場合, 交尾, 妊娠成立は正常であったが, 2.5 mg/kg/日以上 の投与群で胎児の発育抑制と胎児死亡の増加がみられた。しかし, 胎児への催奇形性はみられなかった⁷⁹⁾。

2) 胎児の器官形成期投与試験 (ラット, ウサギ)

妊娠ラット (SD 系) における胎児の器官形成期 (妊娠 7 ~ 17 日目) に, イホスファミド 1.25, 2.5, 5 mg/kg/日 (各 20 匹/群) を静脈内投与した場合, 胎児の発育抑制がみられ, 5 mg/kg/日投与群では胎児死亡や無尾, 曲尾, 頸椎弓癒合等の催奇形性が認められた。2.5 mg/kg/日以上 の投与群では次世代児の発育の抑制又はその傾向がみられた⁸⁰⁾。

妊娠ウサギ (日本白色種) における胎児の器官形成期 (妊娠 6 ~ 18 日目) にイホスファミド 5, 10, 20 mg/kg/日 (各 10 羽/群) を静脈内投与した場合, 20 mg/kg/日投与群において子宮内発育遅延及び指趾形成不全・欠損等の催奇形性が認められた⁸¹⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

ラット (SD 系) の妊娠 17 日目～分娩後 21 日目の間, イホスファミド 2.5, 5, 10 mg/kg/日 (各 20 匹/群) を静脈内投与したが, 妊娠期間や分娩は正常で, 次世代児の生存性も良好であった。10 mg/kg/日投与群の次世代児でのみ, 離乳後, 水頭症等の異常が明瞭となり, 生存性や学習能の低下がみられたが, 生殖能は正常であった⁸²⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性 (モルモット)

モルモットの腹腔内にイホスファミド水溶液を単独投与 ($n = 6$), 又はそれに Freund's complete adjuvant (FCA) を加えてつくったエマルジョンを併用投与 ($n = 5$) して感作し, それぞれ 4 週間後にイホスファミドを静脈内に投与して全身アナフィラキシーの誘発を試みたが, ショック症状は全く認められなかった⁷⁵⁾。

2) 局所刺激 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種, 2 羽/群) の耳静脈内にイホスファミドの 1%又は 5%溶液を 1 mL/kg/日の割合で 1 回又は 5 回投与したが, 注射部位に刺激性を示す所見は全く認められなかった⁸³⁾。同様に, ウサギ背部僧帽筋及び大腿二頭筋内に投与すると, 1%溶液では, 溶媒投与時の刺激性と差がみられなかったが, 5%溶液では, 注射部位に出血斑, 筋腫脹が認められた⁷⁵⁾。

3) がん原性 (マウス)

マウス (A/He 系, 雌雄各 10 匹) にイホスファミドを週 3 回, 8 週間にわたり, 総量 450 mg/kg 以上腹腔内投与した場合に, 肺腫瘍数を有意に増加させた。1 マウスあたり 0.7 個の肺腫瘍を誘発する投与量を指標に, がん原性の強度を比較すると, イホスファミドはチオテパの 1/10 の強さであった⁸⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：注射用イホマイド 1g 劇薬，処方せん医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：イホスファミド 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年）

（9 頁「IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

室温保存（高温保存では変色・融解することがある。）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

注射用イホマイド 1g：10 瓶

7. 容器の材質

無色透明ガラスバイアル

バイアル：ソーダ石灰ガラス

キャップ：茶色ポリプロピレン・アルミニウム

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：シクロホスファミド，ニムスチン塩酸塩，チオテパ等

9. 国際誕生年月日

1976 年 7 月 13 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

承認年月日	1985年4月16日
承認番号	16000AMY00050000

11. 薬価基準収載年月日

1985年7月29日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2004年12月14日

追加承認された内容

「再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍）」の効能・効果追加，用法・用量追加

一部変更承認年月日：2005年2月14日

追加承認された内容

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法としての「悪性骨・軟部腫瘍（本剤単独投与の場合を含む），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）」の効能・効果追加，用法・用量追加

一部変更承認年月日：2012年3月21日

追加承認された内容

「悪性リンパ腫」の効能・効果追加，用法・用量追加

14～15頁「V. 1. 効能又は効果」，「V. 2. 用法及び用量」の項参照

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

再審査期間：1985年4月16日～1991年4月15日

再審査結果公表年月日：1992年6月3日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
注射用イホマイド1g	109034501	4211402D1020	644210058

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

- 1) Wheeler, B. et al. : J. Clin. Oncol., 1986, **4**, 28 200401719
- 2) Marti, C. et al. : Cancer Treat. Rep., 1985, **69** (1), 115 198500152
- 3) Antman, K. H. et al. : J. Clin. Oncol., 1989, **7** (1), 126 200500219
- 4) Elias, A. D. et al. : J. Clin. Oncol., 1990, **8** (1), 170 200500200
- 5) Cesne, A. L. et al. : J. Clin. Oncol., 1995, **13** (7), 1600 200500201
- 6) Patel, S. R. et al. : J. Clin. Oncol., 1997, **15** (6), 2378 200500202
- 7) Buesa, J. M. et al. : Ann. Oncol., 1998, **9**, 871 200500212
- 8) 塩野義製薬集計 ; 上岡 博ほか : 癌と化学療法, 1979, **6** (5), 1167
〔197901023〕 ほか
- 9) Loehrer, P. J. et al. : J. Clin. Oncol., 1998, **16** (7), 2500 200201216
- 10) Farhat, F. et al. : Cancer., 1996, **77** (6), 1193 200400822
- 11) Edmonson, J. H. et al. : J. Clin. Oncol., 1993, **11** (7), 1269 200400745
- 12) Antman, K. et al. : J. Clin. Oncol., 1993, **11** (7), 1276 200401394
- 13) Frustaci, S. et al. : J. Clin. Oncol., 2001, **19** (5), 1238 200401392
- 14) Fuchs, N. et al. : Ann. Oncol., 1998, **9**, 893 200401391
- 15) Miser, J. S. et al. : J. Clin. Oncol., 1987, **5**, 1191 198702500
- 16) Grier, H. E. et al. : N. Engl. J. Med., 2003, **348** (8), 694 200400735
- 17) Bacci, G. et al. : J. Clin. Oncol., 2000, **18** (1), 4 200400744
- 18) Kung, F. H. et al. : J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1995, **17** (3), 265 199500824
- 19) Crist, W. M. et al. : J. Clin. Oncol., 2001, **19** (12), 3091 200400733
- 20) Breitfeld, P. P. et al. : J. Pediatr. Hematol. Oncol., 2001, **23** (4), 225 200400738
- 21) Matthay, K. K. et al. : N. Engl. J. Med., 1999, **341** (16), 1165 200400740
- 22) Matthay, K. K. et al. : J. Clin. Oncol., 1998, **16** (4), 1256 200400729
- 23) Antoneli, C. B. et al. : Cancer, 2003, **98** (6), 1292 200400742
- 24) Schweinitz, D. et al. : Eur. J. Cancer, 1997, **33** (8), 1243 200400736
- 25) Fuchs, J. et al. : Cancer, 2002, **95** (1), 172 200400737
- 26) Abu-Ghosh, A. M. et al. : Ann. Oncol., 2002, **13**, 460 200400741
- 27) Dome, J. S. et al. : J. Pediatr. Hematol. Oncol., 2002, **24** (3), 192 200500194
- 28) 涌井 昭ほか : 社内資料 (各種悪性腫瘍患者に対する初期臨床試験 ; 少量
連日投与方法及び大量間歇投与方法の検討, 1971) 200401946
- 29) 武正勇造ほか : 社内資料 [各種悪性腫瘍患者に対する初期臨床試験 ; 間歇
静注 (500 ~ 1500 mg/日, 週 1 ~ 2 回) の検討, 1971] 200401948
- 30) 坂井保信 : 社内資料 (初期臨床報告 ; 中止例, 1971) 200401952
- 31) 大橋泰彦ほか : 社内資料 (各種悪性腫瘍患者に対する初期臨床試験, 1971) 200401949
- 32) 松田 実ほか : 社内資料 [投与方法の検討 (予報) , 1971] 200401956
- 33) 太田和雄ほか : 社内資料 (各種悪性腫瘍患者に対する使用経験, 1977) 200401954
- 34) Allen, L. M. et al. : J. Pharm. Sci., 1972, **61** (12), 2009 197200288

- 35) 山口健二ほか：基礎と臨床，1982，**16** (6)，2997 198200661
- 36) 市村宏子：癌と化学療法，1975，**2** (4)，605 197500555
- 37) Stekar, J. : *Arzneim.-Forsch.*, 1976, **26** (10), 1793 197600591
- 38) 星野 章ほか：第43回日本癌学会総会記事，1984，312 198402409
- 39) 田口鐵男ほか：社内資料（悪性腫瘍患者における血中濃度及び尿中排泄量の検討，1983） 198302288
- 40) Wagner, T. et al. : *J. Cancer Res. Clinic. Oncol.*, 1981, **100**, 95 198101631
- 41) 大槻俊治ほか：社内資料（ラットにおける分布，排泄，代謝，1982） 198201701
- 42) 高市松夫ほか：基礎と臨床，1982，**16** (6)，3009 198201662
- 43) 棚野義博ほか：社内資料（ウサギ及びラットにおける代謝，排泄，1981） 198101427
- 44) Chang, T. K. H. et al. : *Cancer Res.*, 1993, **53**, 5629 199302712
- 45) Roy, P. et al. : *Drug Metab. Dispos.*, 1999, **27** (6), 655 200201272
- 46) Huang, Z. et al. : *Biochem. Pharmacol.*, 2000, **59**, 961 200201282
- 47) 高見沢映ほか：Chem. Pharm. Bull., 1977, **25** (11), 2900 197700643
- 48) Gryn, J. et al. : *Bone Marrow Transplantation*, 1993, **12**, 217 199302440
- 49) Czauderna, P. et al. : *Eur J Pediatr Surg*, 2000, **10**, 300 200500222
- 50) Ortega, J. A. et al. : *Cancer*, 1997, **79**, 2435 199700144
- 51) 仲川義人：医薬品相互作用，1994，p. 474，医薬ジャーナル社，大阪 199401486
- 52) BCDSP（ボストン医薬品共同調査班）：JAMA, 1974, **227** (9), 1036 197400594
- 53) Bagley, C. M. et al. : *Cancer Res.*, 1973, **33**, 226 197300522
- 54) Witten, J. et al. : *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1980, **46** (5), 392 198001378
- 55) 関口慶二ほか：薬物相互作用 第V版，1987，p. 288，医歯薬出版，東京 198702543
- 56) 酒井正雄：向精神薬の相互作用，1996，p. 73，塩野義製薬 199600421
- 57) Kruger, H. U. : *Med. Klin.*, 1966, **61**, 1462 196600169
- 58) Hartshorn, E. A. : *Drug Interaction*, 1969, **3**, 196 196900293
- 59) 木村郁郎ほか：最新医学，1986，**41** (3)，449 198600211
- 60) 村尾正治ほか：日本小児科学会雑誌，1990，**94** (2)，392 199000097
- 61) Pratt, C. B. et al. : *J. Clin. Oncol.*, 1991, **9**, 1495 200500225
- 62) Skinner, R. et al. : *J. Clin. Oncol.*, 1993, **11**, 173 200500226
- 63) Jone, D. P. et al. : *Curr. Opin. Pediatr.*, 1995, **7**, 208 200500224
- 64) Skinner, R. et al. : *Med. Pediatr. Oncol.*, 2003, **41**, 190 200500223
- 65) Garcia, A. A., : *Ann. Pharmacother.*, 1995, **29** (6), 590 199500341
- 66) 重松信昭ほか：日本臨牀，1990，**48** (3)，562 199000150
- 67) Kirch, C. et al. : *Eur. J. Cancer*, 1997, **33** (14), 2438 200201243
- 68) Izquierdo, R. et al. : *Eur. J. Cancer*, 1993, **29** (14), 2072 200201242
- 69) Culine, S. et al. : *Eur. J. Cancer*, 1990, **26** (8), 922 200201244
- 70) Gerson, R. et al. : *J. Emerg. Med.*, 1997, **15** (5), 645 200201256
- 71) Izraeli, S. et al. : *Cancer*, 1994, **74** (5), 1627 200201250
- 72) 厚生省薬務局：医薬品研究，1993，**24** (4)，453 199302353
- 73) Raney, B. et al. : *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1994, **16** (4), 286 200500220

- 74) Trasler, J. M. et al. : Nature, 1985, **316**, 144 198503489
- 75) 山本研一ほか : 応用薬理, 1981, **22** (3), 405 198101366
- 76) 村岡義博ほか : 基礎と臨床, 1982, **16** (2), 431 198200666
- 77) 村岡義博ほか : 基礎と臨床, 1982, **16** (2), 439 198200665
- 78) 土谷 稔ほか : 基礎と臨床, 1982, **16** (2), 462 198200660
- 79) 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床, 1982, **16** (2), 508 198200664
- 80) 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床, 1982, **16** (2), 517 198200663
- 81) 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床, 1982, **16** (2), 542 198201646
- 82) 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床, 1982, **16** (2), 553 198200662
- 83) 山本研一ほか : 社内資料 (一般薬理作用, 1981) 198101590
- 84) Stoner, G. D. et al. : Cancer Res., 1973, **33**, 3069 197300542

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

効能・効果

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解

肺小細胞癌，前立腺癌，子宮頸癌，骨肉腫，再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍），悪性リンパ腫

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

悪性骨・軟部腫瘍，小児悪性固形腫瘍（ユウ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）

用法・用量

1. 肺小細胞癌，前立腺癌，子宮頸癌，骨肉腫の場合

通常，成人にはイホスファミドとして1日1.5～3g（30～60mg/kg）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし，末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍の場合

確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い，通常，成人にはイホスファミドとして1日1.2g/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし，末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお，患者の状態により適宜減量する。

3. 悪性リンパ腫の場合

(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，イホスファミドとして1日0.8～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注する。これを1コースとし，末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお，年齢，併用薬，患者の状態により適宜減量する。

(2) 総投与量はイホスファミドとして1コース10g/m²以下，小児では全治療コース80g/m²以下とする。

4. 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及び本剤単独投与の場合

(1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において，成人には，通常1コースは，イホスファミドとして1日1.5～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

総投与量は，イホスファミドとして1コース10g/m²以下とする。

なお，年齢，患者の状態により適宜減量する。

(2) 本剤の単独投与において，成人には，1コースは，イホスファミドとして総投与量14g/m²までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。

5. 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
- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，イホスファミドとして1日 1.5 ～ 3 g/m²（体表面積）を3 ～ 5日間連日点滴静注する。これを1コースとし，末梢白血球の回復を待って3 ～ 4週間ごとに反復投与する。
- なお，年齢，併用薬，患者の状態により適宜減量する。
- (2) 総投与量はイホスファミドとして1コース 10 g/m²以下，全治療コース 80 g/m²以下とする。

表XII-1 外国での発売状況

国名	アメリカ
会社名	Bristol-Myers Squibb
販売名	IFEX
剤形・規格	注射用 1.0 g, 3.0 g (1バイアル中)
発売年	1982年
効能・効果	本剤は既承認抗悪性腫瘍薬との併用で，胚細胞性精巣腫瘍の 3rd line 化学療法に適応される。使用に際しては，出血性膀胱炎予防目的で“メスナ”を併用する。
用法・用量	本剤は静脈内に5日間連続，1.2 g/m ² での投与が推奨されている。治療は3週間ごとに繰り返すか，あるいは血液毒性からの回復を待ってから行う（血小板数>10万/μL，WBC数>4000/μL）。 本剤投与時は，経口的にあるいは静脈内に水分を少なくとも1日あたり2Lは投与すること。メスナを出血性膀胱炎の防護剤として使用すること。 本剤は少なくとも30分以上かけゆっくり静脈内投与すること。 肝臓，腎臓の両方あるいはいずれか一方に障害のある少数の患者に本剤が投与されているが，こうした患者での最適量を決定する試験は実施されていない。

国名	ドイツ
会社名	Asta Medica (現 Baxter)
販売名	Holoxan
剤形・規格	注射用 200 mg, 500 mg, 1.0 g, 2.0 g (1バイアル中)
発売年	1977年
効能・効果	胚細胞腫瘍，卵巣癌*，子宮頸癌，乳癌*，非小細胞性気管支癌*，小細胞性気管支癌*，軟部組織肉腫，ユーイング肉腫，膝癌*，非ホジキンリンパ腫，ホジキン病
用法・用量	投与量は個々の患者の症状に合わせて増減すること。成人の単剤治療における最も一般的な投与量は分割投与で，1.2 ～ 2.4 g/m ² を5日間連続投与する（60 mg/kg 体重まで）。本剤は，高用量単回投与としても投与可能であるが，通常は24時間継続注入**とする。一般的に，投与量は5 g/m ² 体表面積**（125 mg/kg 体重）**であり，1サイクル8 g/m ² 体表面積（200 mg/kg 体重）を超えないこと。 高用量単回投与では，かなり重度の血液学的，尿路，腎並びにCNS毒性を予期しなければならない。イホマイド溶液の濃度が確実に4%を超えないように注意が必要である。 他の制癌剤と同様に，毎回，化学療法サイクル前及びサイクル間に血液像を調べなければならない。血液像に従って，投与量の調節が必要である。

(上記のほか，フランス，オーストラリア，オランダ，イタリア，スペイン，スウェーデン等約80カ国で承認・販売されている。) (2003年3月現在)

*：承認外効能・効果（14頁「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

**：承認外用法・用量（14～15頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

® : バクスター社登録商標

ドイツ バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪府中央区道修町3丁目1番8号