

3

重要な副作用等に関する情報

平成20年2月12日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介いたします。

1 シクロホスファミド（経口剤）、シクロホスファミド（注射剤）

①シクロホスファミド（経口剤）

販売名（会社名）	エンドキサン錠50mg（塩野義製薬）
薬効分類等	アルキル化剤
効能効果	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌 急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、 子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

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

②シクロホスファミド（注射剤）

販売名（会社名）	注射用エンドキサン100mg、注射用同500mg（塩野義製薬）
薬効分類等	アルキル化剤
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（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、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、膀胱癌、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

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）
3. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療
急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，
遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血，Wiskott-
Aldrich症候群，Hunter病等）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 肝機能障害，黄疸：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。
急性腎不全：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。
心筋障害，心不全，心タンポナーデ，心膜炎：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。

〈参 考〉 直近約3年間（平成16年4月1日～平成19年12月1日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
・急性腎不全：3例（うち死亡0例）[注射剤：2例，不明：1例]
・心タンポナーデ，心膜炎，心嚢液貯留：2例（うち死亡0例）
関係企業が推計したおおよその年間使用者数：①について，約1万2000人
②について，約6万6000人
（平成19年2月～平成20年1月）
販売開始：①について，平成4年10月
②について，昭和37年

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 50代	末梢血幹細胞 アフェレーシ ス (慢性腎不全， 前立腺肥大， 高血圧)	3000mg 2日間	急性腎不全 既往歴：糖尿病 不明 投与約5ヵ月前 投与開始日 慢性腎不全発症。 多発性骨髄腫発症。 末梢血幹細胞アフェレーシスのため，本剤（注射剤） 3000mg/日，本剤の副作用予防のため，メスナ1300mg× 3回/日，嘔気予防のため，塩酸グラニセトロン3mg/日 投与開始（いずれも2日間）。 夜に悪寒を伴う38℃の発熱が出現し，アセトアミノフェ ン400mg内服（1日間）。 投与2日目 (投与終了日) 終了1日後 本剤点滴投与終了後，嘔吐とともに水様便が徐々に頻回 (計11回排便)となり，腹痛出現。 嘔吐，下痢が続き，排便は1日10回。 体温は最高で37.2℃と解熱傾向。

しかし、採血でBUN、クレアチニン値ともに急上昇し、慢性腎不全の急性増悪が発現。
メシル酸パズフロキサシン600mg/日（9日間）、トランドラプリル0.5mg/日投与開始。
終了2日後 下痢は徐々に治まるが、嘔気は持続。
食事がとれないため中心静脈栄養とする（3日間）。
発熱軽快。
終了4日後 BUN、クレアチニン値上昇。
尿量350mL/日。
終了6日後 人工透析開始（3回/週）。
終了12日後 食事再開。
38℃の発熱出現（7日間）、原因不明であったが抗生剤点滴し徐々に軽快。
終了30日後 1日尿量は徐々に増え、クレアチニン値も安定しているため透析中断。
終了37日後 慢性腎不全の急性増悪は回復したが、後遺症あり。

臨床検査値

	投与6日前	終了1日後	終了5日後	終了12日後	終了28日後	終了37日後
BUN (mg/dL)	16	32	51	52	34	38
血清クレアチニン (mg/dL)	1.6	3.6	7.7	10.5	4.5	4.9

併用薬：メスナ、塩酸グラニセトロン、バシル酸アムロジピン、ランソプラゾール、アセトアミノフェン

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 50代	骨髄移植前治療 (なし)	2200mg 2日間	<p>心タンポナーデ、心嚢液貯留</p> <p>既往歴：肝障害（塩酸セフォゾプラン） 投与約9ヶ月前 全身倦怠感あり、近医受診。 血液検査で異常を認めた。 当院紹介、急性骨髄性白血病と診断。 化学療法開始。</p> <p>投与約5ヶ月前 骨髄検査にて寛解確認。 その後も化学療法継続。</p> <p>投与10日前 非血縁者間同種骨髄移植目的で入院。 投与5日前 全身放射線照射施行（2Gy×2回/日、3日間）。 投与3日前 ヘルペスウイルス感染予防のため、アシクロビル200mg×5回/日投与開始（16日間）。 投与開始日 骨髄移植の前治療のため、本剤（注射剤）2200mg/日、本剤による出血性膀胱炎予防のため、メスナ1260mg×3回/日投与開始（いずれも2日間）。</p> <p>終了1日後 移植片対宿主病の予防のため、タクロリムス水和物1.1mg投与開始（以後は血中濃度で適宜増減）。 終了3日後 骨髄バンクドナーからの同種骨髄移植施行。 終了4日後 移植片対宿主病の予防のため、メトトレキサート12～18mg/日投与開始（1～2日間隔にて計3回投与）。 終了10日後 心窩部から右上腹部痛の訴えあり。 CT、エコーでは心嚢液貯留と十二指腸の肥厚を認めた。 その後、抗生剤等を投与したが、血圧の低い状態が続いた。 塩酸ドパミン少量投与開始。</p> <p>終了29日後 血圧低下、尿量低下。 エコー再検で心嚢液の増量を認めた。 塩酸ドパミン、利尿剤増量。</p>

			終了30日後 心嚢穿刺300mL。 以後、血圧改善、尿量回復傾向あり。 ただし、塩酸ドパミンは継続中。 終了39日後 心タンポナーデ（血圧低下、尿量低下、心不全）の転帰は未回復。
併用薬：メスナ、アシクロビル			

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
3	女 30代	骨髄移植前治療 (なし)	2900mg 2日間	心膜炎 既往歴：なし 投与約2年前 全身倦怠感が出現し、近医受診。 白血球増多のため、当院紹介。 慢性骨髄性白血病と診断。 骨髄移植目的に入院、全身放射線照射施行（12Gy）。 投与開始日 骨髄移植の前治療のため、本剤（注射剤）2900mg/日投与開始（2日間）。 終了4日後 HLA一致の母親より骨髄移植を施行（ 147×10^8 個の有核細胞を輸注）。 終了6日後 発熱発現。 抗生剤、G-CSF投与開始。 終了9日後 前胸部痛出現。 ECG12誘導にST上昇認めたため心膜炎と診断。 ジクロフェナクナトリウム、プレドニゾン30mg/日投与開始（4日間）。 終了12日後 胸痛消失 終了約4ヵ月後 急性心膜炎回復。 退院。
併用薬：なし				