

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋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 (JAN) 洋名：Ifosfamide (JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1985年7月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社 提携：ドイツ バクスター社
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 https://med.shionogi.co.jp/

本IFは2022年10月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	31
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	31
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	31
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	31
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	32
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	33
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	33
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	38
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	49
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	51
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	51
1. 剤形	7	2. 毒性試験	52
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	54
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	54
4. 力価	8	2. 有効期間	54
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	54
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	54
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	54
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	6. 同一成分・同効薬	54
9. 溶出性	12	7. 国際誕生年月日	54
10. 容器・包装	12	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	54
11. 別途提供される資材類	12	9. 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	55
12. その他	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	55
V. 治療に関する項目	13	11. 再審査期間	55
1. 効能又は効果	13	12. 投薬期間制限に関する情報	55
2. 効能又は効果に関連する注意	13	13. 各種コード	55
3. 用法及び用量	13	14. 保険給付上の注意	55
4. 用法及び用量に関連する注意	14	XI. 文献	56
5. 臨床成績	15	1. 引用文献	56
VI. 薬効薬理に関する項目	23	2. その他の参考文献	57
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23	XII. 参考資料	58
2. 薬理作用	23	1. 主な外国での発売状況	58
VII. 薬物動態に関する項目	26	2. 海外における臨床支援情報	61
1. 血中濃度の推移	26	XIII. 備考	65
2. 薬物速度論的パラメータ	27	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	65
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27	2. その他の関連資料	65
4. 吸収	27		
5. 分布	27		
6. 代謝	29		
7. 排泄	30		

略語表

略語	略語内容
CR	著効 (complete response)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
DLF	用量規制因子 (Dose Limiting Factor)
ED ₅₀	50%有効量 (effective dose 50%)
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor)
ILS	延命期間 (increased life span)
LD ₅₀	50%致死量 (lethal dose 50%)
NBP	γ -(p-nitro-benzyl)-pyridine
PR	有効 (partial response)
SIADH	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)
VeIP	ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン (vinblastine、ifosfamide、cisplatin)
VOD	肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease)

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（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〕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。

「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）」等に基づき、公知申請を行い、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、公知申請を行い、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。

（「VI. 薬効薬理に関する項目」及び「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）

- (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（外国人によるデータ）。（「V. 5. (7) その他」の項参照）

- (3) 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。

（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年11月時点)

公知申請について

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」に対する有効性及び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。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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® for Injection

(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（JAN） [局外規]

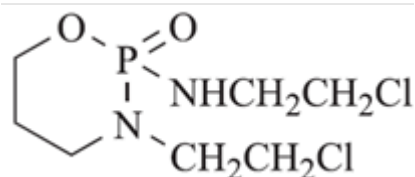
(2) 洋名（命名法）

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）又は本質

(±)-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

一般名：イホスファミド 略号：IFM、IFX、IFO

記号番号：NSC-109724

治験番号：Z4942

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(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±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	1 mL 未満		極めて溶けやすい
エタノール (95)	1 mL 未満		極めて溶けやすい
水	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
ジエチルエーテル	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい

*：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

吸湿性である [1]。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

47～51℃ [1]

(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

該当資料なし

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、におい、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 ヶ月間]

73%RH [室温 (20～30℃) ・遮光、6 ヶ月間]

試験結果：52%RH 保存では 3 ヶ月経時後から乾燥減量の増加を、また 9 ヶ月経時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 ヶ月経時後から、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、ガラス瓶中で 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 (°C)	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 (%)

塩野義製薬製造部内報告 (1982)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

局外規「イホスファミド」の確認試験法 [1]

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

標準品と同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

局外規「イホスファミド」の定量法 [1]

高速液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（粉末充填品）

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	注射用イホマイド1g
性状・剤形	白色の結晶性の粉末又は塊である。（注射剤）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

表IV-2 製剤の物性

販売名	注射用イホマイド1g
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

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	注射用イホマイド1g
有効成分	1 瓶中 イホスファミド 1 g

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

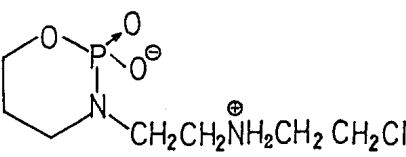
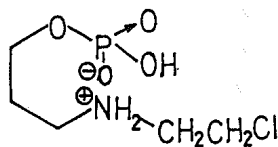
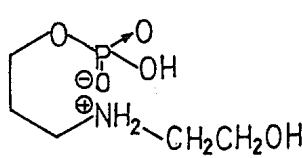
4. 力価

該当しない

5. 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表IV-4に示すとおりである。

表IV-4 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-ヒドロキシーテトラヒドロ-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。

6. 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、12ヵ月後で、外観での色調の変化なし。一部塊がガラス壁に固着し、類縁物質の増加、pHの変化を認めた。

2) 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1000lx、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（50000lx）、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-5 製剤の安定性

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（%）

塩野義製薬製造部部内報告（1982）

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 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。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

(2) 溶解後の安定性

注射用イホマイド 1g を注射用水 (大塚) 25 mL に溶解したときのデータを表IV-6 に示す。

表IV-6 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°C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	室温	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	37°C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
pH	5°C	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°C	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°C	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°C	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°C	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°C	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°C	0	0	0	0	0	3	3	4	4	
	室温	0	0	0	0	3	5	6	6	6	
	37°C	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 (%)

塩野義製薬製造部部内報告 (1982)

※: 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。(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

注射用イホマイド 1g 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-7 他剤との配合変化

分類	販売名	混合量	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	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	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250mg	250 mg/5 mL	8.35	無色澄明	変化なし	変化なし	8.37	8.39	8.32
	ブレオ注射用15mg	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	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	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	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	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
	注射用ビクシリンS500	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%)	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	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	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
グルタチオン 製剤	タチオン注射用100mg	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	シーバラ注	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	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	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	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	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	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	アブレゾリン注射用20mg	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	500 mg/2 mL	6.81	無色澄明	変化なし	変化なし	6.70	6.83	6.83

塩野義製薬製造部内部報告（1982）

※1：併用注意（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

※2：マイトマイシン注用 2mg の電子添文には「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 20mg の電子添文には「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」の電子添文には「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。

販売名及び配合に関する記載は、2022年9月時点での各社電子添文を参考とした。使用に際しては各社最新の電子添文を確認すること。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10 瓶 [1 g×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ソーダ石灰ガラス

キャップ：ポリプロピレン・アルミニウム

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

(1) 肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫

通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5～3 g（30～60 mg/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

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1.2 g/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

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0.8～3 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、小児では全治療コース80 g/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

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1.5～3 g/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10 g/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

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。

(解説)

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。〔8.1、9.1.1、9.2.2、11.1.2 参照〕

7.1.1 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。

7.1.2 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、7.1.1(4)に準じ尿のアルカリ化を図り、利尿剤を投与すること。

7.2 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。

〈再発又は難治性の胚細胞腫瘍〉

7.3 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。

7.4 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²⁾。

〈悪性骨・軟部腫瘍〉

7.5 本剤単独投与での用法・用量については、文献^{3)~8)}を参照すること。

[参 考]

電子添文 主要文献

- | | |
|--|-------------|
| 2) Wheeler,B.et al. : J.Clin.Oncol. 1986 ; 4 : 28-34 (PMID : 3510280) | [200401719] |
| 3) Marti,C.et al. : Cancer Treat.Rep. 1985 ; 69 : 115-117 (PMID : 3855382) | [198500152] |
| 4) Antman,K.H.et al. : J.Clin.Oncol. 1989 ; 7 : 126-131 (PMID : 2491883) | [200500219] |
| 5) Elias,A.D.et al. : J.Clin.Oncol. 1990 ; 8 : 170-178 (PMID : 2104923) | [200500200] |
| 6) Cesne,A.L.et al. : J.Clin.Oncol. 1995 ; 13 : 1600-1608 (PMID : 7541449) | [200500201] |
| 7) Patel,S.R.et al. : J.Clin.Oncol. 1997 ; 15 : 2378-2384 (PMID : 9196153) | [200500202] |
| 8) Buesa,J.M.et al. : Ann.Oncol.1998 ; 9 : 871-876 (PMID : 9789610) | [200500212] |

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない〔公知申請に基づき、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）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法、悪性リンパ腫の効能効果を取得した医薬品である〕

(2) 臨床薬理試験

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 [2]。
- 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回の間欠静注**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 [3]。
- 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 [4]。
- 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回間欠静注**のいずれか又は一部を症例により組み合わせ投与した（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 [5]。
- 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回の間欠静注**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、口渴、血管痛、全身倦怠の各1例であった [6]。
- 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回の間欠静注**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 [7]。

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）までの間欠投与**が可能であることが示唆された。

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。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

*：承認外効能・効果（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

**：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 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、「間欠法・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、「間欠法・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、「間欠法・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（「V. 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。（「V. 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」、「間欠法・その他」）に一部承認外の用量を含む。また、「間欠法・その他」は承認外の投与方法である。（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」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（「V.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。（「V.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 1.5～3g、投与日数 3～5日間」の範囲（表V-1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、1.5g未満群において奏効例はなく、1日投与量としては1.5g以上が必要と考えられた。

表V-1 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

#：承認外用法・用量（「V.3.(1) 用法及び用量の解説」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。（「V.3.(1) 用法及び用量の解説」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-2 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	1.5 g × 5 日	2/10	20.0
	2.0 g × 3 日	2/12	16.7
	2.0 g × 5 日	20/91	22.0
	3.0 g × 3 日	2/12	16.7
	3.0 g × 5 日	2/19	10.5
	計	172	28/144

奏効率：(奏効例数/有効性評価対象例数) × 100

*：「表V-1 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。（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」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-3 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				平均値（日数）
		14 日以内	21 日以内	28 日以内	29 日以上	
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。（「表 VIII-1 白血球減少の発現状況及び回復状況」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。

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。（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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、有効（PR）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、著効（CR）5例、PR8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、PR16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、CR1例、PR10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、CR1例、PR3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

「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

「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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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-4 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

2) 胚細胞腫瘍

再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、VeIP 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（外国人によるデータ）。

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] [12] [13] [14] [15] [16]

② 本剤単独療法 [17] [18] [19] [20] [21] [22]

5) 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 [16] [23] [24]、横紋筋肉腫 [25] [26]、神経芽腫 [27] [28]、網膜芽腫 [29]、肝芽腫 [30] [31]、腎芽腫 [32] [33]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）」

(<https://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

(<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5.html>) を参照すること。

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）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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

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*	
		ILS _{max} /ILS ₃₀ (mg/kg)	治療 係数 ^注	ILS _{max} /ILS ₃₀ (mg/kg)	治療 係数 ^注	ILS _{max} /ILS ₃₀ (mg/kg)	治療 係数 ^注
腹腔内-腹腔内 (移植翌日) n = 5~10/群	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 = 5~10/群	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 日間の生死を観察し、下記によって延命率を求め、その最大延命時（ILS_{max}）と 30%延命時（ILS₃₀）の投与量の比 ILS_{max}/ILS₃₀ を治療係数とした。

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

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

※：カルボコンは販売中止

② スペクトラム

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
	ドキシソルビシン塩酸塩	-	-	-	-	-	-	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
	ドキシソルビシン塩酸塩	-	±	-	±	-	-	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)

: カルボコン、クロモマイシン A₃ 及びネオカルチノスタチンは販売中止

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 = 5~10/群	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 = 5~10/群	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)、

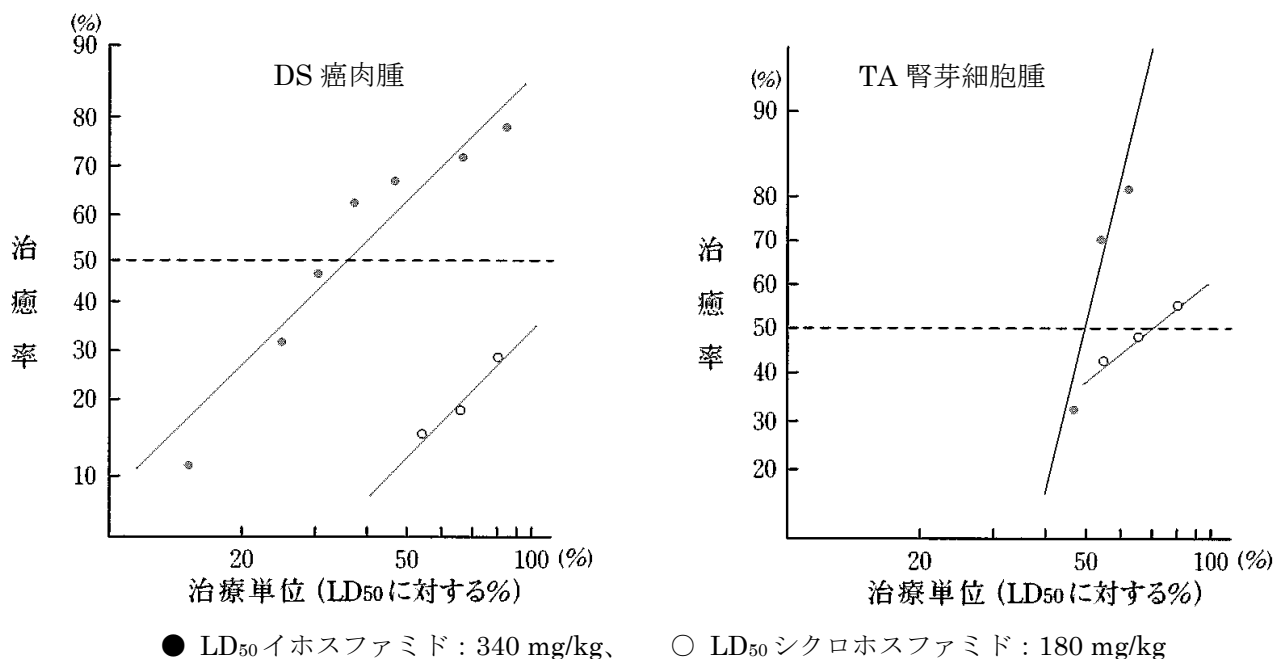
ED₅₀ (effective dose 50% ; 50%有効量) ; 皮下移植腫瘍の 50%増殖抑制投与量

LD₅₀ 値と ED₅₀ 値との比 LD₅₀/ED₅₀ を治療係数とした。

※：カルボコンは販売中止

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] (*in vivo*)。



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

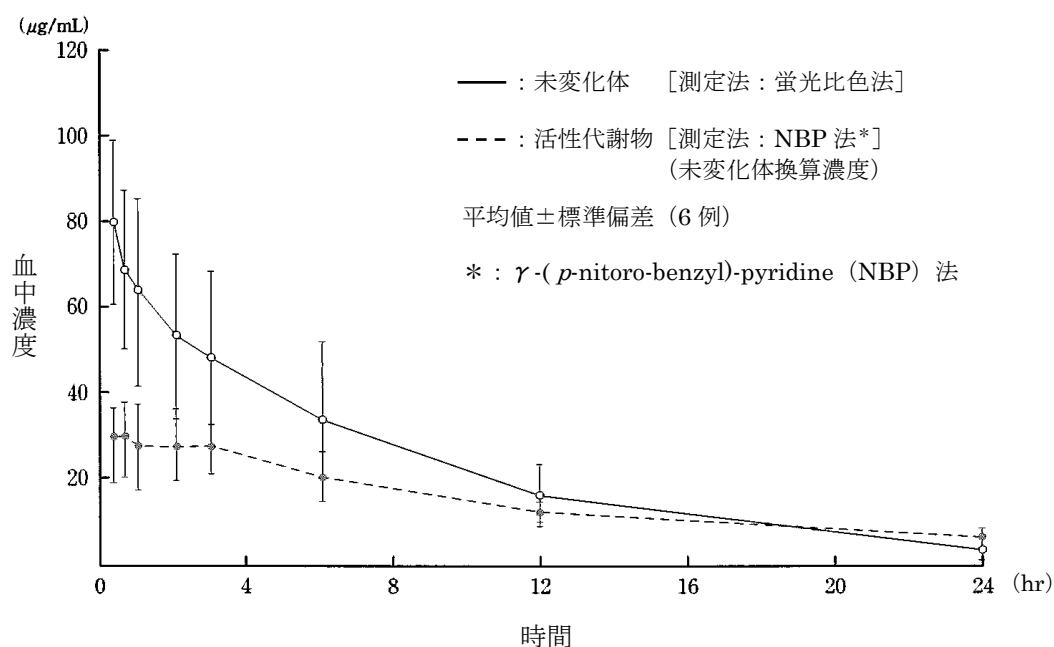
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 各種悪性腫瘍患者 6 例に注射用イホスファミド 40 mg/kg を静脈内単回投与した場合、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 μg/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 μg/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^注を静脈内単回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表VII-1に示す [40]（外国人によるデータ）。

表VII-1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)
20 ^注	8	0.39 ± 0.31	1.51 ± 0.89

（測定法：蛍光法）（平均値±標準偏差）

C_{max}：最高血漿中濃度

AUC₀₋₁₂：投与時から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注：本剤の承認された用法・用量は、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 1.5～3 g（30～60 mg/kg）を 3～5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。」（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII. 5 (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

妊娠 13 日目の雌ラット（Wistar 系）に ^{14}C -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は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^[41]。

(3) 乳汁への移行性

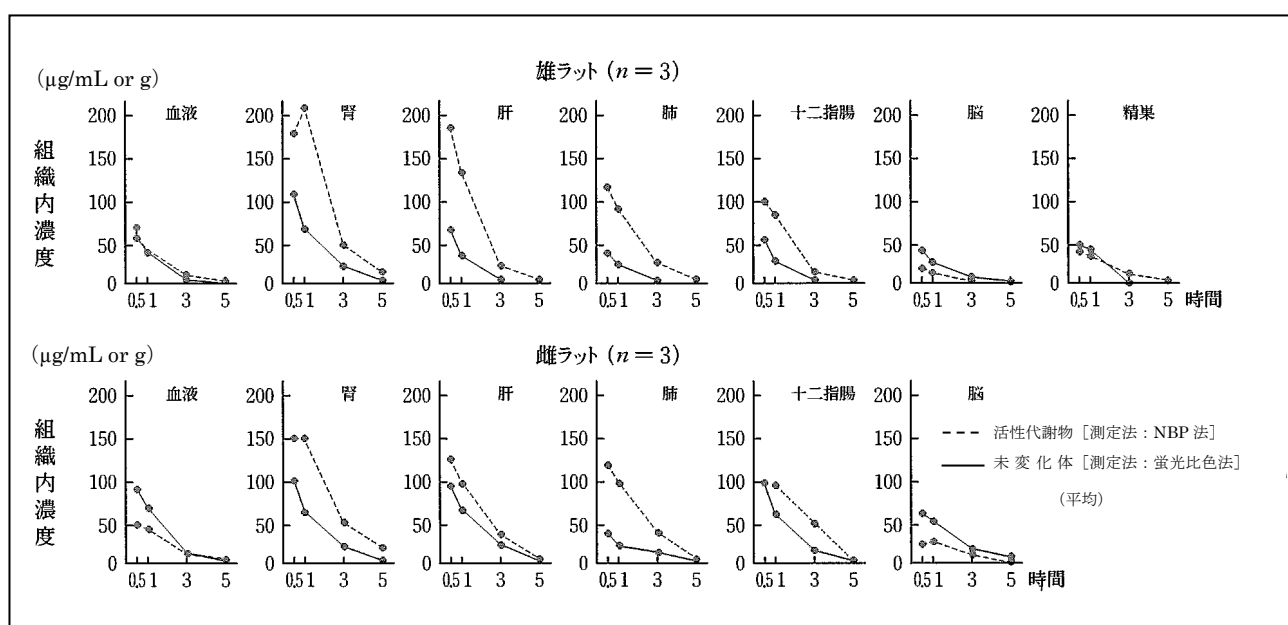
分娩後7日の授乳中の雌ラット(Wistar系)に ^{14}C -標識イホスファミド 50 mg/kg を静脈内投与した後、8時間までに乳汁を介して乳児ラットに移行した総放射能は乳児ラット1匹あたり、母ラットへの投与量の0.22%であった[41]。

(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

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図VII-2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[42]。



図VII-2 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)

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

[参考]

血清蛋白結合率

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、 ^{14}C -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[43]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

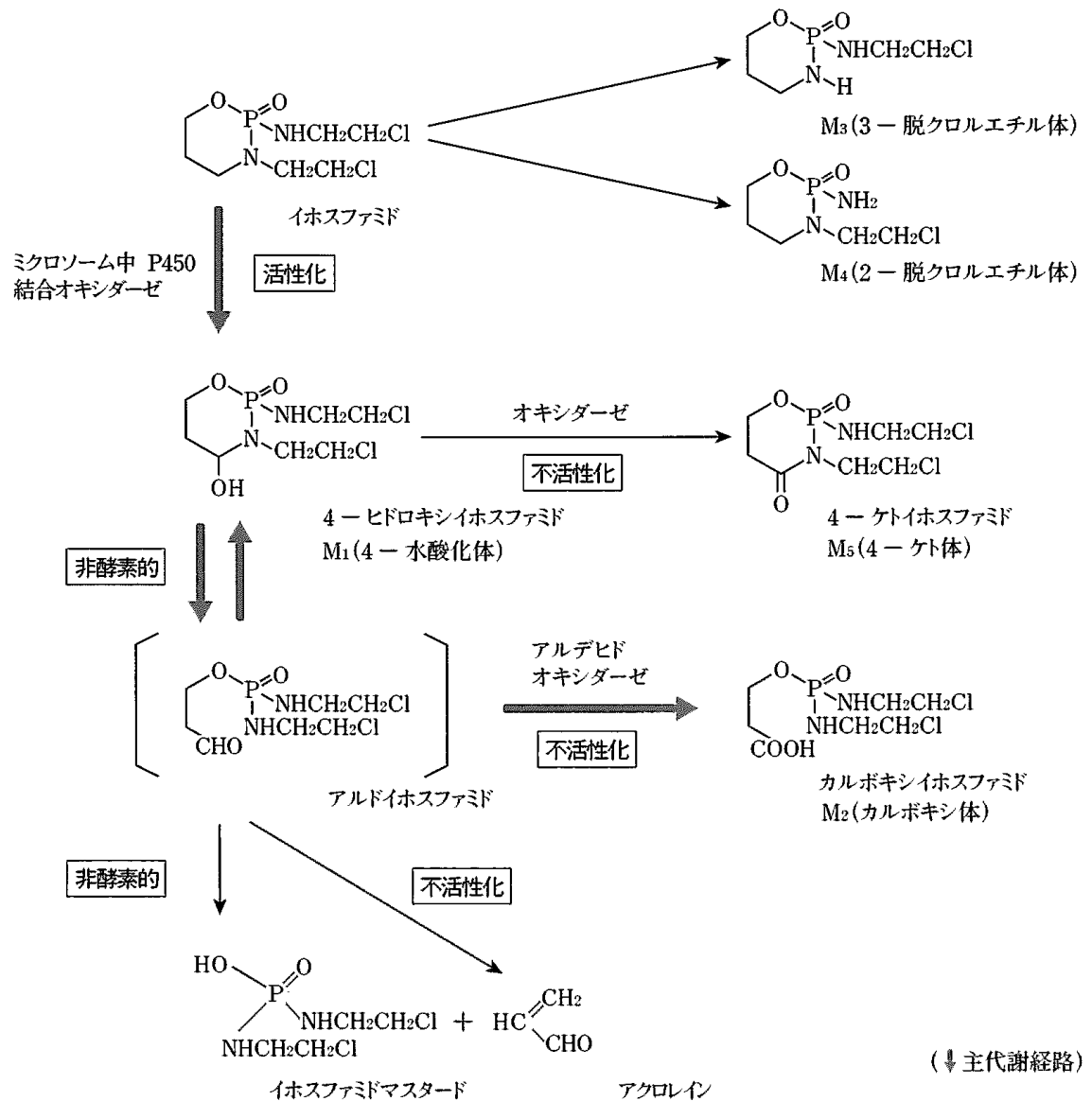
1) 代謝部位

イホスファミドは主に肝代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A4 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 [44] [45] [46] (*in vitro*)。

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2) 代謝経路

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図VII-3 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 [42] [43] [47]。



図VII-3 代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

「VII. 6. (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活性比、存在比率

1) 主な代謝物

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^註、アルドイホスファミド^註、イホスファミドマスタード^註、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 [42]。

注：活性代謝物

2) 代謝物の抗腫瘍活性

イホスファミド及びその代謝物の抗腫瘍活性は表VII-2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 [42] (*in vitro*、*in vivo*)。

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

7. 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

1) イホスファミドの未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約6%であった [40] (外国人によるデータ)。

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] (外国人によるデータ)。

① 尿中排泄

雌雄ラット (SD系) に¹⁴C-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 [41]。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 [43]。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 [42]。

② 胆汁中排泄

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 [41]。

③ 呼気中排泄

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 [41]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 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¹⁾。

[2.1、10.1 参照]

1.2 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、各併用薬剤の電子添文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。

〈小児悪性固形腫瘍〉

1.3 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、単独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、併用薬剤の電子添文を参照の上、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。

[参考]

電子添文 主要文献

1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantat. 1993 ; 12 : 217-220

(PMID : 8241979) [199302440]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 ペントスタチンを投与中の患者¹⁾ [1.1、10.1 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]。

〔参考〕

電子添文 主要文献

1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantat. 1993 ; 12 : 217-220

(PMID : 8241979) [199302440]

2.2 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。

2.3 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。〕 [9.1.1、9.2.1、9.2.2 参照]

（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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。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。本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用についても考慮すること。 [7.1、9.1.1、9.1.2、9.2.2、11.1.1-11.1.3 参照]

（解説）

本剤の主な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）

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 [9.1.3 参照]

（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。

8.3 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。

8.4 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。

〈悪性リンパ腫〉

8.5 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。

（解説）

「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）」(<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-20111028b.pdf>)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膀胱に障害のある患者（膀胱に重篤な障害のある患者を除く）

腎障害又は出血性膀胱炎が増悪するおそれがある。 [2.3、7.1、8.1、11.1.2、11.1.3 参照]

(解説)

本剤の主な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。

9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。 [8.1、11.1.1 参照]

(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。

9.1.3 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。 [8.2 参照]

(解説)

骨髄機能抑制に伴い、感染症が増悪することがある。

9.1.4 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。

9.1.5 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

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。 [11.1.3 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。 [2.3 参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

腎障害又は出血性膀胱炎が増悪するおそれがある。 [2.3、7.1、8.1、11.1.2、11.1.3 参照]

9.2.3 片腎の患者

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。 [11.1.3 参照]

(解 説)

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害が増悪するおそれがある。

(解 説)

本剤による AST、ALT 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。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。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。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

[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 ヶ月以内の患者

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 ヶ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 ヶ月間には投与すべきではない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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 [41]。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 3 歳以下の乳幼児では特に注意すること。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。 [11.1.3 参照]

(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。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」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 [51]ため、3 歳以下の乳幼児に対し注意を喚起した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意すること。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。

(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。

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。 [16.4.1 参照]

(解 説)

「VII. 6. (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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン [1.1、2.1 参照]	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 ¹⁾ 。	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 ¹⁾ 。

(解 説)

電子添文に記載されている患者 2 例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：カルムスチン）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]。

[参 考]

電子添文 主要文献

1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantat. 1993 ; 12 : 217-220

(PMID : 8241979) [199302440]

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。

（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 [52]。

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 [53]。
- 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（Student's t 検定、 $p < 0.01$ ） [54]。
- 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、有意に増加し、平均増加率は 37.5%であった（対応のある Wilcoxon 検定、 $2\alpha = 0.016$ ） [55]。

10.2 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
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 [56] [57]。

10.2 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
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 [58] [59]。

10.2 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
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。	機序は不明である。

（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^[60]。

脳症の症例^[61]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

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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、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。[8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 出血性膀胱炎、排尿障害（5%以上）

[7.1、8.1、9.1.1、9.2.2 参照]

（解説）

本剤の主な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 $<3000/\text{mm}^3$ 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 $3500/\text{mm}^3 \leq$ 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。

11.1.3 ファンコニー症候群（頻度不明）、急性腎障害（0.1%未満）

[8.1、9.1.1、9.1.5、9.2.2、9.2.3、9.7.2 参照]

(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 [62] [63] [64] [65]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 [66]。

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。

11.1.4 意識障害（0.1%未満）、幻覚、錯乱、錐体外路症状（0.1～5%未満）

11.1.5 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。

（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^[60]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。

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。

11.1.6 間質性肺炎（0.1～5%未満）、肺水腫（頻度不明）

（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^[67]。

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。

11.1.7 心筋障害、不整脈（いずれも頻度不明）

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。

（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。

11.1.8 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。

（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 [68] [69] [70]がある。

11.1.9 急性膵炎（頻度不明）

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。

（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 [71] [72]されている。

(2) その他の副作用

11.2 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 上昇、ALT 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	

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

◆ 副作用頻度一覧表等

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 [73]。

表Ⅷ-3 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況

対象	時期	承認時までの状況 (1970.12.~1982.8.)		使用成績調査の累計 (1985.4.16~1991.4.15)		計	
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	承認時までの状況 (1970.12.～1982.8.)		使用成績調査の累計 (1985.4.16～1991.4.15)		計	
		副作用の種類別発現例数・発現頻度 (%)					
副作用の種類							
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 上昇		31	3.8	5	0.8	36	2.45
血清 AST 上昇		31	3.8	6	0.9	37	2.52
肝機能障害		0	—	30	4.5	30	2.04
ALT 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 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
口渇		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	承認時までの状況 (1970.12.~1982.8.)		使用成績調査の累計 (1985.4.16~1991.4.15)		計	
	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
白血球増多症		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；24：453-460

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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.2 薬剤投与時の注意

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、コネクタ部分にひび割れが発生するおそれがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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⁹⁾。

[参考]

電子添文 主要文献

9) Trasler, J. M. et al. : Nature. 1985 ; 316 : 144-146 (PMID : 4040213) [198503489]

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 一般薬理 [74]

試験項目	動物種 (系統) 性、n/群	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/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/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/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/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/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/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/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/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/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

(3) 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

表区-2 急性毒性試験 [75]

(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

表区-3 亜急性毒性試験 [76] [77]

動物種 (系統) 性、n/群	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/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/群 " 4 mg："、各 5/群 " 6 mg："、各 5/群	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。

表区-4 慢性毒性試験 [76]

動物種 (系統) 性、n/群	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/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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

マウス (A/He 系、雌雄各 10/群) 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 [78]。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

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/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

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/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/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]。

「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」及び「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

3) 周産期及び授乳期投与試験

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/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]。

(6) 局所刺激性試験

ウサギ (日本白色種、2/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 [74]。

(7) その他の特殊毒性

抗原性

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 [74]。

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、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：注射用エンドキサン 100mg、500mg、ニドラン注射用 25mg、50mg、
リサイオ点滴静注液 100mg 等

7. 国際誕生年月日

1976年7月13日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
注射用イホマイド 1g	1985年4月16日	16000AMY00050000	1985年7月29日	1985年7月29日

9. 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

「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1992年6月3日

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の結果を得た。

11. 再審査期間

6年：1985年4月16日～1991年4月15日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
注射用イホマイド 1g	4211402D1020	4211402D1020	109034501	644210058

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

1. 日本薬局方外医薬品規格. 東京 : じほう ; 2002. p127.
2. 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 200401946
3. 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 200401948
4. 社内資料 : 初期臨床報告 ; 中止例 200401952
5. 社内資料 : 各種悪性腫瘍患者に対する初期臨床試験 200401949
6. 社内資料 : 投与方法の検討 (予報) 200401956
7. 社内資料 : 各種悪性腫瘍患者に対する使用経験 200401954
8. 塩野義製薬集計 ; 上岡博ほか : 癌と化学療法. 1979 ; 6 : 1167-1174 197901023
9. Loehrer, P. J. et al. : J. Clin. Oncol. 1998 ; 16 : 2500-2504 (PMID : 9667270) 200201216
10. Farhat, F. et al. : Cancer. 1996 ; 77 : 1193-1197 (PMID : 8635143) 200400822
11. Edmonson, J. H. et al. : J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 1269-1275 (PMID : 8315424) 200400745
12. Antman, K. et al. : J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 1276-1285 (PMID : 8315425) 200401394
13. Frustaci, S. et al. : J. Clin. Oncol. 2001 ; 19 : 1238-1247 (PMID : 11230464) 200401392
14. Fuchs, N. et al. : Ann. Oncol. 1998 ; 9 : 893-899 (PMID : 9789613) 200401391
15. Miser, J. S. et al. : J. Clin. Oncol. 1987 ; 5 : 1191-1198 (PMID : 3114435) 198702500
16. Grier, H. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2003 ; 348 : 694-701 (PMID : 12594313) 200400735
17. Marti, C. et al. : Cancer Treat. Rep. 1985 ; 69 : 115-117 (PMID : 3855382) 198500152
18. Antman, K. H. et al. : J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 126-131 (PMID : 2491883) 200500219
19. Elias, A. D. et al. : J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 170-178 (PMID : 2104923) 200500200
20. Cesne, A. L. et al. : J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 1600-1608 (PMID : 7541449) 200500201
21. Patel, S. R. et al. : J. Clin. Oncol. 1997 ; 15 : 2378-2384 (PMID : 9196153) 200500202
22. Buesa, J. M. et al. : Ann. Oncol. 1998 ; 9 : 871-876 (PMID : 9789610) 200500212
23. Bacci, G. et al. : J. Clin. Oncol. 2000 ; 18 : 4-11 (PMID : 10623687) 200400744
24. Kung, F. H. et al. : J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1995 ; 17 : 265-269 (PMID : 7620926) 199500824
25. Crist, W. M. et al. : J. Clin. Oncol. 2001 ; 19 : 3091-3104 (PMID : 11408506) 200400733
26. Breitfeld, P. P. et al. : J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2001 ; 23 : 225-235 (PMID : 11846301) 200400738
27. Matthay, K. K. et al. : N. Engl. J. Med. 1999 ; 341 : 1165-1174 (PMID : 10519894) 200400740
28. Matthay, K. K. et al. : J. Clin. Oncol. 1998 ; 16 : 1256-1266 (PMID : 9552023) 200400729
29. Antoneli, C. B. et al. : Cancer. 2003 ; 98 : 1292-1298 (PMID : 12973854) 200400742
30. Schweinitz, D. et al. : Eur. J. Cancer. 1997 ; 33 : 1243-1249 (PMID : 9301450) 200400736
31. Fuchs, J. et al. : Cancer. 2002 ; 95 : 172-184 (PMID : 12115331) 200400737
32. Abu-Ghosh, A. M. et al. : Ann. Oncol. 2002 ; 13 : 460-470 (PMID : 11996479) 200400741
33. Dome, J. S. et al. : J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2002 ; 24 : 192-198 (PMID : 11990305) 200500194
34. Allen, L. M. et al. : J. Pharm. Sci. 1972 ; 61 : 2009-2011 (PMID : 4638121) 197200288
35. 山口健二ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 2997-3008 198200661
36. 市村宏子 : 癌と化学療法. 1975 ; 2 : 605-614 197500555
37. Stekar, J. : Arzneim.-Forsch. 1976 ; 26 : 1793-1797 (PMID : 191035) 197600591
38. 待田智ほか : 第 43 回日本癌学会総会記事. 1984 ; 312 198402409
39. 田口鐵男 : PERSONAL COMMUNICATION. 1983 ; 14 198302288
40. Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clinic. Oncol. 1981 ; 100 : 95-104 (PMID : 7240346) 198101631
41. 高市松夫ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 3009-3022 198201662

42. 社内資料：ウサギ及びラットにおける代謝、排泄 198101427
43. 社内資料：ラットにおける分布、排泄、代謝 198201701
44. Chang, T. K. H. et al. : *Cancer Res.* 1993 ; 53 : 5629-5637 (PMID : 8242617) 199302712
45. Roy, P. et al. : *Drug Metab. Dispos.* 1999 ; 27 : 655-666 (PMID : 10348794) 200201272
46. Huang, Z. et al. : *Biochem. Pharmacol.* 2000 ; 59 : 961-972 (PMID : 10692561) 200201282
47. 高見沢映ほか : *Chem. Pharm. Bull.* 1977 ; 25 : 2900-2909 (PMID : 603962) 197700643
48. Gryn, J. et al. : *Bone Marrow Transplantat.* 1993 ; 12 : 217-220
(PMID : 8241979) 199302440
49. Czauderna, P. et al. : *Eur J Pediatr Surg.* 2000 ; 10 : 300-303
(PMID : 11194540) 200500222
50. Ortega, J. A. et al. : *Cancer.* 1997 ; 79 : 2435-2443 (PMID : 9191535) 199700144
51. Raney, B. et al. : *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994 ; 16 : 286-295
(PMID : 8062195) 200500220
52. 仲川義人 : 医薬品相互作用. 大阪 : 医薬ジャーナル社 ; 1994. p474 199401486
53. BCDSP (ボストン医薬品共同調査班) : *JAMA.* 1974 ; 227 : 1036-1040
(PMID : 4405931) 197400594
54. Bagley, C. M. et al. : *Cancer Res.* 1973 ; 33 : 226-233 (PMID : 4688880) 197300522
55. Witten, J. et al. : *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1980 ; 46 : 392-394
(PMID : 7376891) 198001378
56. 関口慶二ほか : 薬物相互作用 第V版. 東京医歯薬出版 ; 1987. p288-289 198702543
57. 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用. 1996 ; 73 199600421
58. Kruger, H. U. : *Med. Klin.* 1966 ; 61 : 1462-1463 (PMID : 5992109) 196600169
59. Hartshorn, E. A. : *Drug Interaction.* 1969 ; 3 : 196-197 196900293
60. 木村郁郎ほか : 最新医学. 1986 ; 41 : 449-457 198600211
61. 村尾正治ほか : 日本小児科学会雑誌. 1990 ; 94 : 392-396 199000097
62. Pratt, C. B. et al. : *J. Clin. Oncol.* 1991 ; 9 : 1495-1499 (PMID : 1649270) 200500225
63. Skinner, R. et al. : *J. Clin. Oncol.* 1993 ; 11 : 173-190 (PMID : 8418231) 200500226
64. Jone, D. P. et al. : *Curr. Opin. Pediatr.* 1995 ; 7 : 208-213 (PMID : 7787938) 200500224
65. Skinner, R. et al. : *Med. Pediatr. Oncol.* 2003 ; 41 : 190-197 (PMID : 12868118) 200500223
66. Garcia, A. A. : *Ann. Pharmacother.* 1995 ; 29 : 590-591 (PMID : 7663031) 199500341
67. 重松信昭ほか : 日本臨牀. 1990 ; 48 : 562-568 199000150
68. Kirch, C. et al. : *Eur. J. Cancer.* 1997 ; 33 : 2438 (PMID : 9616298) 200201243
69. Izquierdo, R. et al. : *Eur. J. Cancer.* 1993 ; 29 : 2072-2073 (PMID : 8280505) 200201242
70. Culine, S. et al. : *Eur. J. Cancer.* 1990 ; 26 : 922 (PMID : 2145942) 200201244
71. Gerson, R. et al. : *J. Emerg. Med.* 1997 ; 15 : 645-647 (PMID : 9348053) 200201256
72. Izraeli, S. et al. : *Cancer.* 1994 ; 4 : 1627-1628 (PMID : 8062195) 200201250
73. 厚生省薬務局 : 医薬品研究. 1993 ; 24 : 453-460 199302353
74. 山本研一ほか : 応用薬理. 1981 ; 22 : 405-426 198101366
75. 村岡義博ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 431-438 198200666
76. 村岡義博ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 439-461 198200665
77. 土谷稔ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 462-507 198200660
78. Stoner, G. D. et al. : *Cancer Res.* 1973 ; 33 : 3069 (PMID : 4202501) 197300542
79. 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 508-516 198200664
80. 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 517-541 198200663
81. 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 542-552 198201646
82. 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 553-568 198200662
83. 社内資料 : 一般薬理作用 198101590

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、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

(本邦の効能・効果、用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

表XII-1 外国での発売状況

国名	米国 (改訂年月: 2019年10月)										
会社名	Baxter Healthcare Corporation										
販売名	IFOSFAMIDE										
剤形・規格	注射用 1 g、3 g (1 バイアル中)										
承認年	1988年										
効能・効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Ifosfamide for Injection is indicated for use in combination with certain other approved antineoplastic agents for third-line chemotherapy of germ cell testicular cancer. It should be used in combination with mesna for prophylaxis of hemorrhagic cystitis.</p>										
用法・用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>Ifosfamide for Injection should be administered intravenously at a dose of 1.2 grams per m² per day for 5 consecutive days. Treatment is repeated every 3 weeks or after recovery from hematologic toxicity.</p> <p>In order to prevent bladder toxicity, Ifosfamide for Injection should be given with extensive hydration consisting of at least 2 liters of oral or intravenous fluid per day. Mesna should be used to reduce the incidence of hemorrhagic cystitis. Ifosfamide for Injection should be administered as a slow intravenous infusion lasting a minimum of 30 minutes. Studies of Ifosfamide for Injection in patients with hepatic or renal impairment have not been conducted [see Use in Specific Populations (8.6, 8.7)].</p> <p>Injections are prepared for parenteral use by adding <i>Sterile Water for Injection, USP</i> or <i>Bacteriostatic Water for Injection, USP</i> (benzyl alcohol or parabens preserved), to the vial and shaking to dissolve. Before parenteral administration, the substance must be completely dissolved. Use the quantity of diluents shown below to constitute the product:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosage Strength</th> <th>Quantity of Diluent</th> <th>Final Concentration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 gram</td> <td>20 mL</td> <td>50 mg per mL</td> </tr> <tr> <td>3 grams</td> <td>60 mL</td> <td>50 mg per mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>Solutions of ifosfamide may be diluted further to achieve concentrations of 0.6 to 20 mg/mL in the following fluids:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5% Dextrose Injection, USP 0.9% Sodium Chloride Injection, USP Lactated Ringer's Injections, USP Sterile Water for Injection, USP <p>Because essentially identical stability results were obtained for Sterile Water admixtures as for the other admixtures (5% Dextrose Injection, 0.9% Sodium Chloride Injection, and Lactated Ringer's Injection), the use of large volume parenteral glass bottles, VIAFLEX bags or PAB bags that contain intermediate concentrations or mixtures of excipients (e.g., 2.5% Dextrose Injection, 0.45% Sodium Chloride Injection, or 5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection) is also acceptable.</p> <p>Constituted or constituted and further diluted solutions of Ifosfamide for Injection should be refrigerated and used within 24 hours. Benzyl-alcohol-containing solutions can reduce the stability of ifosfamide.</p>		Dosage Strength	Quantity of Diluent	Final Concentration	1 gram	20 mL	50 mg per mL	3 grams	60 mL	50 mg per mL
Dosage Strength	Quantity of Diluent	Final Concentration									
1 gram	20 mL	50 mg per mL									
3 grams	60 mL	50 mg per mL									

用法・用量	Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.
-------	---

(2022年10月現在)

国名	英国 (改訂年月: 2022年2月)
会社名	Baxter Healthcare Ltd.
販売名	Ifosfamide
剤形・規格	注射用 1 g、2 g (1 バイアル中)
承認年月日	2012年4月4日
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Ifosfamide is a cytotoxic drug for the treatment of malignant disease. As a single agent it has successfully produced objective remissions in a wide range of malignant conditions. Ifosfamide is also frequently used in combination with other cytotoxic drugs, radiotherapy and surgery.</p> <p>Children and adolescents - see section 5.1-Paediatric population</p>
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Ifosfamide should only be administered when there are facilities for regular monitoring of clinical, biochemical and haematological parameters before, during and after administration and under the direction of a specialist oncology service by physicians experienced with this drug.</p> <p>Dosage must be individualised. Doses and duration of treatment and/or treatment intervals depend on the therapeutic indication, the scheme of a combination therapy, the patient's general state of health and organ function, and the results of laboratory monitoring.</p> <p>In combination with other agents of similar toxicity, a dose reduction or extension of the therapy-free intervals may be necessary.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>A guide to the dosage regimens used for most indications is given below:</p> <p>a) 8 - 12 g/m² equally fractionated as single daily doses over 3 - 5 days every 2 - 4 weeks.</p> <p>b) 5 - 6 g/m² (maximum 10 g) given as a 24 hour infusion every 3 - 4 weeks.</p> <p>The frequency of dosage is determined by the degree of myelosuppression and the time taken to recover adequate bone marrow function. The usual number of courses given is 4, but up to 7 (6 by 24 hour infusion) courses have been given. Re-treatment has been given following relapse.</p> <p>During or immediately after administration, adequate amounts of fluid should be ingested or infused to force diuresis in order to reduce the risk of urothelial toxicity. See Section 4.4.</p> <p>For prophylaxis of haemorrhagic cystitis, ifosfamide should be used in combination with mesna.</p> <p><u>Use in Patients with Renal Impairment</u></p> <p>In patients with renal impairment, particularly in those with severe renal impairment, decreased renal excretion may result in increased plasma levels of ifosfamide and its metabolites. This may result in increased toxicity (e.g., neurotoxicity, nephrotoxicity, haematotoxicity) and should be considered when determining the dosage in such patients. See section 4.3.</p> <p>Ifosfamide and its metabolites are dialyzable.</p> <p><u>Use in Patients with Hepatic Impairment</u></p> <p>Hepatic impairment, particularly if severe, may be associated with decreased activation of ifosfamide. This may alter the effectiveness of ifosfamide treatment. Low serum albumin and hepatic impairment are also considered risk factors for the development of CNS toxicity. Hepatic impairment may increase the formation of a metabolite that is believed to cause or contribute to CNS toxicity and also contribute to nephrotoxicity. This should be considered when selecting the dose and interpreting response to the dose selected. See section 4.3.</p>

用法・用量	<p><u>Use in Paediatric Patients</u></p> <p>In children, the dosage and administration should be determined by the tumour type, tumour stage, the general condition of the patient, any previous cytotoxic therapy, and whether chemotherapy or radiotherapy is to be administered concurrently. Clinical trials have involved doses of:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 5 g/m² over 24 hours b) 9 g/m² equally fractionated as single daily doses over 5 days c) 9 g/m² as a continuous infusion over 72 hours repeated at three weekly intervals. <p><u>Use in Elderly Patients</u></p> <p>In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy (See Section 5.2).</p> <p><i>Administration:</i></p> <p>Ifosfamide is inert until activated by enzymes in the liver. However, safe handling is required and advice is included under Pharmaceutical Precautions. The dry contents of a vial should be dissolved in Water for Injections as follows:</p> <p>1 g vial: add 12.5 ml of Water for Injections*</p> <p>The resultant solution of 8% of ifosfamide should not be injected directly into the vein. The solution may be:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. diluted to less than a 4% solution in Sodium Chloride 0.9% and injected directly into the vein, with the patient supine. 2. infused in Sodium Chloride 0.9% over 30-120 mins. 3. injected directly into a fast-running infusion, 4. made up in 3 x 1 litres of Sodium Chloride 0.9% and infused over 24 hours. Each litre should be given over eight hours. <p>See section 6.3 for in-use requirements.</p> <p>Care should be taken that extravasation does not take place, however, should it occur local tissue damage is unlikely and no specific measures need be taken. Repeated intravenous injections of large doses of Ifosfamide have resulted in local irritation.</p> <p>Mesna should be used to prevent urothelial toxicity.</p> <p>Where Ifosfamide is used as an i.v. bolus, increased dosages of mesna are recommended in children, patients whose urothelium may be damaged from previous therapies and those who are not adequately protected by the standard dose of mesna.</p> <p>The patient should be well hydrated and maintained in fluid balance, replacement fluids being given as necessary to achieve this. The fluid intake of patients on the intermittent regimen should be at least 2 litres in 24 hours.</p> <p>As Ifosfamide may exert an antidiuretic effect, a diuretic may be necessary to ensure an adequate urinary output.</p> <p>Urine should be sent for laboratory analysis before, and at the end of, each course of treatment, and the patient should be monitored for output and evidence of proteinuria and haematuria at regular intervals (4-hourly if possible) throughout the treatment period. The patient should be instructed to report any signs or symptoms of cystitis. Ifosfamide should be avoided in patients with cystitis from any cause until it has been treated.</p> <p>Antiemetics given before, during and after therapy may reduce nausea and vomiting. Oral hygiene is important.</p> <p>If leucocyte count is below 4,000/mm³ or the platelet count is below 100,000/mm³, treatment with Ifosfamide should be withheld until the blood count returns to normal.</p> <p>There should be no signs or symptoms of urothelial toxicity or renal or hepatic impairment prior to the start of each course of Ifosfamide.</p>
-------	--

* : 2 g vial: add 25 ml of Water for Injections

(2022年10月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p>Ifosfamide for Injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Fetal growth retardation and neonatal anemia have been reported following exposure to ifosfamide containing chemotherapy regimens during pregnancy.</p> <p>Animal studies indicate that ifosfamide is capable of causing gene mutations and chromosomal damage in vivo. In pregnant mice, resorptions increased and anomalies were present at day 19 after a 30 mg/m² dose of ifosfamide was administered on day 11 of gestation. Embryo-lethal effects were observed in rats following the administration of 54 mg/m² doses of ifosfamide from the 6th through the 15th day of gestation and embryotoxic effects were apparent after dams received 18 mg/m² doses over the same dosing period. Ifosfamide is embryotoxic to rabbits receiving 88 mg/m²/day doses from the 6th through the 18th day after mating. The number of anomalies was also significantly increased over the control group.</p> <p>Women should not become pregnant and men should not father a child during therapy with ifosfamide. Further, men should not father a child for up to 6 months after the end of therapy. If this drug is used should be apprised of the potential hazard to a fetus.</p>
英国の添付文書 (2022年2月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>The administration of ifosfamide during organogenesis has been shown to have a fetotoxic effect in mice, rats, and rabbits and therefore may cause fetal damage when administered to pregnant women.</p> <p>There are only very limited data available on the use of ifosfamide during pregnancy in humans. Fetal growth retardation and neonatal anaemia have been reported following exposure to ifosfamide-containing chemotherapy regimens during pregnancy. Multiple congenital deviations have been reported after use during the first trimester of pregnancy. Animal data generated with cyclophosphamide, another oxazaphosphorine cytotoxic agent suggest that an increased risk of failed pregnancy and malformations may persist after discontinuation of the agent as long as oocytes/follicles exist that were exposed to the agent during any of their maturation phases.</p> <p>In addition, exposure to cyclophosphamide has been reported to cause miscarriage, malformations (following exposure during the first trimester), and neonatal effects, including leukopenia, pancytopenia, severe bone marrow hypoplasia, and gastroenteritis.</p> <p>Based on the results of animal studies, human case reports and the substance's mechanism of action, the use of Ifosfamide during pregnancy, particularly in the first trimester, is advised against.</p>

<p>英国の添付文書 (2022年2月)</p>	<p>In every individual case, the benefits of the treatment will have to be weighed against possible risks for the fetus.</p> <p>If ifosfamide is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug or after treatment, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Ifosfamide is passed into the breast milk and may cause neutropenia, thrombocytopenia, low haemoglobin concentrations and diarrhea in children. Ifosfamide is contra-indicated for breast-feeding (see section 4.3).</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>Ifosfamide interferes with oogenesis and spermatogenesis. It may cause sterility in both sexes.</p> <p>Development of sterility appears to depend on the dose of ifosfamide, duration of therapy, and state of gonadal function at the time of treatment.</p> <p>Ifosfamide may cause transient or permanent amenorrhea in women and oligospermia or azoospermia in men.</p> <p><i>Female Patients</i></p> <p>Women treated with ifosfamide should be informed prior to treatment about the possibility to save and preserve their eggs.</p> <p>The risk of permanent chemotherapy-induced amenorrhea is increased in older women.</p> <p>Girls treated with ifosfamide during prepubescence may develop secondary sexual characteristics normally and have regular menses.</p> <p>Girls treated with ifosfamide during prepubescence subsequently have conceived.</p> <p>Girls who have retained ovarian function after completing treatment are at increased risk of developing premature menopause.</p> <p><i>Male Patients</i></p> <p>Men treated with Ifosfamide should be informed prior to treatment about the possibility to save pre-produced sperm kept in proper conditions.</p> <p>Sexual function and libido generally are unimpaired in these patients.</p> <p>Boys treated with ifosfamide during prepubescence may develop secondary sexual characteristics normally, but may have oligospermia or azoospermia.</p> <p>Some degree of testicular atrophy may occur.</p> <p>Azoospermia may be reversible in some patients, though the reversibility may not occur for several years after cessation of therapy.</p> <p>Men treated with ifosfamide have subsequently fathered children.</p> <p><u>Genotoxicity</u></p> <p>Ifosfamide is genotoxic and mutagenic in male and female germ cells. Therefore, women should not become pregnant and men should not father a child during therapy with ifosfamide.</p> <p>Women treated with ifosfamide should take contraceptive measures for at least 1 year after discontinuation of ifosfamide therapy.</p> <p>Men should not father a child for up to 6 months after the end of therapy.</p> <p>Sexually active women and men should use effective methods of contraception during these periods of time.</p>
------------------------------	---

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。</p> <p>9.7.2 3歳以下の乳幼児では特に注意すること。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。 [11.1.3 参照]</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

DAILYMED < <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm> > (2022/10/24 アクセス)

出典	記載内容
英国の添付文書 (2022年2月)	<p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p>Paediatric population</p> <p>Ewing's sarcoma</p> <p>In a randomized controlled trial, 518 patients (87% under 17 years of age) with Ewing's Sarcoma, primitive neuroectodermal tumour of bone or primitive sarcoma of bone were randomized to ifosfamide/etoposide alternating with standard treatment, or to standard treatment alone. In those with no metastases at baseline, there was a statistically significant improvement in 5 year survival for those receiving ifosfamide /etoposide (69%) compared to those on standard treatment alone (54%). Overall survival at 5 years was 72% in the ifosfamide/etoposide group compared to 61% in the standard treatment group. Similar toxicities were observed in both treatment arms. In those with metastases at baseline, there was no difference in 5 year event-free survival or 5 year overall survival between treatment groups.</p> <p>In a randomized comparative study of ifosfamide (VAIA regimen) and cyclophosphamide (VACA regimen) in 155 patients with standard risk Ewing's sarcoma (83% under 19 years of age), no difference in event free survival or overall survival was demonstrated. Less toxicity was demonstrated for the ifosfamide regimen.</p> <p>Other paediatric cancers</p> <p>Ifosfamide has been widely investigated in uncontrolled prospective exploratory studies in children. Various dosage schedules and regimens, in combination with other antitumour agents, have been used. The following paediatric cancers have been investigated: rhabdomyosarcoma, non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma, germ cell tumours, osteosarcoma, non-Hodgkins lymphoma, Hodgkins Disease, acute lymphoblastic leukaemia, neuroblastoma, Wilms tumour, and malignant CNS tumours. Favourable partial responses, complete responses and survival rates have been documented.</p> <p>A variety of dosage schedules and regimens of ifosfamide in combination with other antitumor agents, are used. The prescriber should refer to chemotherapy regimens for specific tumour type in choosing a specific dosage, mode of administration and schedules.</p> <p>Usually the doses of ifosfamide in pediatric tumors range from 0.8 to 3 g/m²/day for 2-5 days for a total dose of 4-12 g/m² for chemotherapy course.</p>

<p>英国の添付文書 (2022年2月)</p>	<p>Fractionated administration of ifosfamide is performed as intravenous infusion over a period ranging between 30 minutes and 2 hours, depending on the infusion volume or recommendations of protocol:</p> <p>Uroprotection with mesna is mandatory during ifosfamide administration with a dose equivalent to 80-120 % of ifosfamide. It is recommended to prolong Mesna infusion to 12-48 hours after the end of ifosfamide infusion. 20 % of the whole Mesna dose should be given as i.v start bolus. Hyperhydration with at least 3000 ml/m² is required during ifosfamide infusion and for 24-48 hours after the end of ifosfamide administration.</p> <p>Under treatment with ifosfamide, especially in case of long-term treatment, sufficient diuresis and regular control of renal function will be required. Children 5 years of age or younger may be more susceptible to ifosfamide-induced renal toxicity than older children or adults. Severe nephrotoxicity leading to Fanconi's syndrome has been reported. Progressive tubular damage resulting in potentially debilitating hypophosphatemia and rickets has been reported rarely but should be taken into consideration.</p> <p>Paediatric data from randomized controlled clinical studies are limited.</p>
------------------------------	--

MHRA <<https://products.mhra.gov.uk/>> (2022/10/24 アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

® : バクスター社登録商標



製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-1-8

提携 ドイツ バクスター社