

説明文書

成人再生不良性貧血における 免疫病態マーカーの意義を明らかにするための 多施設共同前方視的臨床試験

今からあなたに、この臨床試験の内容について説明させていただきます。この説明文書は、私たちの説明を補い、あなたの理解を深めるためのものですので、よく読まれて試験に参加いただけるかどうかご検討ください。

なお、この試験に参加されるかどうかはあなたの自由です。試験に参加した後でも、いつでも自由にやめることができます。もし断ったとしても、あなたのこれからの治療に差し支えることは全くありません。

この試験に参加されるかどうかを決めていただくためには、あなたに試験の内容についてできるだけ多く知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問・質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。

金沢大学医学部附属病院血液内科

初版

平成 18 年 4 月 7 日 作成

1. 臨床試験とは？

患者さんが病院で受けている治療は、現時点で最も良いと科学的に評価されている治療法が中心になっています。

それでは、どうしたら最も優れた治療法がわかるのでしょうか？ 新しい治療法（手術法、新薬など）が、これまでの治療より優れているかどうかはどうしたらわかるのでしょうか？

そのことを確かめるために行なうのが、「臨床試験」です。

「臨床試験」とは、試験計画にしたがって患者さんが治療を受け、医師はその治療法が患者さんにどのような効果をもたらすかを検討します。また、臨床試験では患者さんの身に及ぶ危険性も考えられるため、どのような試験についても患者さんを危険性から守るための様々な工夫がされています。

この臨床試験は参加された方の安全や人権を守るために、国が定めた基準に従って行われます。また、当院の臨床研究審査委員会で審査を受け、既に承認されています。

2. あなたの病気(症状)について

血液中には、赤血球・白血球・血小板という3種類の血球（血液細胞）が存在します。これらの血球は骨の中にある骨髄で造られます。骨髄には、造血幹細胞と呼ばれる全ての血球の「種」にあたる細胞が存在します。この造血幹細胞が何らかの原因によって持続的に少なくなった結果、血球が造られなくなった状態が再生不良性貧血です。

赤血球には全身に酸素を運ぶ働きがあるため、これが減少すると動悸・息切れ・立ちくらみなどの貧血症状が出現します。白血球には病原体を攻撃する働きがあるため、これが減少すると発熱などを伴う感染症を引き起こしやすくなります。血小板には出血を止める働きがあるため、これが減少すると出血しやすくなります。再生不良性貧血では通常3血球とも減少する（汎血球減少といいます）ため、貧血・発熱（感染症）・出血傾向が主な症状とされています。

3. 今回の臨床試験について

再生不良性貧血に対しては欧米を中心としてこれまでに多くの治療研究が行われてきました。その結果、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)とシクロスポリン(CsA)の併用療法によって約 7 割の患者さんに造血回復がもたらされることが明らかとなり、免疫抑制療法の有用性が確立されました。しかし、再生不良性貧血は、汎血球減少と骨髓の低形成を示す疾患の中から原因が明らかなものを除外することによって診断されるあいまいな病気であるため、全ての例に免疫病態が関与しているわけではありません。このため、実際には免疫病態を持っていないと思われる約 3 割の患者さんに対しては有害な治療を行っている可能性があります。しかし、これまで免疫病態を予測できる良いマーカーが確立されていなかったため、再生不良性貧血と診断された患者さんに対しては骨髓移植の適応がない限り無条件に免疫抑制療法が行われているのが実情です。

最近私達は、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 形質の血球(PNH 血球)が増加していることが、免疫抑制療法に対する反応性の重要な予測因子であることを後方視的な検討によって明らかにしました。また、再生不良性貧血患者の約 3 割では、diazepam-binding inhibitor-related protein (DRS-1)という蛋白に対する自己抗体が存在することを報告しました。さらに、再生不良性貧血におけるもう一つの自己抗原候補として最近モエシンを同定し、このモエシンに対する抗体が再生不良性貧血患者さんの約 3 割に検出されることを明らかにしました。

免疫抑制療法に対する高反応性はPNH血球を検出するだけでもある程度予測できますが、このPNH血球増加の意義は共通プロトコルを用いた前方視的な観察によって確認する必要があります。また、PNH血球の増加がない例であっても約4割が免疫抑制療法に反応して改善することから、PNH血球の増加とは別に免疫病態の存在を反映するマーカーを見出す必要があります。抗DRS-1抗体や抗モエシン抗体は一部のPNH血球陰性例でも検出されるので、免疫病態の独立したマーカーとなる可能性があります。これまでに、治療前に検体収集が可能であった21例の患者について、PNH血球、抗DRS-1抗体、抗モエシン抗体の有無と免疫抑制療法に対する反応性との関係を検討したところ、PNH血球が検出されなかった7例のうち、抗

DRS-1 抗体あるいは抗モエシン抗体が陽性であった 5 例の有効率は 60%であったのに対し、全てのマーカーが陰性であった 2 例はいずれも反応しませんでした。今回、前方視的に同様の検討を行えば、免疫抑制療法の効果予測因子としてのこれら自己抗体の意義を明らかにすることができると考えています。

再生不良性貧血は稀な疾患であるため、臨床的に有用な免疫病態のマーカーを見出すためには全国レベルの共同研究が不可欠です。そこで、治療前にこれら 3 種類のマーカーを検索し、共通プロトコールによる免疫抑制療法の効果との関係を明らかにするための多施設共同前方視的臨床試験を行っています。

4. 試験の方法について

1) 試験期間

免疫抑制療法開始後から 5 年間の経過観察を行います。

2) 試験スケジュール

2-1. 試験の概要(フローチャート)

診断・重症度分類・適格性の確認

↓

登録

↓

治療前の PNH 血球・抗 DRS-1 抗体・抗モエシン抗体の測定

↓

ATG+CsA+G-CSF 併用療法を開始

↓

3 カ月：中間治療効果判定

↓

CR/PR または 2 万/ μ L 以上の網状赤血球数増加例：CsA を継続

NR：CsA を継続+酢酸メテノロン 20mg/日の追加(女性の場合は適宜減量)

↓

6 カ月：最終治療効果判定

PNH 血球・抗 DRS-1 抗体・抗モエシン抗体の再測定

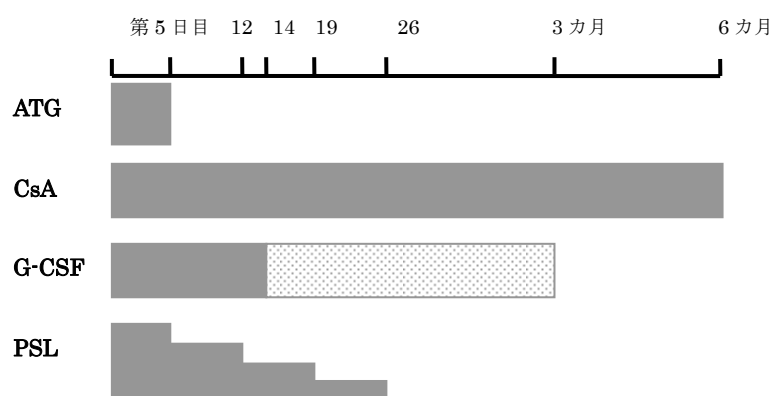


CR：CsA の減量開始 PR：CsA を継続 NR：施設の判断に任せる



5 年後まで 1 年ごとに予後を調査

2-2. 試験プロトコール(共通レジメン：ATG+CsA+G-CSF 併用)の概要



2-3. 試験薬剤の投与方法(投与期間および投与量)

①ATG(リンフォグロブリン®)

第 1 日目～第 5 日目：15mg/kg/日を連日 12 時間以上かけて点滴静注する。

②CsA(ネオーラル®)

第 1 日目～6 カ月間：6mg/kg/日の経口投与にて開始し適宜減量する。

③G-CSF(グラン®またはノイトロジン®)

好中球 200/ μ L 以上の例は原則的に投与しない。

好中球 200/ μ L 未満の例(stage 5)に対しては以下の通り。

第 1 日目～第 14 日目：保険収載量を連日で点滴静注する。

第 15 日目以降：保険収載量を隔日で点滴静注し、適宜減量・中止する。

④副腎皮質ステロイド(mPSL:メチルプレドニゾン、PSL:プレドニゾン)

第 1 日目～第 5 日目(5 日間) : mPSL 2.0 mg/kg/日を点滴静注する。

第6日目～第12日目(7日間) : PSL 1.0 mg/kg/日を経口投与する。

第13日目～第19日目(7日間) : PSL 0.5 mg/kg/日を経口投与する。

第20日目～第26日目(7日間) : PSL 0.2 mg/kg/日を経口投与する。

5. 予想される効果(効き目)と副作用について

今回の治療法は再生不良性貧血に対する標準的な治療法で、約7割の患者さんに造血回復がもたらされることが予想されます。また、今回用いる薬剤はいずれも保険薬として認められているものです。このため、これらの薬剤による毒性(別紙に副作用を示します)も許容範囲であると予想されます。ATGはウマ由来の蛋白であるため、強いアレルギー反応を引き起こすことがあります。これを防ぐためにATG投与開始時より副腎皮質ステロイド剤を併用します。また、あらかじめ少量のATGを投与し、これによって強いアレルギー反応が現れた際には本投与を中止することもあります。

これらの薬剤は、免疫抑制剤であるため、T細胞の減少によるウイルス、結核、真菌などの重症感染症が起こる可能性があります。これを防ぐために、治療開始後はこれらの病原体を検出する検査を定期的に行い、感染症の徴候が見られた際には速やかに集中的な治療を行います。

別紙に記載した以外にも、副作用は報告されています。副作用に関する最新の情報をお知りになりたいときは、いつでも主治医にお尋ね下さい。

この試験に参加されている期間中、新たにあなたの試験継続の意思に影響を与えるような情報を入手した場合には、直ちにお知らせいたします。さらに試験を始めた後に、この試験に関して重要な情報が得られた場合は、試験を続けることに関してもう一度同意をいただくことにしています。

6. 健康被害が生じた場合の補償について

この試験は、これまでの研究・試験結果に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。

今回の治療法は再生不良性貧血に対する標準的な治療法です。このため、副作用に対する治療は保険診療として行いますので、その費用はご本人の負担となります。

今回の試験的治療において副作用が発生した場合には、それに対する適切な治療を行います。投与量が添付文書に記載されている範囲内であれば、既知の副作用に対する治療費用はご本人の負担となります。

7. 試験参加に伴う費用負担について

この試験に用いるリンフォグロブリン、ネオーラルなどの薬剤は、再生不良性貧血に対する治療薬として保険認可されています。したがって、この薬があなたの治療を目的として使用される場合は、全て健康保険制度が適用されます。

高感度フローサイトメトリによるPNH血球の検出およびELISAによる抗DRS-1抗体・抗モエシン抗体の測定費用は研究事務局（金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学）が負担します。

8. あなたのプライバシー保護について

この治療によって得られた結果は、再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の効果を予測するための資料として使用します。専門の学会や学術雑誌に発表されることもありますが、個人情報には匿名化されるため、患者さんが特定されることはありません。患者さんの個人に関する情報が外部に公表されることも一切ありません。

また、この試験が適正に行われているかどうかを確認するために、臨床研究審査委員会などの関係者が、あなたの診療に関する記録（他科診療分や臨床試験参加以前の期間も含みます）を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられていますので、あなたのプライバシーにかかわる情報は守られます。

なお、最後のページにあります同意文書に署名（または記名・捺印）されると、この閲覧についてご了解いただいたこととなります。

9. 試験への参加の自由と同意撤回の自由について

本臨床試験に参加することは強制されるものではありません。この試験に参加するかどうかについては、よく考えていただき、あなた自身の自由な意思でお決めください。また、試験に参加することに同意された後、もしくは試験が始まった後でもいつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになっても、あなたのこれからの治療に差し支えることは一切ありません。

ただし、試験が開始された後に同意を取り下げた場合には、あなたの健康管理のため、追加検査していただく場合があります。また、それまでに得られた結果は、改めて承諾を得た上で使用させていただきます。

10. 他の治療法について

再生不良性貧血の治療法には今回用いる免疫抑制療法のほかに造血幹細胞移植や蛋白同化ホルモンの内服があります。

11. 試験中止となる場合の条件又は理由

- ① あなたが試験の中止を希望した場合あるいは同意の撤回をした場合
- ② 担当医師が、試験の継続が不相当であると判断した場合

12. あなたに守っていただきたいことについて

この試験に参加していただける場合は、次のことをお守りください。

① 試験に参加している間は、私たちの指示に従い、必ず診察、検査、投薬等を受けてください。退院後、もし、来院予定日に来院できない場合は、必ず私たちに連絡してください。

② 他の薬との組み合わせで薬の作用が強まったり弱まったりすることがありますので、普段服用している薬や、他の病院から出された薬がある場合には、参加される前に必ず私たちに伝えてください。

また、試験中に他の病院で治療を受ける場合や新たに薬を使用される場合は、事前に私たちに相談してください。

<臨床試験に関する窓口>

この治療について分からない点や心配なことがありましたら、いつでも担当医師に御相談ください。

この臨床試験ならびに治療の内容について、わからない言葉や、疑問、質問、もう一度聞きたいこと、更に詳細な情報を知りたいなどがありましたら、遠慮せずいつでもお尋ねください。試験が始まった後でも、わからないことや心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく私たちにご連絡ください。

相談窓口

金沢大学医学部附属病院血液内科

試験責任医師：中尾 眞二 職名：教授

あなたの担当医師： _____

電話：(病院代表) 076-265-2000 (血液内科研究室)：076-265-2275

以上、この臨床試験の内容について十分ご理解いただいたうえで、参加していただける場合は、最終ページの同意文書に同意年月日の記載と署名をしてご提出ください。署名していただきました同意文書は、あなたと病院がそれぞれ保管することになります。

この説明文書と同意文書（患者さん控え）を大切に保管しておいてください。

金沢大学医学部附属病院血液内科

初版

平成 18 年 4 月 7 日 作成

同意書

金沢大学医学部附属病院長 殿

私は、「成人再生不良性貧血における免疫病態マーカーの意義を明らかにするための多施設共同前方視的臨床試験（初版 平成 18 年 4 月 7 日 作成）」に参加するにあたり、説明文書を受け取り、以下の内容について説明を受けました。本試験の内容（目的と方法など）を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。説明文書と同意書の写しを受け取りました。

- ・ 目的と方法
- ・ 他の治療方法
- ・ 試験に参加することによって得られと予想される利益と不利益
- ・ いつでも自分の意思により中止できること、中止後も必要かつ可能な治療行為が行われ、病院および試験担当医師からなんら不利益を受けないこと
- ・ 個人のプライバシーが守られること
- ・ 健康被害時の補償に関すること
- ・ 今回の試験についての相談・問い合わせ窓口
- ・ 試験において守らなければならないこと

同意日：平成 年 月 日

ご本人 氏名

〒 -

現住所

代諾者 氏名

続柄 ()

〒 -

現住所

説明日：平成 年 月 日

所属

試験責任（分担）医師名

別紙：副作用（添付文書より転記）

【リンフォグロブリン】

承認時：調査症例数27例中すべての症例に何らかの副作用が報告された。主なものは、発熱・熱感26例（96.3%）、頭痛・頭重感20例（74.1%）、発疹19例（70.4%）、脱力感16例（59.3%）、眩暈、下痢各7例（25.9%）、肩こり、嘔吐、そう痒感、関節痛各6例（22.2%）、紫斑5例（18.5%）、浮腫、耳鳴各4例（14.8%）等であった。

使用成績調査（第3回安全性定期報告1998年9月時点）：調査症例数405例中375例（92.6%）1,900件の副作用が報告された。主なものは、発熱333件（82.2%）、発疹218件（53.8%）、ALT（GPT）上昇114件（28.1%）、熱感96件（23.7%）、浮腫76件（18.8%）、頭痛74件（18.3%）、AST（GOT）上昇73件（18.0%）、関節痛69件（17.0%）、悪心44件（10.9%）、頭重感40件（9.9%）等であった。

1. 重大な副作用

1). アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応（ショック等（2.8%））を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2). 感染症（7.4%）：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症（敗血症（2.1%）、肺炎（1.2%）等）が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

3). 間質性肺炎（0.5%）、肺水腫（頻度不明）：間質性肺炎、肺水腫が現れることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

4). 血小板減少（5.1%）：血小板減少が現れ出血傾向が増悪する恐れがあるので、定期的に血小板数を測定し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

5). 出血傾向：紫斑（8.8%）、血尿（2.3%）、鼻血（0.9%）、皮下出血斑（0.7%）、肺出血（0.2%）、消化管出血（0.2%）等の出血傾向が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、出血傾向が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

6). 重篤な肝障害（2.1%）：重篤な肝障害が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を

行う。

2. 重大な副作用（類薬）

急性腎不全：静注用人免疫グロブリンの投与により、急性腎不全が現れることが報告されているので、観察を十分に行い、尿量減少、クレアチニン上昇、BUN上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

3. その他の副作用（第3回安全性定期報告：承認時27例と使用成績調査405例の集計）。

1). 過敏症：（10%以上）発疹（50%以上）、（5～10%未満）そう痒感、（5%未満）蕁麻疹、血清病、筋肉痛、膨疹、発赤、紅斑等〔副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される〕。

2). 発熱及びインフルエンザ様症状：（10%以上）発熱（70%以上）、熱感、頭痛、頭重感、関節痛、（5～10%未満）腰痛、（5%未満）悪寒、戦慄、全身倦怠感、胸痛、胸部圧迫感、背部痛、咽頭痛、顔面潮紅等〔副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される〕。

3). 血液：（5%未満）白血球減少、好中球減少、リンパ節腫脹、貧血、溶血性貧血、クームス試験陽性、アルブミン低下・総蛋白低下等。

4). 血管：（5%未満）静脈炎、血管痛等〔注射針刺入部位に静脈炎が発生した場合は、部位を変えて点滴を行う〕。

5). 精神神経系：（5%未満）眩暈、肩こり、意識低下、冷感、振戦、しびれ（上肢しびれ、下肢しびれ、手足しびれ等）、痙攣等。

6). 消化器：（10%以上）悪心、（5～10%未満）下痢、嘔吐、（5%未満）食欲不振、しゃっくり、口腔内の痛み、腹部膨満感、腹痛、口内炎等。

7). 肝臓：（10%以上）AST上昇（GOT上昇）・ALT上昇（GPT上昇）、（5%未満）ビリルビン上昇・LDH上昇・ALP上昇・ γ -GTP上昇等の肝障害。

8). 泌尿器：（5%未満）蛋白尿、BUN上昇等の腎障害。

9). 循環器：（5～10%未満）血圧上昇、（5%未満）血圧低下、徐脈、動悸、頻脈、狭心痛、心拡大、心房細動、心室性期外収縮等。

10). 呼吸器：（5%未満）呼吸困難、咳、低酸素血症等。

11). その他：（10%以上）脱力感、浮腫、（5～10%未満）CRP上昇、（5%未満）体重増加、耳鳴、耳閉感、表皮剥離、帯状疱疹、口唇疱疹、注射側の手のしびれ等。

【ネオーラル】

本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例135例中、何らかの副作用が報告されたのは60例（44.4%）で、臨床検査値異常が報告されたのは73例（54.1%）であった。既存のサンディミュンから本剤に切り替えられた症例での臨床試験では、185例中29例（15.7%）で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例（23.8%）で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。

なお、サンディミュンカプセル・内用液・注射液に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は次のとおりである。

腎移植：1,929例中、何らかの副作用が報告されたのは555例（28.8%）で、主なものは腎機能障害227件（11.8%）、肝機能障害136件（7.1%）、多毛106件（5.5%）、振戦101件（5.2%）、糖尿74件（3.8%）、高血圧57件（3.0%）等であった（承認時まで及び再審査終了時までの集計）。

肝移植：27例中、何らかの副作用が報告されたのは9例（33.3%）で、主なものは多毛3件（11.1%）、歯肉肥厚2件（7.4%）、高血圧2件（7.4%）、BUN上昇2件（7.4%）等であった（承認時まで及び1991年11月4日までの集計）。

骨髄移植：218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8%）で、主なものは腎機能障害67件（30.7%）、多毛47件（21.6%）、高血圧9件（4.1%）、振戦9件（4.1%）等であった（承認時まで及び再審査終了時までの集計）。

ベーチェット病：361例中、何らかの副作用が報告されたのは269例（74.5%）で、主なものは腎機能障害124件（34.3%）、肝機能障害90件（24.9%）、多毛83件（23.0%）、熱感39件（10.8%）、歯肉肥厚24件（6.6%）等であった（承認時まで及び再審査終了時までの集計）。

乾癬：1,439例中、何らかの副作用が報告されたのは384例（26.7%）で、主なものは血圧上昇107件（7.4%）、腎機能障害57件（4.0%）、多毛44件（3.1%）等であった（承認時まで及び再審査終了時までの集計）。

再生不良性貧血、赤芽球癆：54例中、何らかの副作用（臨床検査値異常を除く）が報告された

のは24例（44.4%）で、主なものは多毛6件（11.1%）、嘔気6件（11.1%）、浮腫4件（7.4%）等であった（承認時までの集計）。

ネフローゼ症候群：550例中、何らかの副作用が報告されたのは162例（29.5%）で、主なものは多毛47件（8.6%）、高血圧44件（8.0%）、腎機能障害31件（5.6%）等であった（承認時までの集計）。

心移植、肺移植、脾移植については、国内において承認時まで、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1. 重大な副作用

1). 腎障害：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられ、主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値低下がみられ、尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる〕。また、器質的腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質線維化等）が現れることがある〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤との併用により起こりやすい〕（頻度不明）。なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2). 肝障害：AST上昇（GOT上昇）、ALT上昇（GPT上昇）、A1-P上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、黄疸が現れることがあるのでこのような場合には減量するなど適切な処置を行う（頻度不明）。

3). 中枢神経系障害：全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行う。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行う（頻度不明）。

4). 神経バチエット病症状：バチエット病患者において神経バチエット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は神経バチエット病症状悪化（頭痛悪化、発熱悪化、情動失禁悪化、運動失調悪化、錐体外路症状悪化、意識

障害悪化、髄液細胞増多悪化等) することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う(パーチェット病患者での頻度: 0. 1%~5%未満)。

5). 感染症: 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等) を併発することがあり、強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行う(頻度不明)。

6). 急性膵炎: 急性膵炎(初期症状: 上腹部激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等) が現れることがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行う(頻度: 0. 1%~5%未満)。

7). 血栓性微小血管障害: 溶血性尿毒症症候群(HUS: 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)(頻度: 0. 1%未満)、血栓性血小板減少性紫斑病様症状(TTP様症状)(血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする)(頻度不明)等の血栓性微小血管障害が現れることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行う。

8). 溶血性貧血(頻度不明)、血小板減少(0. 1%~5%未満): 溶血性貧血、血小板減少が現れることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行う。

9). 横紋筋融解症: 筋肉痛、脱力感、CK上昇(CPK上昇)、血中ミオグロビン上昇及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症が現れることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行う(頻度不明)。

10). 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚悪性腫瘍): 他の免疫抑制剤(副腎皮質ホルモン剤を除く)と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある(頻度不明)。

2. その他の副作用

1). 過敏症: (0. 1%~5%未満) 発疹 [このような場合には投与を中止する]。

2). 循環器: (5%以上又は頻度不明) 血圧上昇。

3). 血液: (0. 1%~5%未満) 貧血、白血球減少。

4). 消化器: (0. 1%~5%未満) 消化管潰瘍、悪心・嘔吐、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感。

5). 皮膚: (5%以上又は頻度不明) 多毛。

6). 精神神経系：(5%以上又は頻度不明)末梢神経障害、(0.1%~5%未満)振戦、頭痛、しびれ、眩暈、(0.1%未満)眠気、異常感覚。

7). 代謝異常：(0.1%~5%未満)糖尿・高血糖、高カリウム血症、高尿酸血症、高脂血症、低マグネシウム血症、(0.1%未満)体液貯留。

8). 感覚器：(0.1%~5%未満)耳鳴、(0.1%未満)視力障害、難聴。

9). 筋骨格系：(5%以上又は頻度不明)筋痙攣、(0.1%未満)ミオパシー、筋痛、筋脱力、関節痛。

10). その他：(5%以上又は頻度不明)月経障害、出血傾向(鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、良性頭蓋内圧亢進症、(0.1%~5%未満)歯肉肥厚、熱感、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加、(0.1%未満)のぼせ、女性化乳房。

【グラン】

(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む)。

末梢血幹細胞の動員ドナー：51例中全例に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は腰痛24件(47.1%)、頭痛10件(19.6%)、関節痛8件(15.7%)、発熱6件(11.8%)等であった。主な臨床検査値異常変動はLDH上昇44件(86.3%)、A1-P上昇35件(68.6%)、白血球減少・好中球減少15件(29.4%)、尿酸上昇12件(23.5%)、血小板減少7件(13.7%)、CRP上昇6件(11.8%)等であった
[グラン注射液効能追加時]。

好中球減少症の対象患者：延べ6,391例中679例(10.6%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は骨痛(胸部、腰部、骨盤部等)97件(1.5%)、発熱73件(1.1%)、腰痛52件(0.8%)、肝機能異常39件(0.6%)等であった。主な臨床検査値異常変動はLDH上昇222件(3.5%)、A1-P上昇202件(3.2%)、ALT(GPT)上昇68件(1.1%)、AST(GOT)上昇51件(0.8%)等であった
[グラン注射液承認時、安全性定期報告時及び効能追加時]。

1. 重大な副作用

1). ショック(頻度不明)：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2). 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎が発現又は間質性肺炎増悪することがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

3). 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行う。

4). 芽球の増加（頻度不明）：急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球増加を促進させることがあるので、観察を十分に行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止する。

5). 脾破裂（頻度不明）：造血幹細胞の末梢血中への動員を目的としてドナー及び患者に本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性があるので、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行う。

2. その他の副作用

1). 皮膚：（頻度不明）好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群等）、（1%未満）発疹、発赤。

2). 筋・骨格：（1～5%未満）骨痛、腰痛、（1%未満）胸痛、関節痛。

3). 消化器：（1%未満）悪心・嘔吐。

4). 肝臓：（1～5%未満）ALT上昇（GPT上昇）、（1%未満）肝機能異常、AST上昇（GOT上昇）。

5). 血液：（頻度不明）血小板減少。

6). その他：（頻度不明）脾腫、浮腫、（1～5%未満）発熱、LDH上昇、Al-P上昇、（1%未満）頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP上昇。

【ノイトロジン】

総症例1,776例中170例（9.6%）322件に副作用が認められた。その主な内訳は発熱40例（2.3%）、背部痛24例（1.4%）、頭痛21例（1.2%）、骨痛18例（1.0%）、芽球増加（急性骨髄性白血病患者の場合）17例（1.0%）、発疹10例（0.6%）、肝機能

異常7例（0.4%）、血小板減少7例（0.4%）、倦怠感7例（0.4%）、胸痛6例（0.4%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動は、LDH上昇5.6%（96/1,729）、A1-P上昇5.4%（91/1,696）、ALT（GPT）上昇2.2%（39/1,742）、AST（GOT）上昇1.4%（24/1,742）等であった（一変承認時：2001年12月）。

1. 重大な副作用

1). ショック（頻度不明）：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2). 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎が発現又は間質性肺炎増悪することがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

3). 芽球の増加（頻度不明）：急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球増加を促進させることがあるので、観察を十分に行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止する。

4). 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行う。

5). 脾破裂（頻度不明）：造血幹細胞の末梢血中への動員を目的としてドナー及び患者に本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性があるため、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により脾臓への影響を観察し、脾腫が認められた場合は、必要に応じて本剤の減量、中止等の適切な処置を行う。

2. その他の副作用：次のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行う。

1). 皮膚：（頻度不明）好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群等）、（0.1～5%未満）皮疹・発疹、皮膚そう痒感、蕁麻疹。

2). 肝臓：（0.1～5%未満）ALT上昇（GPT上昇）、AST上昇（GOT上昇）、肝機能異常。

3). 消化器：（0.1～5%未満）悪心、嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛。

- 4). 筋・骨格系：(頻度不明) 関節痛、(0. 1～5%未満) 骨痛、腰痛、腰背部痛、胸部痛。
- 5). 呼吸器：(頻度不明) 肺水腫、呼吸困難、低酸素血症、胸水。
- 6). 血液：(0. 1～5%未満) 血小板減少。
- 7). その他：(頻度不明) CRP上昇、尿酸上昇、動悸、浮腫、(5%以上) LDH上昇、A1ーP上昇、(0. 1～5%未満) 発熱、頭痛、倦怠感。

【ソル・メドロール】

急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック)：調査症例数4, 022例中、副作用発現症例は33例(0. 82%)であり、副作用発現件数は延べ33件であった。その主なものは、低血圧10件(0. 25%)等であった(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)。

腎臓移植に伴う免疫反応の抑制：調査症例数1, 378例中、副作用発現症例は339例(24. 6%)であり、副作用発現件数は延べ441件であった。その主なものは、糖尿169件(12. 3%)、感染112件(8. 13%)、胃腸出血39件(2. 83%)、肝機能異常28件(2. 03%)等であった(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)。

急性脊髄損傷における神経機能障害の改善：調査症例数81例中、副作用発現症例は5例(6. 17%)であり、副作用発現件数は延べ8件であった。その主なものは、血糖上昇3件(3. 70%)、糖尿2件(2. 47%)等であった(承認時までの調査の集計)。

気管支喘息：副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1. 重大な副作用

1). ショック(頻度不明)：ショックを起こすことがある(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行う)。

2). 心停止(頻度不明)、循環性虚脱(頻度不明)、不整脈(頻度不明)：本剤の高用量を急速静注することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等が現れたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合には緩徐に投与する。

3). 感染症(2. 04%)：ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発又は感

染症の徴候隠蔽、感染症悪化等が現れることがある（これらの感染症の発現頻度は、副腎皮質ホルモン剤を増量すると高くなるとの報告があるので、抗菌剤等による適切な処置を行う）。

4). 続発性副腎皮質機能不全（頻度不明）：続発性副腎皮質機能不全が現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直ちに再投与又は増量するなど適切な処置を行う。

5). 骨粗鬆症（頻度不明）、骨頭無菌性壊死（0.42%）：骨粗鬆症が現れ、脊椎圧迫骨折、病的骨折を起こすことがある。また、大腿骨頭無菌性壊死及び上腕骨頭無菌性壊死等の骨頭無菌性壊死が現れることがあるので、疼痛等の症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合にはMRI等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行う。

6). 胃腸穿孔（頻度不明）、消化管出血（0.75%）、消化性潰瘍（0.02%）：胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍が現れることがあるので、便潜血のチェック等の観察を十分に行い、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。

7). ミオパシー（頻度不明）：連用によりミオパシーが現れることがある。また、非脱分極性筋弛緩剤併用又は重症筋無力症等の神経筋接合部位障害のある患者において短期間でミオパシーが現れ、四肢麻痺に至ったことが報告されているので、筋力低下、CK上昇（CPK上昇）等の観察を十分に行い、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。

8). 血栓症（頻度不明）：心筋梗塞、腸間膜動脈血栓症等の血栓症が現れることがあり、また、血液凝固能亢進に伴って血小板減少が生じることがあるので、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。

9). 頭蓋内圧亢進（頻度不明）、痙攣（頻度不明）：頭蓋内圧亢進、痙攣が現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。

10). 精神変調（0.05%）、鬱状態（頻度不明）：精神変調、鬱状態が現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。

11). 糖尿病（頻度不明）：糖尿病が現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。

12). 緑内障（頻度不明）、後嚢白内障（0.11%）、中心性漿液性網脈絡膜症（頻度不明）、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）：連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力低下、ものがゆがんで見える、ものが小さく見える、視野の中心がゆがんで見えにくくなる、中心性漿液性網脈

絡膜症では限局性網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい（なお、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）。

13). 気管支喘息（頻度不明）：喘息発作の誘発又は喘息発作悪化が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

14). 心破裂（頻度不明）：急性心筋梗塞を起こした患者で、心破裂が現れたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

15). 脾炎（頻度不明）：出血性脾炎等の脾炎が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、輸液等の適切な処置を行う。

16). 鬱血性心不全（頻度不明）：鬱血性心不全が現れたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には心電図等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行う。

17). 食道炎（頻度不明）：食道炎が現れたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

18). カポジ肉腫（頻度不明）：カポジ肉腫が現れたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

19). 腱断裂（頻度不明）：アキレス腱断裂等の腱断裂が現れたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

20). 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）：AST上昇（GOT上昇）、ALT上昇（GPT上昇）、A1-P上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現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。

2. その他の副作用

1). 内分泌：（頻度不明）月経異常、クッシング様症状。

2). 消化器：（0.1%未満）嘔吐、（頻度不明）悪心。

3). 循環器：（0.1～5%未満）血圧降下、血圧上昇、（頻度不明）徐脈。

4). 精神神経系：（頻度不明）多幸症、不眠、頭痛。

5). 筋・骨格：（0.1%未満）関節痛、（頻度不明）筋力低下、筋肉痛。

6). 脂質・蛋白質代謝：（0.1%未満）満月様顔貌、（頻度不明）窒素負平衡。

7). 肝臓：（頻度不明）脂肪肝。

8). 体液・電解質：(頻度不明) 浮腫、低カリウム性アルカローシス、カリウム低下、ナトリウム貯留。

9). 眼：(頻度不明) 網膜障害、眼球突出。

10). 血液：(頻度不明) 白血球増多。

11). 皮膚：(0.1～5%未満) 創傷治癒障害、(頻度不明) 紫斑、ざ瘡、発汗異常、脂肪織炎、皮膚菲薄化・皮膚脆弱化。

12). 過敏症：(0.1%未満) そう痒、発疹、(頻度不明) 紅斑。

13). その他：(0.1%未満) 発熱、(頻度不明) 疲労感、仮性脳腫瘍、しゃっくり。

【プレドニン】

再評価結果における安全性評価対象例2, 299例中、副作用は512例(22.27%)に認められた。主なものは、満月様顔貌が110件等であった。

1. 重大な副作用：次の症状が現れることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には適切な処置を行う。

1). 誘発感染症、感染症増悪(頻度不明)。

2). 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病(頻度不明)。

3). 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血(頻度不明)：消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血が現れるとの報告があるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う。

4). 膵炎(頻度不明)。

5). 精神変調、鬱状態、痙攣(頻度不明)。

6). 骨粗鬆症、大腿骨頭無菌性壊死及び上腕骨頭無菌性壊死等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー(頻度不明)。

7). 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症(頻度不明)：連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障(症状：眼のかすみ)、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症(症状：視力低下、ものがゆがんで見える、ものが小さく見える、視野の中心がゆがんで見えにくくなる、中心性漿液性網脈絡膜症では限局性網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる)を来すことがあるので、定

期的に検査をすることが望ましい。

8). 血栓症（頻度不明）：血栓症が現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。

9). 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤が現れることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行う。

10). 硬膜外脂肪腫（頻度不明）：硬膜外脂肪腫が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど、適切な処置を行う。

11). 腱断裂（頻度不明）：アキレス腱断裂等の腱断裂が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど適切な処置を行う。

2. その他の副作用：次の症状が現れることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には適切な処置を行う。

1). 過敏症：（頻度不明）発疹等〔症状が現れた場合には投与を中止する〕。

2). 内分泌系：（頻度不明）月経異常、クッシング症候群様症状等。

3). 消化器：（頻度不明）下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進等。

4). 精神神経系：（頻度不明）多幸症、不眠、頭痛、眩暈等。

5). 筋・骨格：（頻度不明）筋肉痛、関節痛等。

6). 脂質・蛋白質代謝：（頻度不明）満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等。

7). 体液・電解質：（頻度不明）浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等。

8). 眼：（頻度不明）網膜障害、眼球突出等。

9). 血液：（頻度不明）白血球増多等。

10). 皮膚：（頻度不明）ざ瘡、多毛、脱毛、皮膚色素沈着、皮下溢血、紫斑、皮膚線条、皮膚そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎等。

11). その他：（頻度不明）発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数増減及び精子運動性増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・皮膚脆弱化・結合組織菲薄化・結合組織脆弱化。

【プリモボラン】

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確になる調査を実施していない。

次記の副作用が現れることがあるので、このような場合には適切な処置を行う。

1. 過敏症：(頻度不明) 過敏症状 [投与を中止する]。
2. 肝臓：(頻度不明) AST上昇 (GOT上昇)、ALT上昇 (GPT上昇) [特に長期投与する場合には定期的に臨床検査 (肝機能検査等) を行い、また、異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行う]。
3. 胃腸：(頻度不明) 悪心、嘔吐。
4. その他：(頻度不明)
 - 1). 女性：嗔声 (進行すると回復困難な場合があり、通常、月経異常が先発する例が多いとの報告がある)、多毛、ざ瘡、色素沈着、月経異常、陰核肥大、性欲亢進 [投与を中止する]。
 - 2). 男性：ざ瘡、陰茎肥大、陰萎、持続性勃起、(男性) 大量継続投与による精子減少・精液減少等の睾丸機能抑制 [投与を中止する]。