

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

アルキル化剤 日本薬局方 シクロホスファミド錠 エンドキサン[®]錠50mg Endoxan[®] Tablets
アルキル化剤 シクロホスファミド水和物散 経口用エンドキサン[®]原末100mg Endoxan[®]

剤 形	糖衣錠、散剤			
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	錠 50 mg	: 1 錠中	シクロホスファミド水和物 53.45 mg (無水物として 50 mg に相当)	
	経口用原末 100 mg	: 1 瓶中	シクロホスファミド水和物 106.9 mg (無水物として 100 mg に相当)	
一 般 名	和 名 : シクロホスファミド水和物 (JAN) 洋 名 : Cyclophosphamide Hydrate (JAN)			
製 造 販 売 承 認 年 月 日		製 造 販 売 承 認 年 月 日	薬 価 基 準 収 載 年 月 日	販 売 開 始 年 月 日
薬 価 基 準 収 載	錠 50 mg	2007 年 9 月 14 日 (販売名変更による)	2007 年 12 月 21 日 (販売名変更による)	1992 年 10 月 7 日
販 売 開 始 年 月 日	経口用原末 100 mg	2012 年 2 月 15 日	2012 年 6 月 22 日	2012 年 7 月 30 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 有 限 公 司 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 有 限 公 司 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://www.shionogi.co.jp/med/			

本 IF は 2021 年 8 月 改 訂 の 添 付 文 書 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	2	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	3	1. 警告内容とその理由	32
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由	34
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	35
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	42
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	49
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	57
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	57
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	58
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	58
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	59
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	59
1. 剤形	7	2. 毒性試験	60
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	62
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	62
4. 力価	8	2. 有効期間	62
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	62
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	62
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	62
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	6. 同一成分・同効薬	62
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	62
10. 容器・包装	10	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	63
11. 別途提供される資材類	11	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	63
12. その他	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	64
V. 治療に関する項目	12	11. 再審査期間	64
1. 効能又は効果	12	12. 投薬期間制限に関する情報	64
2. 効能又は効果に関連する注意	13	13. 各種コード	64
3. 用法及び用量	13	14. 保険給付上の注意	64
4. 用法及び用量に関連する注意	17	XI. 文献	65
5. 臨床成績	17	1. 引用文献	65
VI. 薬効薬理に関する項目	26	2. その他の参考文献	66
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26	XII. 参考資料	67
2. 薬理作用	26	1. 主な外国での発売状況	67
VII. 薬物動態に関する項目	27	2. 海外における臨床支援情報	72
1. 血中濃度の推移	27	XIII. 備考	76
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	76
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28	2. その他の関連資料	76
4. 吸収	28		
5. 分布	29		
6. 代謝	30		
7. 排泄	31		

略語表

略語	略語内容
AL	免疫グロブリン軽鎖 (immunoglobulin light-chain)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
C _{max}	最高血漿中濃度 (maximum plasma concentration)
CR	完全奏功 (complete response)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
dFLC	involved 及び uninvolved 遊離軽鎖の差 (difference between involved and uninvolved free light chains)
FLC	遊離軽鎖 (free light chain)
GC	ガスクロマトグラフィー (gas chromatography)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography)
LD ₅₀	50%致死量 (50% lethal dose)
SIADH	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)
TEN	中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis)
CyBorD	シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン (cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone)
DCyBorD	ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン (daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エンドキサン（一般名：シクロホスファミド水和物）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り、旧西ドイツのアスタ・ウェルケ社（現ドイツ バクスター社）研究所の Arnold ら^[1]により 1958 年に合成された。エンドキサンは当時の代表的な抗悪性腫瘍剤ナイトロジェンマスタードより治療効果がすぐれ、かつ毒性がより少ない化合物を探索する過程において見出され、欧米において精力的な臨床検討が実施された。国内においては、1959 年に臨床検討が開始され、1962 年に注射用製剤及び「エンドキサン錠」が発売され、それ以来、各種悪性腫瘍の治療に使用されている。

1976 年 1 月 22 日に再評価品目の指定（薬発第 74 号）を受け、再評価申請を行った結果、1982 年 8 月 10 日に有用性が認められたとの再評価結果（薬発第 707 号）を得た。

1983 年には、当初特殊コーティング錠として販売してきた「エンドキサン錠」の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）にバラツキのあることを Slee ら^[2]が報告したことに基づき、アスタ・メディカ社（現ドイツ バクスター社）において錠剤の剤形と生物学的同等性の関係について種々検討の結果、よりバラツキが少なく、容易に消化管から吸収される速溶錠として「エンドキサン P 錠」が開発された。国内においても 1987 年に臨床検討を開始し、1992 年に発売した。従来の「エンドキサン錠」は 1994 年に経過措置を終了し、販売を中止した。

その後、メディケーションエラー防止対策として、「エンドキサン P 錠」からリン（P）を連想させる速溶性を示す P（prompt：迅速な）を除き、規格含量も明確に表示した「エンドキサン錠 50mg」への販売名変更のための代替新規承認申請を行い、2007 年 9 月 14 日に承認された。

「治療抵抗性のリウマチ性疾患」については、学会等（日本リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班、小児薬物療法検討会議等）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一部会」で検討、評価された結果、本剤の有効性や安全性が医学薬学上公知であると判断された。この事前評価結果と「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（2010 年 8 月 31 日付薬食審査発 0831 第 2 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、「エンドキサン錠 50mg」に「治療抵抗性のリウマチ性疾患」の「効能・効果」及び「用法・用量」が 2011 年 2 月 23 日に追加承認された。

「ネフローゼ症候群」については、日本小児腎臓病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一部会」で検討、評価された結果、本剤の「ネフローゼ症候群」に対する有効性や安全性が医学薬学上公知であると判断された。この事前評価結果と「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」

（2011 年 4 月 27 日付薬食審査発 0427 第 10 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、「エンドキサン錠 50mg」に「ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）」の「効能・効果」及び「用法・用量」が 2011 年 9 月 16 日に追加承認された。

なお、上記ネフローゼ症候群において、小児に対する用量調節が容易で、粉碎を必要としない製剤の開発が日本小児腎臓病学会から要望され、バイアル入りの「経口用エンドキサン原末 100mg」

が 2012 年 2 月 15 日に承認された。

その後、公知申請により、「経口用エンドキサン原末 100mg」に「ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）」の「効能・効果」及び「用法・用量」が 2012 年 5 月 15 日に追加承認された。

「全身性 AL*アミロイドーシス」については、海外のガイドラインで標準治療の 1 つとして推奨されている本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用（CyBorD）療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）を加えた DCyBorD 療法として評価が行われた。未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした CyBorD 療法に対するダラツムマブ皮下注製剤の上乗せ効果を検討するランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、国際共同第Ⅲ相試験（54767414AMY3001 試験 [以下、AMY3001 試験]）が実施された結果、ダラツムマブ上乗せによる有効性及び DCyBorD 療法及び CyBorD 療法の良好な忍容性が確認された。更に AMY3001 試験において全体集団と日本人集団とで安全性プロファイルに顕著な差異は認められなかった。これらより、製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、「エンドキサン錠 50mg」に「全身性 AL アミロイドーシス」の「効能・効果」及び「用法・用量」が 2021 年 8 月に追加承認された。

*：免疫グロブリン軽鎖

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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」、「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）
- (2) ネフローゼ症候群に対しては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
- (3) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー、骨髄抑制、出血性膀胱炎、排尿障害、イレウス、胃腸出血、間質性肺炎、肺線維症、心筋障害、心不全、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、肝機能障害、黄疸、急性腎障害（急性腎不全）、横紋筋融解症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

個体差による AUC のバラツキが少なく、容易に消化管から吸収される速溶錠の製剤である（エンドキサン錠 50mg）。（「I. 1. 開発の経緯」、「VII. 4. 吸収」の項参照）

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

(2021 年 9 月時点)

公知申請について

「治療抵抗性のリウマチ性疾患」については、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、「エンドキサン錠 50mg」に「治療抵抗性のリウマチ性疾患」の「効能・効果」及び「用法・用量」が 2011 年 2 月 23 日に追加承認された。

「ネフローゼ症候群」については、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、「エンドキサン錠 50mg」に「ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）」の「効能・効果」及び「用法・用量」が 2011 年 9 月 16 日に追加承認された。

なお、上記ネフローゼ症候群において、公知申請により、「経口用エンドキサン原末 100mg」に「ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）」の「効能・効果」及び「用法・用量」が 2012 年 5 月 15 日に追加承認された。

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

エンドキサン®錠 50mg

経口用エンドキサン®原末 100mg

(2) 洋名

Endoxan®

(3) 名称の由来

endo (体内投与用の意) + oxan (含酸素環)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シクロホスファミド水和物 (JAN) [日局]

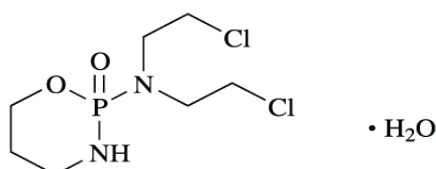
(2) 洋名 (命名法)

Cyclophosphamide Hydrate (JAN)、Cyclophosphamide (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 · H₂O

分子量: 279.10

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N,N-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名 : シクロホスファミド水和物

略号 : CP、CPA、CPM、CTX

開発番号 : S-7800R

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない^[3]。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性^[3]

(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
酢酸 (100)	1 mL 未満		極めて溶けやすい
エタノール (95)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
無水酢酸	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
クロロホルム	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
水	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい

*：日局 17 通則 30 による

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：45～53℃^[3]

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

4.27 [1-オクタノール/水]^[4]

(7) その他の主な示性値

水溶液の pH：1%溶液 pH 3.8、2%溶液 pH 3.7^[3]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

- (1) 冷所及び室温の密栓・遮光、室温の開栓・散光の 6 ヶ月間観察において、含量の低下及び薄層クロマトグラフィーによる異常スポットを認めなかった。
- (2) 37℃の密栓・遮光の 2 週間観察においては、含量の低下及び薄層クロマトグラフィーによる異常スポットを認めないが、3 週間観察では、薄層クロマトグラフィーによる異常スポットを認めた。
- (3) 以上より、高温では速やかに分解するが、室温・冷所においては比較的安定であると考えられる。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

日局「シクロホスファミド水和物」の確認試験法^[3]

- 1) 硝酸銀試液により沈殿を生じないが、この液を煮沸するとき白色の沈殿を生じる。
この沈殿は、希硝酸により溶けないが、過量のアンモニア試液により溶ける。
- 2) リン酸塩の定性反応(2)を呈する。

(2) 定量法

日局「シクロホスファミド水和物」の定量法^[3]

滴定終点検出法（指示薬：クリスタルバイオレット試液）

IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠：糖衣錠、原末：散剤

(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	エンドキサン錠50mg			経口用エンドキサン原末100mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠である。			白色の結晶又は結晶性の粉末である。（散剤）
外形				—
	表面	裏面	側面	
大きさ	直径 約 8.1 mm 厚さ 約 4.6 mm			—
質量	約 0.24 g			—

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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-2 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エンドキサン錠50mg	経口用エンドキサン原末100mg
有効成分	1錠中 シクロホスファミド水和物 53.45 mg (無水物として 50 mg に相当)	1瓶中 シクロホスファミド水和物 106.9 mg (無水物として 100 mg に相当)
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、グリセリン、リン酸水素カルシウム水和物、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、モンタン酸エステルワックス、ポリソルベート 20、カルメロースナトリウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、マクロゴール 35000、沈降炭酸カルシウム、酸化チタン、精製白糖	—

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 錠

長期保存試験

本剤を PTP 包装（片面ポリエチレンフィルム、片面アルミ箔）として紙箱に入れた検体を室温・散光で保存した場合、3 年間は外観変化及び含量変化をほとんど認めず安定であった。

表Ⅳ-3 製剤の安定性（錠）

(1 ロットの成績)

保存条件・保存形態	保存期間	試験項目	結果
室温・散光 PTP 包装、紙箱入	3 年	外観	変化なし
		含量*	規格内

*：測定法；高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

塩野義製薬製造本部部内報告（1995）

(2) 原末

該当資料なし

注：本剤は 2001 年 3 月 6 日に輸入承認を取得している「注射用エンドキサン 100mg」のラベルを張り替えて製造する製剤であり、品質は既承認の「注射用エンドキサン 100mg」と同じである。

〔参 考〕注射用エンドキサン 100mg の安定性試験

長期保存試験

表Ⅳ-4 製剤の安定性（原末）

保存条件	保存期間	試験項目	結果
2～8℃	36 ヶ月	性状、浸透圧比*1、 pH*1、含量*2	規格内

*1：シクロホスファミド（無水物換算）100 mg あたり 5 mL の生理食塩液を加えて溶解した。

*2：測定法；HPLC

山中 朗ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2005）

7. 調製法及び溶解後の安定性

経口用エンドキサン原末 100mg

(1) 調製法

〔参考：経口液剤の調製法〕

シクロホスファミド（無水物換算）100 mg（1瓶）あたり5 mLの精製水等を、シリンジを用いてバイアル内に注入し、薬剤を溶解させる。

シリンジを用いて薬液を回収し、投薬瓶に移した後、単シロップで10 mLに調製する。

調製時：

- 1) 本剤は、細胞毒性を有するため、調製時には手袋等を着用し、安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 2) 本剤はバイアル入りの散剤である。調製する際は、バイアルを開栓せずに溶解すること。
- 3) バイアルに精製水等を注入する際及び溶解時は、できる限り泡立たないように注意すること。
- 4) 溶解後、単シロップ等で経口液剤を調製すること。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

(2) 溶液後の安定性（経口用エンドキサン原末 100mg と同一成分である注射用エンドキサン 500mg を用いて安定性試験を実施）

本成分を精製水又は生理食塩液で溶解後、単シロップと混合した調製後製剤の安定性試験を実施した。

調製方法

注射用エンドキサン 500mg 1 バイアルにシリンジを用いて精製水又は生理食塩液 25 mL を注入して溶解させ、シリンジを用いて内容液全量を投薬瓶に移し、単シロップ 25 mL を正確に加えて混合し、密栓した（試験液の濃度はシクロホスファミド無水物として約 10 mg/mL である）。

試験結果

試験結果を表Ⅳ-5～7 に示した。25℃・60%RH・遮光で保存したとき、25℃・60%RH・蛍光灯下（約 900 lx）と同様の結果であったため、光の影響は受けないと判断した。

表Ⅳ-5 シクロホスファミド水和物の溶液後の安定性（5℃・遮光）

〔保存形態：溶液（投薬瓶*1・密栓）〕

（1 ロットの成績）

溶媒	保存条件	試験項目	保存期間				
			試験開始時	1 週間	2 週間	3 週間	4 週間
精製水 + 単シロップ	5℃ 遮光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		含量*2 (%)	100	99.5	99.0	97.7	97.3
生理食塩液 + 単シロップ		性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		含量*2 (%)	100	99.8	100.4	98.4	97.4

*1：容量 60 cc、本体；ポリプロピレン製、キャップ；ポリエチレン製

*2：初期値に対する残存率（%）で表示、測定法；HPLC

古家喜弘ほか：塩野義製薬分析化学センター内報告（2011）

表Ⅳ-6 シクロホスファミド水和物の溶液後の安定性 (25°C・60%RH・蛍光灯下)

[保存形態：溶液 (投薬瓶*1・密栓)]

(1ロットの成績)

溶媒	保存条件	試験項目	保存期間		
			試験開始時	8時間	24時間
精製水 + 単シロップ	25°C 60%RH 蛍光灯下 (約 900 lx)	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		含量*2 (%)	100	99.4	95.9
生理食塩液 + 単シロップ		性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		含量*2 (%)	100	100.2	96.0

*1：容量 60 cc、本体；ポリプロピレン製、キャップ；ポリエチレン製

*2：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；HPLC

古家喜弘ほか：塩野義製薬分析化学センター内報告 (2011)

表Ⅳ-7 シクロホスファミド水和物の溶液後の安定性 (25°C・60%RH・遮光)

[保存形態：溶液 (投薬瓶*1・密栓)]

(1ロットの成績)

溶媒	保存条件	試験項目	保存期間	
			試験開始時	24時間
精製水 + 単シロップ	25°C 60%RH 遮光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液
		含量*2 (%)	100	96.3
生理食塩液 + 単シロップ		性状	無色澄明の液	無色澄明の液
		含量*2 (%)	100	95.3

*1：容量 60 cc、本体；ポリプロピレン製、キャップ；ポリエチレン製

*2：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；HPLC

古家喜弘ほか：塩野義製薬分析化学センター内報告 (2011)

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 錠

日局一般試験法「溶出試験法回転バスケット法」により試験を行うとき、これに適合する (本品の 45 分間の溶出率は 80%以上である) [3]。

(2) 原末

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

エンドキサン錠 50mg：100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

経口用エンドキサン原末 100mg：10 瓶

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) 錠

PTP 包装

PTP シート：ポリエチレン、アルミニウム

2) 原末

瓶包装

バイアル：ガラス

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ブチルゴム

オーバーキャップ：ポリプロピレン

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

[エンドキサン錠 50mg]

○ 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌
急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍
ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

○ 全身性 AL アミロイドーシス

○ 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

○ ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

[経口用エンドキサン原末 100mg]

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌
急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍
ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

2. 効能又は効果に関連する注意

[エンドキサン錠 50mg]

5. 効能・効果に関連する注意

〈ネフローゼ症候群〉

診療ガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

ネフローゼ症候群に対しては、診療ガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

[参 考]

- 2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版 : 日本小児腎臓病学会雑誌. 2005 ; 18 : 170 [201101118]
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針 : 日本腎臓学会誌. 2011 ; 53 : 78-122 [201101119]
- 4) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009 : 日本腎臓学会編. 2009 [201101194]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

[エンドキサン錠 50mg]

〈自覚的並びに他覚的症状の緩解〉

(1) 単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100~200 mg を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

〈全身性 AL アミロイドーシス〉

他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m²（体表面積）を経口投与する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50~100 mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈ネフローゼ症候群〉

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50~100 mg を 8~12 週間経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日2～3 mg/kgを8～12週間経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常1日100 mgまでとする。原則として、総投与量は300 mg/kgまでとする。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

効能・効果	用法・用量
<p>1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌 急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫</p>	<p>(1) 単独で使用する場合 本剤を溶解し、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日100～200 mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。</p>
<p>2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患</p>	<p>本剤を溶解し、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日50～100 mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
<p>3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）</p>	<p>本剤を溶解し、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日50～100 mgを8～12週間経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>本剤を溶解し、通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日2～3 mg/kgを8～12週間経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常1日100 mgまでとする。原則として、総投与量は300 mg/kgまでとする。</p>

[参考：経口服液の調製法]

シクロホスファミド（無水物換算）100 mg（1瓶）あたり5 mLの精製水等を、シリンジを用いてバイアル内に注入し、薬剤を溶解させる。シリンジを用いて薬液を回収し、投薬瓶に移した後、単シロップで10 mLに調製する。 [「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照]

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈全身性 AL アミロイドーシス〉

全身性 AL アミロイドーシス患者に対するシクロホスファミド水和物の用法・用量は、AMY3001 試験（国際共同第Ⅲ相試験）の結果に基づき設定した。

AMY3001 試験では、CyBorD 療法にダラツムマブ皮下注製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ [遺伝子組換え] 30000 U）を併用した DCyBorD 療法と CyBorD 療法の有効性及び安全性を比較した。

CyBorD 療法は、海外のガイドラインで未治療の全身性 AL アミロイドーシスに対する標準治療の 1 つとして推奨され、汎用されている。全身性 AL アミロイドーシスに対する CyBorD 療法を評価したガイドラインで引用されている主要な公表論文に基づき、併用するボルテゾミブ、シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンの用法・用量を決定した。

これらの論文でシクロホスファミド水和物の用法・用量は 300～350 mg/m²（最大 500 mg）を週 1 回経口投与であった。更に、シクロホスファミド水和物の経口投与と静注投与の AUC を比較した結果、バイオアベイラビリティが 95.8%と類似していることを示す論文が公表されている。これらの成績を踏まえて、AMY3001 試験のシクロホスファミド水和物の用法・用量は、1 週間隔で 300 mg/m²（無水物換算）を経口又は静脈内投与と設定し、週間投与量は、体表面積にかかわらず 500 mg（無水物換算）までとした。300 mg/m² と設定した理由は、300 mg/m² の投与量を採用している研究結果が多いこと、300 mg/m² 投与と比較して 350 mg/m² の投与効果が明確にすぐれることを示す研究結果が得られていないこと、及び有効性に加えて安全性面で骨髄抑制作用も考慮したことである。したがって、国内においても同様の用量を設定した。

AMY3001 試験では、主要評価項目である血液学的完全奏功（CR）率で、CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で統計学的に有意な改善が認められ、全体集団だけでなく日本人集団でも一貫して認められた。また、CyBorD 療法及び DCyBorD 療法、全体集団及び日本人集団で、忍容性は良好であった。

更に、AMY3001 試験では、シクロホスファミド水和物の投与経路別（経口投与又は静脈内投与）に有効性主要評価項目（CR 率）及び有害事象発現状況について事後解析が行われた。解析例数は、経口投与のみが DCyBorD 群 115 例、CyBorD 群 119 例（以下同順）、静脈内投与のみが 56 例、45 例であった。その結果、投与経路ごとの CR 率は、経口投与のみでは DCyBorD 群 49.6%、CyBorD 群 20.2%（以下同順）、静脈内投与のみでは 66.1%、17.8% であり、いずれの投与経路別の CR 率も全体集団と同程度であった。安全性については、投与経路別の有害事象の発現割合は、全ての有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、死亡に至った有害事象（Grade 5）、重篤な有害事象、及び全ての治験薬の投与中止に至った有害事象のいずれも試験全体の発現割合と比較して明らかな差はなかった。以上のことから、全身性 AL アミロイドーシス患者に対する有効性及び安全性が、シクロホスファミド水和物の静脈内投与と経口投与とで同程度であったことに加えて、いずれも試験全体の成績と比較して明らかな差が認められなかったことから、AMY3001 試験で選択されたシクロホスファミド水和物の用法・用量は適切であったと考える。

以上より、全身性 AL アミロイドーシス患者に対する推奨用法・用量及び投与量の上限を設定した。

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

用法・用量については、文献調査により国内では 50～100 mg/日の投与であったことから、50～100 mg/日とすることが妥当と判断した。

〈ネフローゼ症候群〉

投与対象を小児に限定しないことから、小児及び成人におけるそれぞれの用法・用量について検討した。

成人の用法・用量については、ネフローゼ症候群診療指針で、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症及び巣状糸球体硬化症のステロイド抵抗例等に追加する免疫抑制薬の一つとして「シクロホスファミド 50～100 mg/日、8～12 週投与」が挙げられている。また、海外の文献では、用量を 1.5～2.5 mg/kg/日、投与期間を 8～12 週間としたものが多く、国内の文献（1 報）では 2 mg/kg/日を 8 週間経口投与とされていることから、国内外で同様の用法・用量で用いられていると考えられ、「通常、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100 mg を 8～12 週間経口投与する。」のように設定することが妥当と考えた。

小児の用法・用量について、日本小児腎臓病学会小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン（1.0 版）で、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療の選択肢として、「シクロホスファミド 2～3 mg/kg 標準体重/日で 8～12 週間投与（注）累積投与量が 300 mg/kg を越えると無精子症などの性腺障害（特に男性）の頻度が高くなると報告されている」と記載されている。また、国内外の文献、ガイドライン等に記載された用量の多くが上記の範囲であることから、「通常、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3 mg/kg を 8～12 週間経口投与する。原則として、総投与量は 300 mg/kg までとする。」のように設定することが妥当と考えた。

なお、成人の 1 日量を踏まえ、小児の 1 日量が成人の用量を超えないよう、通常用量は 1 日 100 mg までとすることが妥当と判断した。

4. 用法及び用量に関連する注意

[エンドキサン錠 50mg]

7. 用法・用量に関連する注意

〈ネフローゼ症候群〉

本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考にすること。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の使用については、本剤の曝露を最小限とするため、慎重に本剤の液剤調製を行うとともに、錠剤での投与が困難な患者のみに使用すること。[「適用上の注意」の項参照]
2. ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は、本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考にすること。

(解説)

エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009 において、成人のネフローゼ症候群に多いとされる特発性膜性腎症に対し、アルキル化薬とステロイドを併用する Ponticelli らのプロトコール [クロラムブシル 0.2 mg/kg/日 (=シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日)、隔月 3 クール] がヨーロッパにおける標準的治療と紹介されていることも考慮すると、用法・用量に関連する使用上の注意においてこれらのガイドラインを引用し、情報提供することが適当と考えられた。

[参考]

- 2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版 : 日本小児腎臓病学会雑誌. 2005 ; 18 : 170 [201101118]
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針 : 日本腎臓学会誌. 2011 ; 53 : 78-122 [201101119]
- 4) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009 : 日本腎臓学会編. 2009 [201101194]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈全身性 AL アミロイドーシス〉

表 V-1 臨床データパッケージ

試験名	Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
AMY3001	第Ⅲ相	未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者 DCyBorD 群 : 195 例 (日本人 15 例) CyBorD 群 : 193 例 (日本人 13 例)	◎	◎	—	〈国際共同〉 ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験

◎ : 評価資料

〈上記以外の効能・効果〉

該当しない (公知申請に基づき、治療抵抗性のリウマチ性疾患、ネフローゼ症候群の効能効果を取得した医薬品である)

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈全身性 AL アミロイドーシス〉

国際共同第Ⅲ相試験 (AMY3001 試験、日本人を含む海外データ) [5]

試験 デザイン	非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同
対象	未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者 388 例 [DCyBorD 群 195 例 (うち、日本人患者 15 例)、CyBorD 群 193 例 (うち、日本人患者 13 例)]
主な 登録基準	<ul style="list-style-type: none">・組織病理学的にアミロイドーシスと診断された 18 歳以上の患者・以下のいずれかにより定義される全身性 AL アミロイドーシスの測定可能病変を有する患者<ul style="list-style-type: none">◇血清 M 蛋白 ≥ 5 g/L (血清蛋白電気泳動及び免疫固定測定法)◇血清遊離軽鎖 (FLC) ≥ 50 mg/L で、κ/λ 比異常若しくは involved 及び uninvolved 遊離軽鎖の差 (dFLC) ≥ 50 mg/L を伴う・AL アミロイドーシス統一規準に合致する臓器病変を 1 つ以上有する患者・ECOG performance status スコアが 0~2 の患者
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none">・全身性 AL アミロイドーシス又は多発性骨髄腫の治療歴を有する患者 (ランダム化前の最大曝露量がデキサメタゾン 160 mg 又は同等のコルチコステロイドを除く)・症候性多発性骨髄腫の診断歴又は現診断を有する患者・重大な心血管疾患のエビデンスを有する患者 [NT-proBNP > 8500 ng/L、NYHA (ニューヨーク心臓協会) 病期分類クラス III B 又は IV 度の心不全、6 ヶ月以内の不安定狭心症/心筋梗塞による入院又は冠動脈インターベンション/冠動脈バイパス手術など]・本試験の最初の 6 サイクルの治療中に幹細胞移植を予定している患者・ランダム化日前 3 年以内に全身性 AL アミロイドーシス以外の悪性腫瘍の既往がある (皮膚扁平上皮及び基底細胞癌、子宮頸部又は乳腺上皮内癌、その他の非浸潤性病変で、3 年以内の再発リスクが極めて低く既に治癒したと判断された場合を除く)・FEV₁ が正常予測値の 50%未満の慢性閉塞性肺疾患と診断された患者、過去 2 年以内の中等度以上の持続性喘息、又は現在コントロール不良な喘息を有する患者

「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項を参照のこと。
 いずれの群も 28 日間を 1 サイクルとし、疾患進行又は全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療開始まで、ダラツムマブ皮下注製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ [遺伝子組換え] 30000 U）は最長 24 サイクル（約 2 年）まで、ボルテゾミブ（1 週間隔、1.3mg/m²皮下投与）、シクロホスファミド水和物 [1 週間隔、300mg/m²（無水物換算）、経口又は静脈内投与]^注、及びデキサメタゾン（1 週間隔、40 mg 経口又は静脈内投与）は最長 6 サイクルまで投与した。

※ ランダム化*1は置換ブロック法を用い、Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期*2（stage I、II、IIIa）、全身性 AL アミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植を推奨する国か否か（推奨する国、推奨しない国）及び腎機能（CrCL \geq 60 mL/min、< 60 mL/min）を層別因子として、DCyBorD 群又は CyBorD 群に 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。

*1 ランダム化パートの開始前に DCyBorD 療法の安全性を確認する Safety run-in パートを実施し、DCyBorD 療法の安全性及び忍容性が確認されたため、ランダム化パートを開始することとした

*2 Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期

危険因子：NT-proBNP > 332 ng/L、Hs-cTnT > 54 ng/L

stage I：NT-proBNP 及び Hs-cTnT のいずれも危険因子の条件を満たさない

stage II：NT-proBNP 又は Hs-cTnT のいずれかが危険因子の条件を満たす

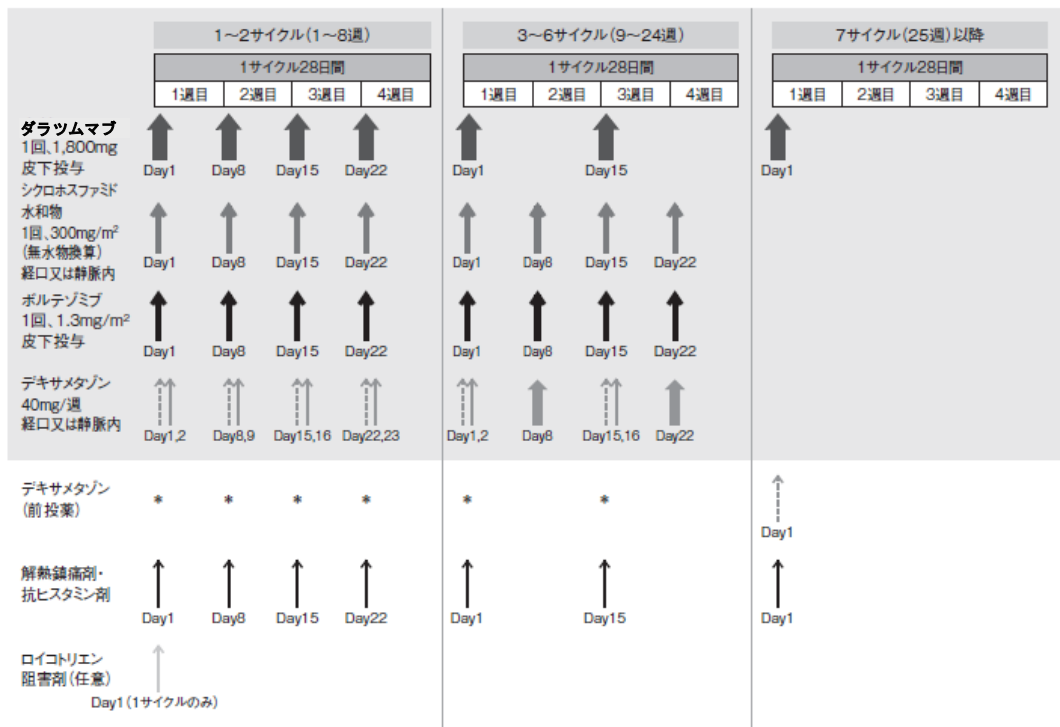
stage IIIa：NT-proBNP 及び Hs-cTnT のいずれも危険因子の条件を満たし、かつ NT-proBNP \leq 8500 ng/L

stage IIIb：NT-proBNP 及び Hs-cTnT のいずれも危険因子の条件を満たし、かつ NT-proBNP > 8500 ng/L

（Hs-cTnT：高感度心筋トロポニン T、NT-proBNP：N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド）

注）シクロホスファミドの最大絶対週間投与量は被験者の体表面積にかかわらず 500 mg（無水物換算）とした。また、経口投与（錠剤）時には 1 回用量を 50 mg 単位で切り捨てた。静脈内投与時にはマンニトールを併用した。

投与方法



↑ デキサメタゾン経口又は静脈内投与
 : 20mg、本剤投与1~3時間前

↑ デキサメタゾン経口投与: 20mg

↑ デキサメタゾン経口投与: 40mg
 (20mgずつに分割して2日にわたる投与も可)

*1~2サイクルのDay1、8、15、及び22、3~6サイクルのDay1及び15の前投薬としてのデキサメタゾンは、DCyBorDレジメンのデキサメタゾンと重複するため投与しない。

↑ 解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン静脈内又は経口投与: 650~1,000mg)・
 抗ヒスタミン剤[ジフェンヒドรามイン静脈内又は経口投与: 25~50mg又は同等品(プロメタジン静脈内投与以外)]
 : 本剤投与1~3時間前

↑ ロイコトリエン阻害剤〔任意・C1D1(モンテルカスト経口投与: 10mg又は同等品)〕
 : 本剤投与前24時間以内

<p style="text-align: center;">主要 評価項目</p>	<p>血液学的完全奏効（CR）率：国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準*で CR が認められた患者の割合</p> <p>*国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準</p> <table border="1" data-bbox="373 297 1437 819"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">奏効の分類</th> <th style="text-align: center;">基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>FLC 量及び比の正常化、免疫固定法による検査で血清と尿中の M 蛋白がともに消失^a</td> </tr> <tr> <td>VGPR</td> <td>ベースライン^bの dFLC が ≥ 50 mg/L : dFLC 値が 40 mg/L 未満に減少 ベースライン^bの dFLC が < 50 mg/L : 血清 M 蛋白量が 90%超減少し、かつ、尿中 M 蛋白量が 100 mg/24 時間を下回る</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>ベースライン^bの dFLC が ≥ 50 mg/L : dFLC 値が 50%以上減少 ベースライン^bの dFLC が < 50 mg/L : 血清 M 蛋白量が 50%超減少し、かつ、24 時間尿中 M 蛋白量が 90%超減少する、又は 200 mg/24 時間を下回る</td> </tr> <tr> <td>No response</td> <td>PR 未満</td> </tr> <tr> <td>Progression</td> <td>CR からの進行：異常な FLC 比（iFLC が 2 倍）の出現 CR/VGPR/PR からの進行：血清 M 蛋白が 0.5g/dL 超、かつ 50%以上増加、又は尿中 M 蛋白が 200 mg/日超、かつ 50%以上増加（視覚的に確認できるピークが存在する） iFLC が 100 mg/L 超、かつ 50%以上増加する</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR : complete response、VGPR : very good partial response、PR : partial response a iFLC が基準値上限未満、及び免疫固定法による血清と尿の検査結果が陰性である場合は、CR の条件として uninvolved 遊離軽鎖及び FLC 比の正常化はいずれも必要ない b ベースライン値の定義は、治験薬の初回投与日以前に測定した、直近の非欠測値とした</p>	奏効の分類	基準	CR	FLC 量及び比の正常化、免疫固定法による検査で血清と尿中の M 蛋白がともに消失 ^a	VGPR	ベースライン ^b の dFLC が ≥ 50 mg/L : dFLC 値が 40 mg/L 未満に減少 ベースライン ^b の dFLC が < 50 mg/L : 血清 M 蛋白量が 90%超減少し、かつ、尿中 M 蛋白量が 100 mg/24 時間を下回る	PR	ベースライン ^b の dFLC が ≥ 50 mg/L : dFLC 値が 50%以上減少 ベースライン ^b の dFLC が < 50 mg/L : 血清 M 蛋白量が 50%超減少し、かつ、24 時間尿中 M 蛋白量が 90%超減少する、又は 200 mg/24 時間を下回る	No response	PR 未満	Progression	CR からの進行：異常な FLC 比（iFLC が 2 倍）の出現 CR/VGPR/PR からの進行：血清 M 蛋白が 0.5g/dL 超、かつ 50%以上増加、又は尿中 M 蛋白が 200 mg/日超、かつ 50%以上増加（視覚的に確認できるピークが存在する） iFLC が 100 mg/L 超、かつ 50%以上増加する
	奏効の分類	基準											
CR	FLC 量及び比の正常化、免疫固定法による検査で血清と尿中の M 蛋白がともに消失 ^a												
VGPR	ベースライン ^b の dFLC が ≥ 50 mg/L : dFLC 値が 40 mg/L 未満に減少 ベースライン ^b の dFLC が < 50 mg/L : 血清 M 蛋白量が 90%超減少し、かつ、尿中 M 蛋白量が 100 mg/24 時間を下回る												
PR	ベースライン ^b の dFLC が ≥ 50 mg/L : dFLC 値が 50%以上減少 ベースライン ^b の dFLC が < 50 mg/L : 血清 M 蛋白量が 50%超減少し、かつ、24 時間尿中 M 蛋白量が 90%超減少する、又は 200 mg/24 時間を下回る												
No response	PR 未満												
Progression	CR からの進行：異常な FLC 比（iFLC が 2 倍）の出現 CR/VGPR/PR からの進行：血清 M 蛋白が 0.5g/dL 超、かつ 50%以上増加、又は尿中 M 蛋白が 200 mg/日超、かつ 50%以上増加（視覚的に確認できるピークが存在する） iFLC が 100 mg/L 超、かつ 50%以上増加する												
<p style="text-align: center;">解析計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 約 180 例が少なくとも 6 サイクルの治療を完了した時点で有効性の中間解析、全患者が少なくとも 6 サイクルの治療を完了した時点で主要解析を実施することとした（CR 率について α を両側 0.04999 で検定）。 • 主要評価項目である CR 率について、DCyBorD 群と CyBorD 群との間に有意差が認められた場合、主要な副次評価項目である MOD-PFS、OS の順で階層的手順を用いて順次検定することを事前に規定した（α は実際のイベント数に応じて O' Brien-Fleming の α 消費関数を用いて設定）。 • CR 率は、IRC 判定による評価を用いて、Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期（stage I、II、IIIa）、全身性 AL アミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植を推奨する国か否か（推奨する国、推奨しない国）及び腎機能（CrCL ≥ 60 mL/min、< 60 mL/min）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法により検定及び解析した。 • サブグループ解析として、日本人集団を対象とした解析を事前に計画した。 												

【2020年2月14日クリニカルカットオフ時点】

解析対象例数と曝露状況

	全体集団		日本人集団	
	DCyBorD 群	CyBorD 群	DCyBorD 群	CyBorD 群
ITT 集団、n	195	193	15	13
安全性解析対象集団、n	193	188	15	13
観察期間中央値（範囲）、月	11.893 (0.07~21.26)	11.105 (0.03~21.13)	10.30 (3.6~18.5)	12.94 (1.7~18.4)
投与期間中央値（範囲）、月	9.626 (0.03~21.16)	5.322 (0.03~7.33)	10.152 (3.06~18.50)	5.290 (1.54~5.59)
投与サイクル数中央値（範囲）	11.0 (1~23)	6.0 (1~6)	11.00 (3.0~21.0)	6.00 (2.0~6.0)
相対用量強度中央値（範囲）、%				
シクロホスファミド水和物	85.8 (30~116)	86.1 (31~104)	87.97 (65.9~98.1)	78.98 (43.4~98.4)
ボルテゾミブ	96.6 (4~105)	97.4 (57~107)	91.34 (4.2~103.1)	91.98 (57.3~100.7)
デキサメタゾン	100.0 (33~105)	100.0 (57~102)	95.83 (60.4~100.0)	97.87 (70.0~100.0)
ダラツムマブ	100.0 (33~100)	—	95.45 (88.2~100.0)	—
全身性 AL アミロイドーシスに 対する次治療、n (%)				
抗形質細胞治療	20 (10.4)	90 (47.9)	0	7 (53.8)
ASCT	13 (6.7)	20 (10.6)	0	0
ダラツムマブ	1 (0.5)	48 (25.5)	0	0

主要
評価項目

ASCT：自家造血幹細胞移植

・主要評価項目：血液学的完全奏効（CR）率

全体集団において CR 率は DCyBorD 群 53.3%、CyBorD 群 18.1%であった。オッズ比は 5.13（95%信頼区間：3.22~8.16、 $p < 0.0001$ ）であり、CR 率は CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で有意に高く、DCyBorD 群の優越性が検証された。

	全体集団		日本人集団	
	DCyBorD 群 (n=195)	CyBorD 群 (n=193)	DCyBorD 群 (n=15)	CyBorD 群 (n=13)
CR、n (%) [95%信頼区間] *1	104 (53.3) [46.1~60.5]	35 (18.1) [13.0~24.3]	9 (60.0) [32.3~83.7]	0 [推定不能~ 推定不能]
オッズ比 [95%信頼区間] *2 p 値*3	5.13 [3.22~8.16] $p < 0.0001$		推定不能 [推定不能~推定不能] $p = 0.0008$	

CR：complete response

*1 Clopper-Pearson 法により算出

*2 全体集団は心臓病期（stage I、II、IIIa）、全身性 AL アミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植の推奨（推奨する国、推奨しない国）及び腎機能（CrCL \geq 60 mL/min、 $<$ 60 mL/min）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法

*3 全体集団は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、日本人集団は Fisher の正確検定

	【2020年2月14日クリニカルカットオフ時点】			
	n (%)			
	全体集団			
	DCyBorD 群 (n=193)		CyBorD 群 (n=188)	
いずれかの治験薬と関連性がある有害事象*	174 (90.2)		169 (89.9)	
主な事象	末梢性感覚ニューロパチー チー 53 (27.5) 便秘 40 (20.7) 疲労 39 (20.2)		悪心 39 (20.7) 末梢性浮腫 38 (20.2) 疲労 37 (19.7) 不眠症 37 (19.7)	
重篤な有害事象	83 (43.0)		68 (36.2)	
主な事象	肺炎 14 (7.3) 心不全 12 (6.2) 心停止 7 (3.6)		肺炎 9 (4.8) 心不全 8 (4.3) 失神 6 (3.2)	
投与中止に至った有害事象	8 (4.1)		8 (4.3)	
事象	肺炎 1 (0.5) 肺敗血症 1 (0.5) 敗血症性ショック 1 (0.5) 心血管不全 1 (0.5) 腹水 1 (0.5) 胃潰瘍 1 (0.5) 突然死 1 (0.5) サイトメガロウイルス検査陽性 1 (0.5) 膀胱癌 1 (0.5) 誤嚥性肺炎 1 (0.5)		心不全 2 (1.1) 疲労 2 (1.1) 肺炎 1 (0.5) 胃腸出血 1 (0.5) 悪心 1 (0.5) 血小板減少症 1 (0.5) 眼瞼炎 1 (0.5) 不安 1 (0.5) うつ病 1 (0.5) 易刺激性 1 (0.5) 気分変化 1 (0.5)	
死亡に至った有害事象	22 (11.4)		15 (8.0)	
事象	心停止 6 (3.1) 突然死 6 (3.1) 心不全 5 (2.6) 敗血症 2 (1.0) 徐脈性不整脈 1 (0.5) 心原性ショック 1 (0.5) 左室機能不全 1 (0.5) 肺出血 1 (0.5)		心停止 3 (1.6) 突然死 3 (1.6) 心不全 1 (0.5) 急性肺水腫 1 (0.5) 不整脈 1 (0.5) 虚血性脳卒中 1 (0.5) 心筋梗塞 1 (0.5) 敗血症性ショック 1 (0.5) 洞結節機能不全 1 (0.5) てんかん重積状態 1 (0.5) 心突然死 1 (0.5)	

(MedDRA version 22.1)

* 有害事象といずれかの治験薬との因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。

	n (%)			
		日本人集団		
		DCyBorD 群 (n=15)	CyBorD 群 (n=13)	
安全性評価 (有害事象)	いずれかの治験薬と関連性がある有害事象*	15 (100.0)		12 (92.3)
	主な事象	リンパ球減少症 6 (40.0)	便秘 5 (33.3)	リンパ球減少症 6 (46.2)
		不眠症 4 (26.7)	発熱 4 (26.7)	悪心 3 (23.1)
				注射部位紅斑 3 (23.1)
				食欲減退 3 (23.1)
				貧血 2 (15.4)
				便秘 2 (15.4)
				下痢 2 (15.4)
				疲労 2 (15.4)
	重篤な有害事象	4 (26.7)		7 (53.8)
	主な事象	心不全 2 (13.3)	好中球減少症 1 (6.7)	心不全 2 (15.4)
		胃潰瘍 1 (6.7)	倦怠感 1 (6.7)	洞結節機能不全 1 (7.7)
	蜂巣炎 1 (6.7)	大腸菌性菌血症 1 (6.7)	下痢 1 (7.7)	
	糖尿病 1 (6.7)	失神 1 (6.7)	悪心 1 (7.7)	
	譫妄 1 (6.7)	ネフローゼ症候群 1 (6.7)	肺炎 1 (7.7)	
			食欲減退 1 (7.7)	
			急性呼吸窮迫症候群 1 (7.7)	
			呼吸困難 1 (7.7)	
投与中止に至った有害事象	1 (6.7)		0	
事象	腹水 1 (6.7)	胃潰瘍 1 (6.7)		
	サイトメガロウイルス検査陽性 1 (6.7)			
死亡に至った有害事象	1 (6.7)		1 (7.7)	
事象	心不全 1 (6.7)		洞結節機能不全 1 (7.7)	
			(MedDRA version 22.1)	
	* 有害事象といずれかの治験薬との因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。			
	心臓障害関連の有害事象は、心不全 8.3%、動悸 5.7%、心房細動 5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全 6.2%、心停止 3.6%、心房細動 2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。			
	死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害を発現した被験者のうち、ベースライン時に心臓障害を有していた被験者の割合は、それぞれDCyBorD群 100% (14/14例)及びCyBorD群 100% (7/7例)並びにDCyBorD群 100% (30/30例)及びCyBorD群 96.0% (24/25例)であった。			
安全性評価 (副作用)	安全性評価対象例 (DCyBorD 群 193 例) の副作用発現率は 90.2%であった。主な副作用は末梢性感覚ニューロパチー27.5%、便秘 20.7%、疲労 20.2%、下痢 19.7%、不眠症 18.1%、貧血 16.6%、リンパ球減少症 16.1%、血小板減少症 15.5%、悪心 15.0%及び末梢性浮腫 14.5%であった。DCyBorD 群の 72.5%がベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。			

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

該当しない

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) 胃癌手術後症例及び根治手術施行乳癌症例

エンドキサン P 錠[※]の承認時の臨床試験において、投与を中止した胃癌手術後再発症例 1 例を除き、胃癌手術後症例及び根治手術施行乳癌症例の合計 41 例のいずれにも原発巣摘出後の再発予防として本剤を使用したため、「固形がん化学療法直接効果判定基準（日本癌治療学会 1986 年）」による抗腫瘍効果の評価は不能であった [6] [7] [8]。

[参 考]

エンドキサン P 錠[※]に剤形変更前のエンドキサン錠^注の再評価結果（1982 年 8 月 10 日付厚生省薬務局発第 707 号）から、国内外の文献調査による錠剤を含むシクロホスファミド製剤の単独経口投与例での臨床報告の結果を以下に示す。

[※：エンドキサン P 錠は、現行エンドキサン錠の旧販売名]

注：「エンドキサン錠（特殊コーティング錠）」は販売中止

① 進行乳癌

進行乳癌 65 例に対し 50～150 mg/日の経口投与を行い、27 例（41.5%）に他覚的効果が認められ、その効果持続期間は平均 9.85 ヶ月であった [9]。また、再発乳癌 37 例に 50～100 mg/日の経口投与を行い、9 例（24.3%）に他覚的効果が認められ、効果持続期間平均 14.3 ヶ月 [10]を得たとの報告がある。

② ホジキン病

ホジキン病では 19 例に平均 3.5 mg/kg/日を経口投与し、7 例に他覚的改善、4 例に症状の改善が認められ、リンパ肉腫に対しては 11 例中 6 例に他覚的改善が認められたとの報告がある [11]（外国人によるデータ）。

③ 急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病

2 mg/kg/日の連日経口投与により急性リンパ性白血病 16 例中、部分寛解 1 例、急性骨髄性白血病 21 例中、部分寛解 1 例、他覚的改善 1 例が認められたとの報告がある [12]（外国人によるデータ）。

④ 小児白血病

小児白血病患者に 3 mg/kg/日を経口投与し、61 例中完全寛解 9 例、部分寛解 16 例が認められ [13]、また 5 mg/kg/日の経口投与により 45 例中完全寛解 18 例、部分寛解 2 例が認められたとの報告がある [14]（外国人によるデータ）。

⑤ 慢性リンパ性白血病

慢性リンパ性白血病に平均 1.92 mg/kg/日の経口投与を行い、19 例中 8 例に他覚的改善が認められたとの報告がある [11] (外国人によるデータ)。

⑥ 進行性卵巣癌

進行性卵巣癌患者に 50～150 mg/日の経口投与を行い、78 例中 37 例 (47.4%) に他覚的効果が認められたとの報告がある [15] (外国人によるデータ)。

2) 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患^{注1}

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等)、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

注1:「治療抵抗性のリウマチ性疾患」に対する安全性及び有効性の根拠情報 (公知申請への該当性に係る報告書) については、〔医薬品医療機器情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/files/000147967.pdf>) 〕を参照すること。

3) ネフローゼ症候群 (副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。) ^{注2}

① ネフローゼ症候群に対しては、診療ガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

② ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は、本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考にすること。

注2:「ネフローゼ症候群 (副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)」に対する安全性及び有効性の根拠情報 (公知申請への該当性に係る報告書) については、〔医薬品医療機器情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/files/000147778.pdf>) 〕を参照すること。

[参 考]

2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版: 日本小児腎臓病学会雑誌. 2005; 18: 170 [201101118]

3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針: 日本腎臓学会誌. 2011; 53: 78-122 [201101119]

4) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009: 日本腎臓学会編. 2009 [201101194]

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、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗腫瘍効果

1) 作用部位

悪性腫瘍細胞

2) 作用機序

シクロ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。

① マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 75 mg/kg を腹腔内投与し、腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ、DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが DNA の方をより著明に抑制した [16]。

② マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 30、60、120 mg/kg を腹腔内に投与した場合、いずれの投与量においても、腫瘍細胞分裂周期の G2 期（分裂前期）に作用し、M 期（分裂期）への移行を遅らせ、その結果として細胞の増殖を抑制した。

なお、120 mg/kg 投与群においては S 期（DNA 合成期）にも作用した [17]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗腫瘍効果

1) 動物移植性腫瘍に対する効果

マウスの Ehrlich 癌、Bashford 癌、ラットの吉田肉腫、Walker 癌、Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し、マウス L1210 白血病、ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている [18] [19] [20] [21] (*in vivo*)。

2) 細胞学的効果

ラット吉田肉腫の試験において、短時間内に分裂像の減少、異常分裂像がみられ、細胞の膨化、核の崩壊、細胞質の融解を認めた [22] (*in vitro*)。

(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

未変化体シクロホスファミド

12例の乳癌患者に本剤 175 mg/m² (250 mg : 4例、300 mg : 8例) *を朝食 30分前に水 (約 100 mL) と共に経口投与し、血漿中シクロホスファミド濃度をガスクロマトグラフィー (Gas Chromatography : GC) で測定した。未変化体のシクロホスファミド濃度は約 1 時間でピークに達し、消失半減期 (β相) は約 4 時間であった [23] (外国人によるデータ)。

表Ⅶ-1 未変化体 (シクロホスファミド) の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m ²)	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μg · hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
175	12	6.17±0.78	1.13±0.83	38.71±9.68	3.94±1.18

C_{max} : 最高血漿中濃度 (測定法 : GC) (平均値±標準偏差)

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

AUC_{0-∞} : 投与時から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{1/2} (β) : β相の消失半減期

* : 本剤の成人に対する承認用法・用量は 1 日最高 200 mg (全身性 AL アミロイドーシスでは週 1 回最高 500 mg) を経口投与である。(「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

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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

分布容積 [23] : 0.763±0.161 L/kg (平均値±標準偏差) (外国人によるデータ)

(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

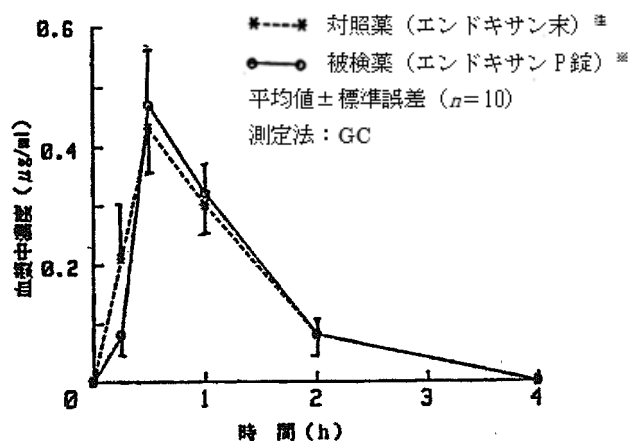
(1) 吸収部位

主として小腸上部

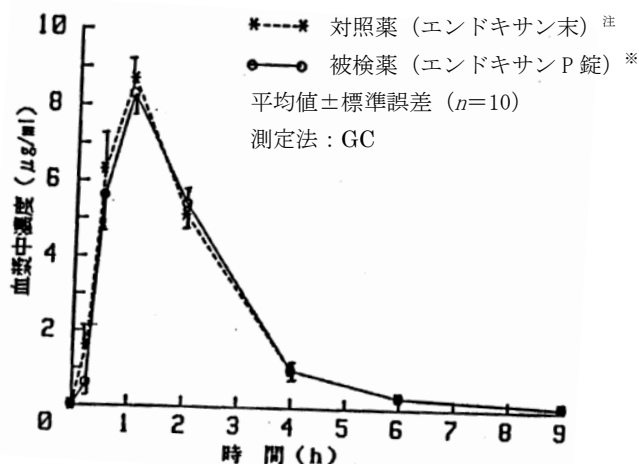
(2) 吸収率

イヌ（ビーグル、雄）20頭を10頭ずつ2群に分け、「エンドキサン末^注53.45 mg（無水物換算50 mg）」と「エンドキサンP錠[※]53.45 mg（無水物換算50 mg）1錠」をクロスオーバー法にて経口投与し、15、30分、1、2、4時間後の血漿中未変化シクロホスファミド濃度及び15、30分、1、2、4、6、9時間後の血漿中ノルナイトロジェンマスタード様活性代謝物濃度を測定したところ、「エンドキサン末^注」と「エンドキサンP錠[※]」との間で、血漿中未変化シクロホスファミド濃度及び血漿中ノルナイトロジェンマスタード様活性代謝物濃度のいずれにおいてもほとんど差を認めなかった [24]。

経口投与後の血漿中未変化シクロホスファミド濃度
(ビーグル犬、クロスオーバー法)



経口投与後の血漿中ノルナイトロジェンマスタード様
活性代謝物濃度 (ビーグル犬、クロスオーバー法)



血漿中未変化シクロホスファミド濃度	エンドキサンP錠 [※]	エンドキサン末 ^注
C _{max} (µg/mL)	0.58±0.08	0.59±0.09
AUC ₀₋₄ (µg·hr/mL)	0.56±0.06	0.57±0.08

AUC₀₋₄: 投与時から4時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

血漿中ノルナイトロジェンマスタード様活性代謝物濃度	エンドキサンP錠 [※]	エンドキサン末 ^注
C _{max} (µg/mL)	9.6±0.5	9.7±0.4
AUC ₀₋₉ (µg·hr/mL)	19.5±0.6	19.7±0.8

AUC₀₋₉: 投与時から9時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注: エンドキサン末は、1999年11月以降販売中止

[※: エンドキサンP錠は、現行エンドキサン錠の旧販売名]

図Ⅶ-1 吸収 (ビーグル犬、単回経口投与)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

シクロホスファミドの血液－脳関門の通過性は、正常時は比較的少ないが、脳腫瘍では通過すると考えられる [25] (ウサギ)。

(2) 血液－胎盤関門通過性

シクロホスファミドは血液－胎盤関門を通過し、胎児に悪影響を及ぼす薬物の一つとして報告されている [26] (外国人によるデータ)。

(3) 乳汁への移行性

母乳中への移行が確認されている [27] (外国人によるデータ)。

(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

マウスに ¹⁴C-標識シクロホスファミド 500 mg/kg を腹腔内投与又は皮下投与した際の組織内濃度は、血液、肝では投与後 1 時間で最高濃度を示し、腸を除く他の組織では、2 時間まで増加し、その後減少した。腸では 4 時間で最高濃度を示した [28]。

1 時間後 腸粘膜>肝 臓>血 液> 腸 >皮 膚

2 時間後 腸 >皮 膚>腸粘膜>肝 臓>屍 体 (Carcass)

4 時間後 腸粘膜> 腸 >肝 臓>血 液>皮 膚

7 時間後 腸粘膜>肝 臓>皮 膚> 腸 >血 液

(6) 血漿蛋白結合率

シクロホスファミドの血漿蛋白結合率は 12～24%であった [29] (外国人によるデータ)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

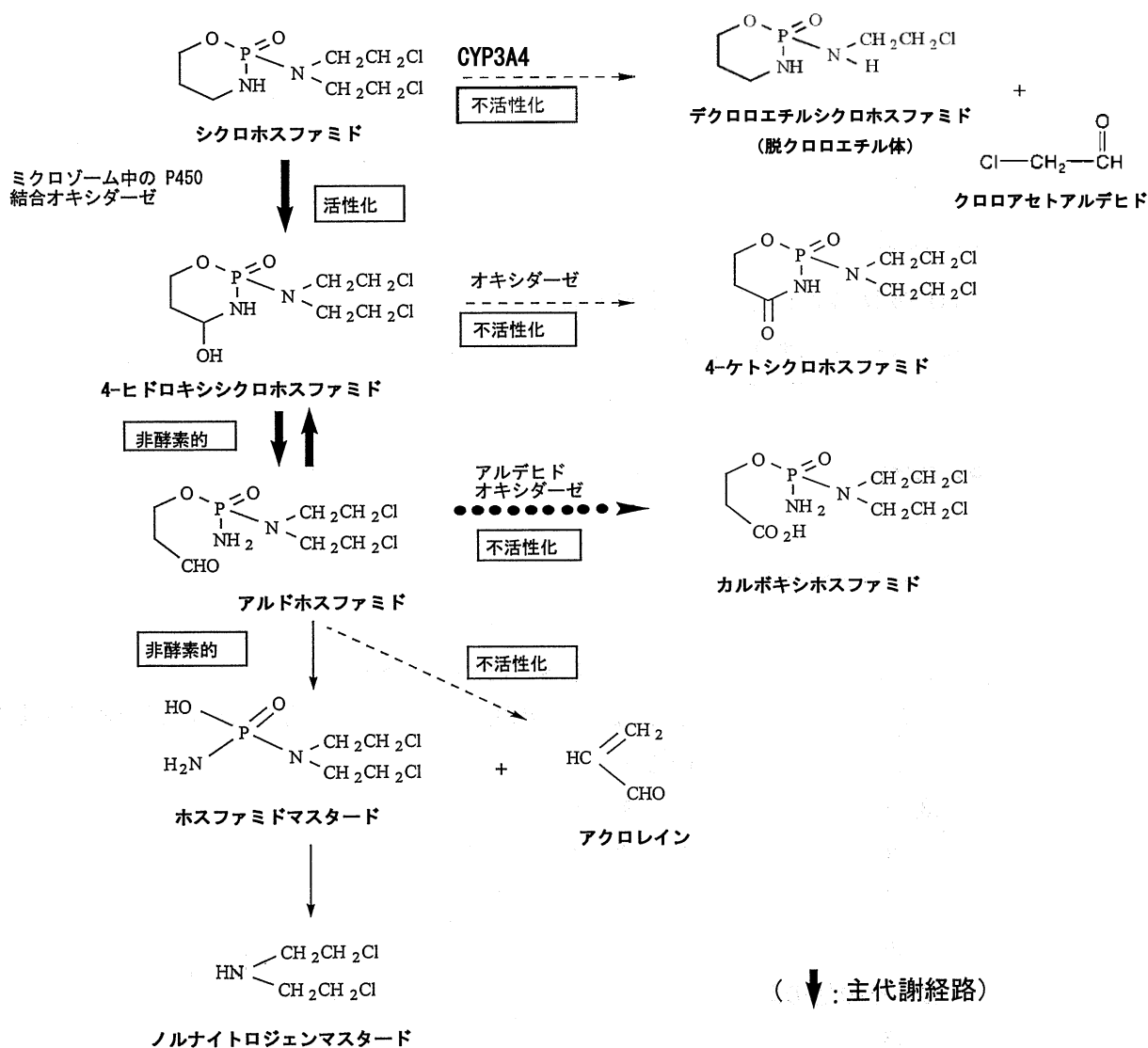
1) 代謝部位

シクロホスファミドは、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 もシクロホスファミドの代謝に関与していることが報告されている [30] [31] [32] (*in vitro*)。 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

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。

2) 代謝経路

生体内において活性物質に変化する過程は、図VII-2 に示すように推定されている [33] [34]。



図VII-2 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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

シクロホスファミドの代謝物は4-ヒドロキシシクロホスファミド^注、アルドホスファミド^注、ホスファミドマスタード^注、アクロレイン、4-ケトシクロホスファミド、カルボキシホスファミドである [29]。

主たる活性代謝物と推定されている4-ヒドロキシシクロホスファミドが抗腫瘍効果を示す [35]。
(「図VII-2 代謝経路」参照)

注：活性代謝物

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) 各種の悪性腫瘍患者 26 例に、¹⁴C-標識シクロホスファミド 6.8～80 mg/kg を静脈内投与*した場合、尿中には投与量の約 62%が 2 日以内に、約 68%が 4 日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約 1.8%が 4 日以内に排泄され、呼気中には投与量の約 0.9～1.4%が 4 日以内に排泄された [36] (外国人によるデータ)。
- 2) 未変化体シクロホスファミドの尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった [37] (外国人によるデータ)。
- 3) 悪性疾患患者 8 例に、シクロホスファミド 20 mg/kg を静脈内投与*した場合、活性代謝物 (4-ヒドロキシシクロホスファミド+アルドホスファミド) の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%であった [38] (外国人によるデータ)。
- 4) 大部分は不活性代謝物 (カルボキシホスファミド、4-ケトシクロホスファミド) として尿中に排泄される [29]。

なお、マウス腹腔内に ¹⁴C-標識シクロホスファミド 500 mg/kg を投与した場合、放射能の約 75%が 8 時間以内に、約 95%が 24 時間以内に、尿、糞便、呼気中に排泄された [28]。

*：本剤の成人に対する承認用法・用量は 1 日最高 200 mg (全身性 AL アミロイドーシスでは週 1 回最高 500 mg) を経口投与である。(「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

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

[エンドキサン錠 50mg]

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]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

【警告】

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている¹⁾。]

(解説)

骨髄移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、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^[39]。

[参考]

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation. 1993 ; 12 : 217-220 [199302440]

[エンドキサン錠 50mg]

〈効能共通〉

- 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、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

2. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

(解説)

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。重篤な副作用の発現等の緊急時に適切な処置の実施可能な施設（例えば、国立・公立がんセンター、

特定機能病院、地域がん拠点病院等)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使用すること、適応患者の選択に際し各併用薬剤の添付文書を参照すること、また、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。

[エンドキサン錠 50mg]

〈全身性 AL アミロイドーシス〉

1.3 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性 AL アミロイドーシス治療の経験を持つ医師のもとで使用すること。

(解説)

全身性 AL アミロイドーシスに本剤を投与する場合、他剤との併用療法となるため、副作用の頻度、重症度が高くなるおそれがある。このため、重篤な副作用の発現等の緊急時に適切な処置の実施が可能な施設において、本剤についての十分な知識と全身性 AL アミロイドーシス治療の経験を持つ医師のもとで使用する必要がある。

[エンドキサン錠 50mg]

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

1.4 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

〈ネフローゼ症候群〉

1.5 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

3. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

4. ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌内容とその理由

[エンドキサン錠 50mg]

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]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. ペントスタチンを投与中の患者¹⁾ [「相互作用」の項参照]

(解 説)

外国において本剤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^[39]。

[参 考]

1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation. 1993 ; 12 : 217-220 [199302440]

[エンドキサン錠 50mg]

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

[経口用エンドキサン原末 100mg]

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)

再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

[エンドキサン錠 50mg]

2.3 重症感染症を合併している患者

[経口用エンドキサン原末 100mg]

3. 重症感染症を合併している患者

(解 説)

重症感染症を合併している患者に投与した場合には、感染症が悪化し、死に至る可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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

[エンドキサン錠 50mg]

8. 重要な基本的注意

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。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9.1.1、11.1.2、11.1.3、11.1.9、11.1.10 参照]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

2. 重要な基本的注意

(1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

(解説)

出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の原因とされるシクロホスファミドの代謝物を膀胱内から速やかに排泄するため尿量を確保する必要がある。

[エンドキサン錠 50mg]

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。[9.1.2 参照]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

(解説)

骨髄機能抑制に伴い、感染症・出血傾向が発現又は増悪するおそれがある。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(3) 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

(解説)

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

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、**性腺に対する影響**を考慮すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。

(解説)

無精子症、卵巣機能不全、無月経等の副作用が発現するおそれがある。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている^[40]。（「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験 2）」の項参照）

[参考]

5) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008 ; 4 : 550- 559 [201101120]

[エンドキサン錠 50mg]

8.3 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(5) 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。

(解説)

二次性悪性腫瘍に関する国内報告症例の集積状況及び WHO の一機関である IARC (International Agency for Research on Cancer) の発がん性評価においてシクロホスファミドが Group 1*に分類されていることを考慮し、「重要な基本的注意」においてより一層の注意を喚起した。

また、本剤の総投与量増加に伴い、発癌のリスクが増加するとの報告^[41]がある。

* : Group 1 (人間にとって発がん性があると断定された物質)

[参考]

5) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008 ; 4 : 550- 559 [201101120]

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

[エンドキサン錠 50mg]

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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、11.1.2 参照]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(3) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。]

(解 説)

本剤により更に骨髄機能が抑制され、白血球減少に伴う感染症及び血小板減少に伴う出血等を引き起こす可能性が高くなる。

[エンドキサン錠 50mg]

9.1.2 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]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(4) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]

[エンドキサン錠 50mg]

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれることがある。]

(解 説)

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

(2) 腎機能障害患者

[エンドキサン錠 50mg]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(2) 腎障害のある患者 [腎障害が増悪するおそれがある。]

(3) 肝機能障害患者

[エンドキサン錠 50mg]

9.3 肝機能障害患者

肝障害が増悪するおそれがある。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。]

(解 説)

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

(4) 生殖能を有する者

[エンドキサン錠 50mg]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。

(解 説)

無精子症、卵巣機能不全、無月経等の副作用が発現するおそれがある。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている^[40]。（「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験 2）」の項参照）

なお、本剤の総投与量増加に伴い、性腺障害のリスクが増加するとの報告^[41]がある。

[参 考]

5) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008 ; 4 : 550- 559 [201101120]

[エンドキサン錠 50mg]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。本剤 5.1 mg/kg を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある⁶⁾。

(解 説)

シクロホスファミドは男女両方の生殖細胞に対し遺伝毒性及び変異原性を有するため設定した。

[参 考]

投与終了後の避妊期間の目安

① 妊娠する可能性のある女性

シクロホスファミドに曝露された卵母細胞が排卵期に到達するまでの推定期間を考慮し、女性は少なくとも投与終了後1年間を目安とすること。

② パートナーが妊娠する可能性のある男性

精子形成期間及び washout 期間を考慮し、男性は投与終了後6ヵ月間を目安とすること。

6) Trasler, J.M. et al. : Nature. 1985 ; 316 : 144-146 [198503489]

(5) 妊婦

[エンドキサン錠 50mg]

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。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験では、本剤 2.5 mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている⁷⁾。[9.4.2 参照]

(解 説)

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

[参 考]

7) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床. 1982 ; 16 : 517-541 [198200663]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また、妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。[催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験では、本剤 2.5 mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている⁹⁾。本剤 5.1 mg/kg を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある¹⁰⁾。]

(解 説)

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

[参 考]

9) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床. 1982 ; 16 : 517-541 [198200663]

10) Trasler, J. M. et al. : Nature. 1985 ; 316 : 144-146 [198503489]

(6) 授乳婦

[エンドキサン錠 50mg]

9.6 授乳婦

9.6.1 授乳を避けさせること。乳汁中に分泌されることが報告されている。

9.6.2 授乳中の女性にシクロホスファミドを静脈内投与したときに、新生児、乳児に好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少があらわれたとの報告がある^{8)、9)}。

(解説)

海外において、授乳婦へのシクロホスファミド投与により哺乳中の児への影響が確認された症例が2例報告されている。1例は、シクロホスファミド300 mg/日を3日間静脈内投与した授乳中女性の生後23日の児に、白血球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少が発現した^[42]。他の1例は、シクロホスファミド800 mg/週（静脈内）、ビンクリスチン2 mg/週（静脈内）及びプレドニゾロン30 mg/日（経口）による化学療法を受けていた授乳中女性の生後4ヵ月の児において、化学療法6週目の投与9日後に好中球減少症が発現し、少なくとも12日間持続した^[43]。

エンドキサン錠、注射用エンドキサンでは、医薬品製造販売承認事項一部変更承認と同時に、添付文書の新記載要領^{*}に基づく改訂を実施した。本剤は乳汁中に分泌されることから、従来より授乳を避けさせるよう注意喚起を図っているが、新記載要領に基づき臨床使用経験に基づく哺乳中の児への影響に関する情報^{[42][43]}を追加し、更なる注意喚起を図った。

※：「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和3年6月11日付け薬生発0611第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）

[参考]

8) Durodola, J. I. : J. Natl. Med. Assoc. 1979 ; 71 : 165-166 [202100094]

9) Amato, D. et al. : Med. J. Aust. 1977 ; 1 : 383-384 [202100095]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

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

(3) 授乳中の女性にシクロホスファミドを静脈内投与したときに、新生児、乳児に好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少があらわれたとの報告がある^{11)、12)}。

(解説)

経口用エンドキサン原末については、添付文書の新記載要領に基づく改訂は現時点で実施していないが、新様式への移行までの期間における同一成分添付文書間の整合性を図るため、エンドキサン錠及び注射用エンドキサンと同様の内容を追加する改訂を行った。

[参考]

11) Durodola, J. I. : J. Natl. Med. Assoc. 1979 ; 71 : 165-166 [202100094]

12) Amato, D. et al. : Med. J. Aust. 1977 ; 1 : 383-384 [202100095]

(7) 小児等

[エンドキサン錠 50mg]

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。

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

7. 小児等への投与

- (1) 自覚的並びに他覚的症状の寛解，治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) ネフローゼ症候群の場合：低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。[「重要な基本的注意」の項参照]

(8) 高齢者

[エンドキサン錠 50mg]

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。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

7. 相互作用

[エンドキサン錠 50mg]

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。[16.4.1 参照]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(1) 併用禁忌とその理由

[エンドキサン錠 50mg]

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、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた 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⁾ 。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(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	骨髄移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた 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)

この報告の患者 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 [39]。

[参 考]

1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation. 1993 ; 12 : 217-220 [199302440]

(2) 併用注意とその理由

[エンドキサン錠 50mg]

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。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(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)

他の抗悪性腫瘍剤及び放射線照射は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 [44]。

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、下記の文献報告がある。

- 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 [45]。
- 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、 $p < 0.01$) [36]。
- 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、 $2\alpha = 0.016$) [46]。

[エンドキサン錠 50mg]

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 の変換が促進される。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(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 [47] [48]。

[エンドキサン錠 50mg]

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
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱すること がある。	副腎皮質ホルモン、クロラム フェニコールは肝における 本剤の代謝を競合的に阻害 し、活性化を抑制する。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(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
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱すること がある。	副腎皮質ホルモン、クロラム フェニコールは肝における 本剤の代謝を競合的に阻害 し、活性化を抑制する。

(解説)

副腎皮質ホルモンは肝における薬物代謝酵素系を競合的に阻害し、本剤の活性化を抑制する [44] [47] [49]。

クロラムフェニコールは代謝酵素を阻害し、本剤の活性化を抑制する [44] [50]。

[エンドキサン錠 50mg]

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	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。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(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	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)

インスリンが結合する抗体生成を本剤が阻害し、その結合部位からインスリンを放出し、血糖降下作用を増強するものと考えられている [51][52]。

[エンドキサン錠 50mg]

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
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明である。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(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
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明

(解説)

機序は不明であるが、本剤との併用によりオキシトシンの作用が増強されることがある [44]。
オキシトシンは脳下垂体後葉ホルモンの一つで、子宮筋の収縮促進作用があることから分娩誘発剤として用いられる。

[エンドキサン錠 50mg]

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
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(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
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。

(解説)

本剤はバソプレシンの排泄を増加させてバソプレシンの作用を弱める^[44]。

バソプレシンは脳下垂体後葉ホルモンの一つで、その生理作用から抗利尿ホルモン（ADH）とも呼ばれ、下垂体性尿崩症等に用いられる。

[エンドキサン錠 50mg]

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
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩、エ ピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(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
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩、エ ピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。

(解説)

外国文献において、シクロホスファミドとドキソルビシン塩酸塩との併用により、ドキソルビシン塩酸塩単独投与時に比して低い累積投与量で心毒性が発現するおそれがあることや、アントラサイクリン系薬剤の投与がシクロホスファミドの心毒性のリスクファクターとなる可能性が

あることが報告されている [53] [54]。ドキシソルビシン塩酸塩やエピルビシン塩酸塩等と本剤との併用療法 [AC 療法 (ドキシソルビシン塩酸塩・シクロホスファミド)、EC 療法 (エピルビシン塩酸塩・シクロホスファミド)、CEF 療法 (シクロホスファミド・エピルビシン塩酸塩・フルオロウラシル)] 施行時には心筋障害の発現に十分注意する必要がある。また、これらの併用療法における心毒性は晩期にあらわれるおそれがあるため、治療終了後も長期経過観察が必要である [55]。

[エンドキサン錠 50mg]

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
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(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
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

(解説)

外国文献において、シクロホスファミド経口投与後にスキサメトニウムを投与したところ、遷延性無呼吸が発現したとの症例が報告されている [56]。

同文献では、シクロホスファミドの経口投与後にスキサメトニウム等の脱分極性筋弛緩剤の分解酵素であるコリンエステラーゼが阻害されることについても報告されており、シクロホスファミドのコリンエステラーゼ阻害作用によって脱分極性筋弛緩剤の作用を増強し、遷延性無呼吸を起こすおそれがあると考えられる。

[参考]

因果関係又は臨床的意義は明確でないが、以下の薬剤等との相互作用の可能性が外国文献にて報告されている (外国人によるデータ)。

1) 生ワクチンとの併用 [57]

シクロホスファミドは免疫抑制作用を有するため、ワクチンに対する反応の低下が予測される (生ワクチンと併用するとワクチン誘発性感染を起こすおそれがある)。

2) インドメタシンとの併用

急性水中毒が 1 例報告されている [58] ため、インドメタシンとの併用は極めて慎重に行う必要がある。

3) グレープフルーツジュースとの併用

シクロホスファミドは、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝されるが、CYP2C8、2C9、3A4、

2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告 (*in vitro*) [30]されており、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。グレープフルーツの成分はこれら肝代謝酵素のうち CYP3A4 を阻害する [59][60]ことから、患者がグレープフルーツやグレープフルーツジュースを摂取した場合、シクロホスファミドの代謝が阻害され抗腫瘍効果が減弱することが考えられる。

8. 副作用

[エンドキサン錠 50mg]

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。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

4. 副作用

エンドキサン P 錠[※]の承認時における安全性評価対象例 42 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 32 例（76%）に認められた^{6)~8)}。

（※：エンドキサン P 錠はエンドキサン錠（本剤と同一有効成分の経口製剤）の旧販売名）

[参 考]

- 6) 森本健ほか：社内資料（乳癌の術後再発予防における使用経験，1988）〔198801998〕
- 7) 吉田穰：社内資料（早期乳癌の術後再発予防における使用経験，1988）〔198801999〕
- 8) 中里博昭ほか：社内資料（胃癌の術後再発予防等における使用経験，1988）〔198801997〕

(1) 重大な副作用と初期症状

[エンドキサン錠 50mg]

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれることがある。

11.1.2 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。〔8.1、9.1.1 参照〕

11.1.3 出血性膀胱炎、排尿障害（いずれも頻度不明）

〔8.1 参照〕

11.1.4 イレウス、胃腸出血（0.1～5%未満^注）

11.1.5 間質性肺炎、肺線維症（0.1～5%未満^注）

11.1.6 心筋障害、心不全（0.1～5%未満^注）

11.1.7 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

注）再評価結果に基づく。

(1) **重大な副作用**

- 1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2) **骨髄抑制（頻度不明）**：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) **出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明）**：出血性膀胱炎，排尿障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 4) **イレウス，胃腸出血（0.1～5%未満）**：イレウス，胃腸出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺炎，肺線維症（0.1～5%未満）**：間質性肺炎，肺線維症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **心筋障害，心不全（0.1～5%未満）**：心筋障害，心不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 8) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

[エンドキサン錠 50mg]

11.1.9 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[8.1 参照]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

9) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

- ・「肝機能障害、黄疸」：国内において、本剤との因果関係を否定できない肝機能障害、黄疸の報告が 36 例集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記して、注意を喚起した。代表的な症例の概要を下記に示す。

症例の概要（肝機能障害、黄疸）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・20代	全身性エリテマトーデス(高脂血症、ループス腎炎、身体表現性障害)	700 mg 1日間	(投与約3ヵ月前) 投与日 投与終了15日後(発現日) 17日後 25日後	急性胃腸炎症状にて当院入院 精査の結果、全身性エリテマトーデスと診断、ステロイド治療を受け軽快 入院当初からトランスアミナーゼ・胆道系酵素の軽度～中等度上昇を指摘されていたが、原因不明経過を追ううちに徐々に低下し、正常値に近づいていた。 抗DNA抗体の低下が思わしくなく、ループス腎炎による蛋白尿も持続していたため、注射用エンドキサン(本剤)パルス療法施行(700 mg/日、1日間) 定期検査にて突然、肝胆道系酵素の上昇が発現特に症状はなく、本剤による薬剤性肝障害の可能性が高いと考え、経過観察とした。 本人の希望もあり、なるべく安静を保ち自宅療養を継続する条件で退院 与芝の劇症化予知式*がZ>0であり、警戒必要と考えた。 外来受診 全身状態は比較的良好で、全身性エリテマトーデスの活動性上昇を思わせる症状はみられなかったが、肉眼的黄疸著明 血液検査にて肝障害の増悪を認め、緊急入院 凝固能は保たれており、コリンエステラーゼの低下もみられなかったため、基本的には安静を保ち経過観察とした。 グルカゴン-インスリン療法、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤 80 mL 静注開始 本剤以外の薬剤による肝障害を考え、プレドニゾン 30 mg/日及び塩酸ジラゼブ以外の薬剤をすべて中止 腹部画像診断(CT及びUS)では特に異常所見はみられず、HAV・HBV・HCV感染は否定 EBV・CMV感染は既往感染パターンで、今回の肝障害には関与していないと判断した。 また前回入院時よりみられていた高脂血症が増悪 同日測定の前DNA抗体価が35と高値、補体価等の変動はみられなかった。

			30日後	抗DNA抗体価高値より全身性エリテマトーデスの活動性上昇を考慮し、肝障害との関連も否定できないと 考え、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日によるパルス療法施行（3日間） （ところが、この抗DNA抗体価の上昇が後に真の全身性エリテマトーデス活動性上昇を示すものでなく、測定系の問題による異常値である可能性が高いことが検査部門より報告され、ステロイドパルス療法が過剰治療となった可能性が浮上）		
			31日後	トランスアミナーゼの上昇ピークに血中アンモニアも上昇するが、黄疸以外の症状なし		
			33日後	プレドニゾロン 40 mg、アザチオプリン 50 mg/日内服開始 軽度の両下腿浮腫の訴えあり		
			38日後	血液検査にて低蛋白血症（+） 高脂血症が更に重症化 トランスアミナーゼ及び肝胆道系酵素はほぼ変化なし 血小板数上昇あり 前回退院時以外一貫して Z<0 であった与芝の劇症化予知式*が再び、Z>0 を示し始める。		
			40日後	効果不明のため、グルカゴン-インスリン療法、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤静注を中止		
			41日後	肝障害及び高脂血症の精査加療目的のため、他院消化器科に紹介 単純な薬剤性肝炎とは思えず、高脂血症の治療も必要とのことで転院となる。		
	既往歴		42日後	肝障害軽快、黄疸未回復		
	なし					
併用薬	ピタバスタチンカルシウム、プレドニゾロン、フェノフィブラート、イコサペント酸エチル、マレイン酸エナラプリル、ファモチジン、塩酸ジラゼプ、クロチアゼパム、塩酸トラゾドン、塩酸パロキセチン水和物					
臨床検査の推移		投与 4日前	投与終了			
			15日後	25日後	31日後	34日後
	AST (IU/L)	37	334	555	495	340
	ALT (IU/L)	63	556	973	1048	690
	Al-P (IU/L)	706	1065	2634	3240	2278
	LDH (IU/L)	232	528	823	669	503
	γ-GTP (IU/L)	675	1788	4501	3867	3122
総ビリルビン (mg/dL)	0.72	4.45	7.64	12.54	9.93	

*：与芝の劇症化予知式

$$Z = -0.89 + 1.74 \times \text{成 因} + 0.056 \times \text{T-Bil (mg/dL)} - 0.014 \times \text{ChE (IU/L)}$$

成 因：HAV 又は HBV（初感染）は 1、その他は 2

判 定：Z>0；劇症化、Z<0；非劇症化

[エンドキサン錠 50mg]

11.1.10 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.1 参照]

[経口用エンドキサン原末 100mg]

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

(解説)

- ・「急性腎障害（急性腎不全）」：国内において、本剤との因果関係を否定できない急性腎不全の報告が 12 例集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記して、注意を喚起した。代表的な症例の概要を下記に示す。

症例の概要（急性腎不全）

患者		1日投与量 投与期間	副作用					
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
男・50代	末梢血幹細胞アフェレーシス(慢性腎不全、前立腺肥大、高血圧)	3000 mg 2日間	(投与約5ヵ月前) 投与開始日	慢性腎不全発症(発症日不明) 多発性骨髄腫発症 末梢血幹細胞アフェレーシスのため、注射用エンドキサン(本剤)3000 mg/日、本剤の副作用予防のため、メスナ1300 mg×3回/日、嘔気予防のため、塩酸グラニセトロン3 mg/日投与開始(いずれも2日間) 夜に悪寒を伴う38℃の発熱が出現し、アセトアミノフェン400 mg内服(1日間) 本剤点滴投与終了後、嘔吐と共に水様便が徐々に頻回(計11回排便)となり、腹痛出現 投与2日目 嘔吐、下痢が続き、排便は1日10回 投与終了1日後(発現日) 体温は最高で37.2℃と解熱傾向 しかし、採血でBUN、クレアチニン値共に急上昇し、慢性腎不全の急性増悪が発現 2日後 メシル酸パズフロキサシン600 mg/日(9日間)、トランドラプリル0.5 mg/日投与開始 下痢は徐々におさまるが、嘔気は持続 食事がとれないため中心静脈栄養とする。(3日間) 発熱軽快 4日後 BUN、クレアチニン値上昇 尿量350 mL/日 6日後 人工透析開始(3回/週) 12日後 食事再開 38℃の発熱出現(7日間)、原因不明であったが抗生剤点滴し徐々に軽快 30日後 1日尿量は徐々に増え、クレアチニン値も安定しているため透析中断 37日後 慢性腎不全の急性増悪は回復したが後遺症あり				
既往歴								
糖尿病								
併用薬	メスナ、塩酸グラニセトロン、ベシル酸アムロジピン、ランソプラゾール、アセトアミノフェン							
臨床検査 の推移		投与 6日前	投与終了					
			1日後	5日後	12日後	28日後	37日後	
	BUN (mg/dL)	16	32	51	52	34	38	
	血清クレアチニン (mg/dL)	1.6	3.6	7.7	10.5	4.5	4.9	

[エンドキサン錠 50mg]

11.1.11 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

11) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

- ・「横紋筋融解症」：国内において、本剤との因果関係を否定できない横紋筋融解症の報告が 8 例集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記して、注意を喚起した。代表的な症例の概要を下記に示す。

症例の概要（横紋筋融解症）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女・40代	骨髄移植前 治療 (なし)	2600 mg 2 日間	投与開始日	急性骨髄性白血病に対し、同種末梢血幹細胞移植のための前治療として、本剤 2600 mg/日 (60 mg/kg) 点滴投与開始 (2 日間) 出血性膀胱炎予防のため、メスナ 800 mg×3 回/日 (2 日間)、総合電解質輸液 500 mL×5 回/日 (7 日間)、炭酸水素ナトリウム 1.4 g×5 回/日 (7 日間) 投与開始 嘔気予防のため、グラニセトロン塩酸塩 3 mg/日×2 日間投与開始	
			投与 2 日目 (発現日) (投与終了日) 投与終了 1 日後	前日と全く同じ治療を施行 夜より、強い嘔気、倦怠感が出現 発熱出現 (38℃) 血液培養、尿培養、咽頭培養施行後、メロペネム投与開始 夕方より、番茶様の尿が出現 臀部、下肢痛あり 血液培養、尿培養、咽頭培養結果：陰性	
	既往歴		終了 2 日後	ポートワイン色尿出現 (ミオグロビン尿疑い) 全身倦怠感が強く起き上がれず、下半身が鉛のように重く動かない。 CK 16846 IU/L、AST 120 IU/L、LDH 607 IU/L まで上昇 放射線全身照射施行 (2 Gy×2 回/日、3 日間、総放射線量 12 Gy)	
	アレルギー歴 (血小板輸血アレルギー、さば)		終了 5 日後 終了 8 日後	同種末梢血幹細胞移植施行 筋、尿の症状は消失 横紋筋融解症回復	
併用薬	グラニセトロン塩酸塩、メスナ、総合電解質輸液 (維持液)、炭酸水素ナトリウム				
臨床検査 の推移		(投与前)	投与終了		
		投与開始日	2 日後	11 日後	25 日後
	CK (IU/L)	42	16846	84	40
	AST (IU/L)	13	120	24	11
	ALT (IU/L)	6	22	51	6

臨床検査 の推移	Al-P (IU/L)	175	156	175	256
	LDH (IU/L)	157	607	162	174
	γ-GTP (IU/L)	15	13	26	17
	総ビリルビン (mg/dL)	0.3	0.8	0.3	0.3
	BUN (mg/dL)	9.7	5.1	4.7	7.4
	血清クレアチニン (mg/dL)	0.52	0.46	0.34	0.48
	尿潜血	(-)	(2+)	—	—
	尿沈査 (赤血球)	(-)	(-)	—	—

(2) その他の副作用

[エンドキササン錠 50mg]

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害、黄疸、コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇、蛋白尿、浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、味覚異常、口渇、潰瘍性口内炎、胸やけ、おくび、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛、眩暈、不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症、卵巣機能不全、無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱、創傷の治癒遅延、高血糖、CK上昇	

注) 再評価結果に基づく。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害, 黄疸, コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇, 蛋白尿, 浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振, 味覚異常, 口渇, 潰瘍性口内炎, 胸やけ, おくび, 腹部膨満感, 腹痛, 便秘, 下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛, 皮膚炎, 色素沈着, 爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛, 眩暈, 不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常, 心悸亢進, 低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全, 甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症, 卵巣機能不全, 無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱, 創傷の治癒遅延, 高血糖, CK (CPK) 上昇	

◆ 副作用頻度一覧表等

エンドキサン P 錠[※]の承認時の臨床試験において、根治手術施行乳癌症例、胃癌手術後症例及び胃癌手術後再発症例の合計 42 例中、41 例に 1 日 2 錠 (100 mg)、1 例に 4 錠 (200 mg)、14~56 日間投与され、副作用として白血球減少 19 例 (45%)、血色素減少 6 例 (14%)、血小板減少 1 例 (2%)、AST (GOT) 上昇 3 例 (7%)、ALT (GPT) 上昇 2 例 (5%) 及び脱毛 1 例 (2%) が認められた。

エンドキサン P 錠[※]に剤形変更前のエンドキサン錠^注の文献調査による 153 例における副作用と比較して、エンドキサン P 錠[※]の副作用が増大したとは考えられず、エンドキサン錠^注と同様に臨床使用して問題がないと判断された [6] [7] [8]。

[※：エンドキサン P 錠は、現行エンドキサン錠の旧販売名]

注：「エンドキサン錠 (特殊コーティング錠)」は販売中止

[参 考]

表Ⅷ-1 副作用の種類と発現頻度

文献調査によるエンドキサン錠 ^注 の副作用 (153 例中)			
副作用の種類	発現例数 (発現率)	副作用の種類	発現例数 (発現率)
白血球減少	72 例 (47.1%)	腹痛	1 例 (0.7%)
血小板減少	15 例 (9.8%)	下痢	2 例 (1.3%)
AST (GOT) 上昇	4 例 (2.6%)	消化器症状	9 例 (5.9%)
ALT (GPT) 上昇	3 例 (2.0%)	脱毛	26 例 (17.0%)
血尿	4 例 (2.6%)	発疹	2 例 (1.3%)
排尿障害	11 例 (7.2%)	色素沈着	5 例 (3.3%)
蛋白尿	1 例 (0.7%)	無月経	6 例 (3.9%)
悪心・嘔吐	10 例 (6.5%)	頭痛・倦怠	1 例 (0.7%)
食欲不振	21 例 (13.7%)	黄疸 (肝転移)	5 例 (3.3%)

注：「エンドキサン錠 (特殊コーティング錠)」は販売中止

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

[経口用エンドキサン原末 100mg]

8. 過量投与

徴候, 症状：過量投与による主な副作用として、骨髄抑制、急性腎不全、出血性膀胱炎、排尿障害、心筋障害、心不全、肝中心静脈閉塞症、口内炎等が起こり得る。 [「副作用」の項参照]

処置：本剤は特有の解毒剤を有していないが、血液透析により除去されるとの報告がある¹¹⁾。本剤の過量投与が疑われた場合は投与を中止し、中毒症状の出現など患者の状態により血液透析を考慮するとともに、輸血、血液造血因子の投与等の対症療法を行うこと。

[参 考]

11) Wang, L. H. et al. : Clin.Pharmacol. Ther. 1981 ; 29 : 365-372 [199901496]

11. 適用上の注意

[エンドキサン錠 50mg]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP 包装の薬剤共通の注意事項。日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日）「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書の作成にあたっての Q&A について」に基づく注意喚起である。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 本剤は、細胞毒性を有するため、調製時には手袋等を着用し、安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 2) 本剤はバイアル入りの散剤である。調製する際は、バイアルを開栓せずに溶解すること。
- 3) バイアルに精製水等を注入する際及び溶解時は、できる限り泡立たないように注意すること。
- 4) 溶解後、単シロップ等で経口服液剤を調製すること。

(2) 薬剤交付時：

- 1) 経口服液剤に調製後、速やかに交付すること。
- 2) 時間とともに有効成分の含量が低下するおそれがあるので、経口服液剤は冷蔵庫で保管するよう指導すること。また、調製後 4 週間以内に服用させること。
- 3) 経口服液剤が皮膚及び粘膜等についた場合は、流水でよく洗い流すよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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 [61]

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、100、 200、400	50~200 mg/kg : 敏捷性、自発運動、 接触刺激及び痛み刺激に対する反 応性の低下 400 mg/kg : 振戦、間代性痙攣、投与 5~26 日の間に全例死亡
	体温作用 (直腸温)	マウス (DS系) 雄 8/群	静脈内 10、25、 50、100	100 mg/kg : 投与 30 分値に著しい体 温下降 (約 2.0℃)
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	マウス (DS系) 雄 10/群	静脈内 経口	50~100 mg/kg : 10%抑制 100~200 mg/kg : 30~50%抑制、 writhing 発現時間の遅延
	脳波 (慢性植え込み電極法)	ネコ 雄 15/群	静脈内	10~25
呼吸循環器系	呼吸、血圧、心電図に 対する作用	ウサギ 雄 25、50、100 mg/kg : 3/群 200 mg/kg : 5/群	静脈内 25、50、 100、200	25 mg/kg 以上 : 呼吸数増加、血圧下 降、心拍数減少
	後肢血管に対する作用	麻酔イヌ 雌雄各 3/群	動脈内 1~10	10 mg/kg : ごく軽度の血流増加
	腸間膜血管に対する作用	麻酔イヌ 雌雄各 3/群	動脈内 10、50	変化なし
	腎血管に対する作用	麻酔イヌ 雌雄各 3/群	動脈内 10、50	変化なし
	冠状血管に対する作用	麻酔イヌ 雌雄各 3/群	動脈内 2、10	10 mg/kg : ごく軽度の血流増加
その他	尿排泄に対する作用	マウス (DS系) 雄 5/群	腹腔内 40、200	40 mg/kg : Na ⁺ 排泄量の増加 200 mg/kg : 尿量及び Na ⁺ 排泄量の増 加
	平滑筋臓器に対する作用	麻酔ウサギ 雄 4/群	静脈内 10~100	25 mg/kg 以上 : 胃幽門部運動の収縮 振幅の減少、収縮頻度の増加
	胆汁分泌に対する作用	ラット (Wistar系) 雄 5/群	静脈内 10、100	100 mg/kg : 排泄量の軽度増加傾向

(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Ⅸ-2 急性毒性試験 [62]

(LD₅₀, mg/kg)

動物種	性	n	投与経路			
			経口	腹腔内	皮下	静脈内
マウス (ICR系)	雄	8	505	401	298	285
	雌	8	473	443	352	388
ラット (SD系)	雄	8	100	130	144	153
	雌	8	118	199	144	148

観察期間：マウス 17～24 日間、ラット 27 日間

LD₅₀：50%致死量

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

ラット (SD 系) に本剤 1、3、10、30 mg/kg/日 (雌雄各 10/群) を連続 30 日間腹腔内投与した成績は、下記のとおりであった [63]。

① 一般症状

10 mg/kg 以上の投与群では、5 日目頃から抑うつ、るい瘦、貧血、粗毛、衰弱を主徴とする中毒症状が発現し、30 日間投与に耐えられなかった。

② 末梢血液像・血液生化学的所見

3 mg/kg 以上の投与群では、主にリンパ球減少に基づく白血球数の減少がみられ、10 mg/kg 以上の投与群では、更に赤血球数の減少、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低下、並びにアルブミンと総蛋白量の減少がみられた。

③ 病理組織学的所見

10 mg/kg 以上の投与群では、骨髓固有細胞の減少、胸腺、リンパ節、脾臓におけるリンパ球減少、膀胱における出血と粘膜上皮の増生、小腸粘膜の変性・壊死、肺の出血・水腫、精子形成抑制のほか諸臓器に出血性あるいは萎縮性の障害がみられた。

2) 慢性毒性試験

ラット (SD 系) に本剤 1.8 mg/kg/日 (雌雄各 12/群) を 6 ヶ月間 (日曜日を除く) 腹腔内投与した場合、一般状態、体重、摂餌量に変化はみられなかったが、白血球減少と膀胱粘膜上皮の増生がみられた [63]。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット (SD 系) の交尾前及び妊娠初期 (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、本剤 2.5、5 mg/kg/日 (雌雄各 15/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、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 [64]。

2) 胎児の器官形成期投与試験

妊娠ラット (SD 系、20/群) における胎児の器官形成期 (妊娠 7~17 日目) に、本剤 2.5、5 mg/kg/日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催奇形性が明らかに認められた。次世代児の発育や生殖能にも抑制傾向がみられた [40]。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「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、20/群) の妊娠 17 日目~分娩後 21 日目の間に、本剤 10 mg/kg/日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。次世代児で、離乳後、体重増加の軽度抑制がみられたが、機能発育や生殖能は正常であった [65]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エンドキサン錠 50mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

経口用エンドキサン原末 100mg 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

有効成分：シクロホスファミド水和物 劇薬

2. 有効期間

(1) エンドキサン錠 50mg

有効期間：3年

(2) 経口用エンドキサン原末 100mg

使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

3. 包装状態での貯法

(1) エンドキサン錠 50mg

室温保存

(2) 経口用エンドキサン原末 100mg

2～8℃（冷蔵庫）で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料

・注射用エンドキサン エンドキサン錠の治療を受けられる患者さんへ（特に乳がん、血液のがんの患者さんへ）

・経口用エンドキサンでネフローゼ治療を受けられるお子様をお持ちのご家族へ

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：注射用エンドキサン 100mg、500mg

同効薬：注射用イホマイド 1g、リサイオ点滴静注液 100mg、

アルケラン錠 2mg・静注用 50mg、トレアキシ点点滴静注用 25mg、100mg、

アザニン錠 50mg、イムラン錠 50mg 等

7. 国際誕生年月日

1958年10月：デンマークにおいて最初に承認された。

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
旧販売名 エンドキサンP錠	1992年3月3日	20400AMY00080000	1992年7月10日	1992年10月7日
販売名変更 エンドキサン錠 50mg	2007年9月14日	21900AMX01512000	2007年12月21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
経口用エンドキサン 原末 100mg	2012年2月15日	22400AMX00603000	2012年6月22日	2012年7月30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

エンドキサン錠 50mg

一部変更承認年月日：1995年12月6日

用法及び用量

(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜増減する。→単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

一部変更承認年月日：2011年2月23日

追加承認された内容

「治療抵抗性のリウマチ性疾患」に対する効能又は効果、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2011年9月16日

追加承認された内容

「ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）」に対する効能又は効果、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2021年8月25日

追加承認された内容

「全身性ALアミロイドーシス」に対する効能又は効果、用法及び用量追加

経口用エンドキサン原末 100mg

一部変更承認年月日：2012年5月15日

追加承認された内容

「ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）」に対する効能又は効果、用法及び用量追加

「V. 1. 効能又は効果」、「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

再評価結果公表年月日：1982年8月10日

1982年8月10日薬発第707号に基づき、有用性が認められるものと判断された。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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
エンドキサン錠 50mg	4211002F1044	4211002F1044	109030701	620005941
経口用エンドキサン 原末 100mg	4211002X1023	4211002X1023	121816901	622181601

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. Arnold, H. et al. : Nature. 1958 ; 181 : 931 (PMID : 13526741) 195800090
2. Slee, P. H. et al. : Anticancer Res. 1983 ; 3 : 269-271 (PMID : 6688337) 198302306
3. 第十七改正日本薬局方解説書. 東京 : 廣川書店 ; 2016. C-2068-2077
4. Hansch, C. et al. : Exploring QSAR. Washington : American Chemical Society ; 1995. p35
5. 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相試験 (試験番号 AMY3001 試験) (2021/8/25 承認、
ダラツムマブ皮下注製剤 申請資料概要 2.7.6.1) 202100080
6. 社内資料 : 乳癌の術後再発予防における使用経験 198801998
7. 社内資料 : 早期乳癌の術後再発予防における使用経験 198801999
8. 社内資料 : 胃癌の術後再発予防等における使用経験 198801997
9. 吉田 穰ほか : 最新医学. 1974 ; 29 : 1810-1820 197400168
10. 高谷 治 : 最新医学. 1974, 22 : 146-154 197400167
11. Bethel, F. H. et al. : Cancer Chemother. Rep. 1960 ; 8 : 112-115
(PMID : 13800152) 200400842
12. Hoogstraten, B. : Cancer Chemother. Rep. 1962 ; 16 : 167-171
(PMID : 13908759) 196200103
13. Pierce, M. et al. : Cancer. 1966 ; 19 : 1551-1560 (PMID : 5927197) 200400841
14. Holcomb, T. M. : Cancer Chemother. Rep. 1967 ; 51 : 389-391 200400840
15. Beck, R. E. et al. : Can. Med. Assoc. J. 1968 ; 98 : 539-541 (PMID : 5647240) 200400839
16. Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1965 ; 493-496
(PMID : 5883464) 196500117
17. Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1965 : 497-502
(PMID : 5883465) 196500116
18. Sugiura, K. et al. : Cancer Res. 1961 ; 21 : 1412-1420 (PMID : 13918230) 196100101
19. 山口健二ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 2997-3008 198200661
20. 桜井欽夫ほか : 最新医学. 1961 ; 16 : 1729-1732 196100102
21. Venditti, J. M. et al. : Cancer Res. 1959 ; 19 : 986 -995 (PMID : 13841661) 195900062
22. 海老名敏明ほか : 日本臨牀. 1961 ; 19 ; 1990-1997 196100005
23. Wagner, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1984 ; 34 : 313-316
(PMID : 6539613) 198402886
24. 社内資料 : 生物学的同等性試験 198802000
25. 山田良平 : 大阪大学医学雑誌. 1969 ; 21 : 439-449 196900222
26. Martin, E. W. : Hazards of Medication. 1971 ; 257-259 197100298
27. Duncan, J. H. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1973 ; 24 : 317-323
(PMID : 4741053) 197300586
28. Rutman, R. J. : Proc. 3rd Bielefelder Symposium. 1962 ; 105-115 196200093
29. 藤田 浩 : 抗癌剤の薬理動態. 大阪 : メディカルレビュー社 ; 1986. p9-22
30. Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res. 1993 ; 53 : 5629-5637 (PMID : 8242617) 199302712
31. Roy, P. et al. : Drug Metab. Dispos. 1999 ; 27 : 655-666 (PMID : 10348794) 200201272
32. Huang, Z. et al. : Biochem. Pharmacol. 2000 ; 59 : 961-972 (PMID : 10692561) 200201282
33. Brade, W. P. et al. : Cancer Treat. Rev. 1985 ; 12 : 1-47 (PMID : 3896483) 198503520
34. Boddy, A. V. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2000 ; 38 : 291-304
(PMID : 10803453) 200100283
35. 社内資料 : ウサギ及びラットにおける代謝, 排泄 198101427
36. Bagley, C. M. et al. : Cancer Res. 1973 ; 33 : 226 -233 (PMID : 4688880) 197300522
37. Wagner, T. et al. : Contr. Oncol. 1987 ; 26 : 69-75 198702357
38. Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1981 ; 100 : 95-104
(PMID : 7240346) 198101631

39. Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation. 1993 ; 12 : 217-220
(PMID : 8241979) 199302440
40. 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 517-541 198200663
41. Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008 ; 4 : 550- 559
(PMID : 18725916) 201101120
42. Durodola, J. I. : J. Natl. Med. Assoc. 1979 ; 71 : 165-166 (PMID : 423292) 202100094
43. Amato, D. et al. : Med. J. Aust. 1977 ; 1 : 383-384 (PMID : 859486) 202100095
44. 仲川義人 : 医薬品相互作用. 大阪 : 医薬ジャーナル社 ; 1994. p474 199401486
45. BCDSP (ボストン医薬品共同調査班) : JAMA. 1974 ; 227 : 1036-1040
(PMID : 4405931) 197400594
46. Witten, J. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1980 ; 46 : 392-394
(PMID : 7376891) 198001378
47. 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
48. 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用. 塩野義製薬 ; 1996. p73 199600421
49. 早川 徹 : Chemotherapy. 1968 ; 16 : 838-842 196800195
50. 関口慶二ほか : 薬物相互作用 第 V 版. 東京 : 医歯薬出版 ; 1987. p225 198702544
51. Kruger, H. U. : Med. Klin. 1966 ; 61 : 1462-1463 (PMID : 5992109) 196600169
52. Hartshorn, E. A. : Drug Interaction. 1969 ; 3 : 196-197 196900293
53. Minow, R. A. et al. : Cancer. 1977 ; 39 : 1397-1402 (PMID : 856438) 200501820
54. Steinherz, L. J. et al. : Med. Pediatr. Oncol. 1981 ; 9 : 417-422
(PMID : 7300803) 200501819
55. The French Adjuvant Study Group : J. Clin. Oncol. 2001 ; 19 : 602-611
(PMID : 11157009) 200500851
56. Walker, I. R. et al. : Aust. N. Z. J. Med. 1972 ; 3 : 247-251 (PMID : 4508246) 197200383
57. Loffel, M. et al. : Schweiz. Med. Wschr., 1982, 112 (12), 419-21
(PMID : 7071564) 200502122
58. Webberley, M. J. et al. : Postgrad. Medical J. 1989 ; 65 : 950-952
(PMID : 2616440) 198901448
59. Bailey, D. G. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998 ; 46 : 101-110
(PMID : 9723817) 200502121
60. Tassaneeyakul, W. et al. : Arch. Biochem. Biophys. 2000 ; 378 : 356-363
(PMID : 10860553) 200502120
61. 山本研一ほか : 応用薬理. 1981 ; 22 : 405-426 198101366
62. 村岡義博ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 431-438 198200666
63. 村岡義博ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 439-461 198200665
64. 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 508-51 198200664
65. 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 553-568 198200662

2. その他の参考文献

ネフローゼ症候群

- ・日本小児腎臓病学会編 : 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 : 東京 : 診断と治療社 ; 2013
- ・厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性腎障害に関する調査研究班: エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 : 東京 : 東京医学社 ; 2020

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。

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

表XII-1 外国での承認状況

国名	米国 (改訂年月：2020年8月)
会社名	Baxter Healthcare Corporation
販売名	CYCLOPHOSPHAMIDE
剤形・規格	tablets : 25 mg, 50 mg
承認年月日	1959年
効能・効果	<p>1.1 Malignant Diseases</p> <p>Cyclophosphamide Tablets is indicated for the treatment of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • malignant lymphomas (Stages III and IV of the Ann Arbor staging system), Hodgkin's disease, lymphocytic lymphoma (nodular or diffuse), mixed-cell type lymphoma, histiocytic lymphoma, Burkitt's lymphoma • multiple myeloma • leukemias: chronic lymphocytic leukemia, chronic granulocytic leukemia (it is usually ineffective in acute blastic crisis), acute myelogenous and monocytic leukemia, acute lymphoblastic (stem-cell) leukemia (cyclophosphamide given during remission is effective in prolonging its duration) • mycosis fungoides (advanced disease) • neuroblastoma (disseminated disease) • adenocarcinoma of the ovary • retinoblastoma • carcinoma of the breast <p>Cyclophosphamide, although effective alone in susceptible malignancies, is more frequently used concurrently or sequentially with other antineoplastic drugs.</p> <p>1.2 Minimal Change Nephrotic Syndrome in Pediatric Patients:</p> <p>Cyclophosphamide Tablets is indicated for the treatment of biopsy proven minimal change nephrotic syndrome in pediatric patients who failed to adequately respond to or are unable to tolerate adrenocorticosteroid therapy.</p> <p><u>Limitations of Use:</u></p> <p>The safety and effectiveness of Cyclophosphamide Tablets for the treatment of nephrotic syndrome in adults or other renal disease has not been established.</p>
用法・用量	<p>2.1 Hydration and Important Administration Instructions</p> <p>During or immediately after the administration of Cyclophosphamide Tablets, adequate amounts of fluid should be ingested or infused to force diuresis in order to reduce the risk of urinary tract toxicity. Therefore,</p> <p>Cyclophosphamide Tablets should be taken in the morning.</p> <p>Cyclophosphamide Tablets should be swallowed whole. The tablets should not be chewed or crushed.</p> <p>Cyclophosphamide Tablets is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures. Exposure to broken tablets should be avoided. If contact with broken tablets occurs, wash hands immediately and thoroughly.</p> <p>2.2 Recommended Dosage for Malignant Diseases</p> <p><i>Adults and Pediatric Patients</i></p>

用法・用量	<p>The recommended dose of Cyclophosphamide Tablets is in the range of 1 mg per kg to 5 mg per kg orally once daily for both initial and maintenance dosing.</p> <p>Other regimens of oral cyclophosphamide have been reported. Dosages should be adjusted based on evidence of antitumor activity, myelosuppression, or other severe adverse reactions [see <i>Warnings and Precautions (5)</i>].</p> <p>When cyclophosphamide is included in combined cytotoxic regimens, it may be necessary to reduce the dose of cyclophosphamide, as well as that of the other drugs.</p> <p>2.3 Recommended Dosage for Minimal Change Nephrotic Syndrome in Pediatric Patients</p> <p>The recommended dosage of Cyclophosphamide Tablets is 2 mg per kg once daily for 8 to 12 weeks (maximum cumulative dose 168 mg per kg). Treatment beyond 90 days increases the probability of sterility in males [see <i>Use in Specific Populations (8.4)</i>].</p>
-------	--

(2021年4月現在)

国名	英国 (改訂年月: 2016年12月)
会社名	Baxter Healthcare Ltd
販売名	Cyclophosphamide
剤形・規格	Tablets: 50 mg
承認年月日	2004年1月9日
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Cyclophosphamide is a cytotoxic drug for the treatment of malignant disease in adults and children. As a single agent, it has successfully produced an objective remission in a wide range of malignant conditions. Cyclophosphamide is also frequently used in combination with other cytotoxic drugs, radiotherapy or surgery.</p>
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Cyclophosphamide Tablets are for oral use.</p> <p>Cyclophosphamide should only be used by clinicians experienced in the use of cancer chemotherapy. Cyclophosphamide should only be administered where 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.</p> <p>Posology</p> <p>Dosage must be individualized. 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 (in particular, blood cell monitoring).</p> <p>The dosage regimen used for most indications is 100 – 300 mg daily as a single or divided dose.</p> <p>This treatment should be continued until a clear remission or improvement is seen or be interrupted when the extent of leucopenia becomes unacceptable.</p> <p>In combination with other cytostatics of similar toxicity, a dose reduction or extension of the therapy-free intervals may be necessary.</p> <p>Activation of cyclophosphamide requires hepatic metabolism; therefore, oral and intravenous administrations are preferred.</p> <p>Use of hematopoiesis stimulating agents (colony-stimulating factors and erythropoiesis stimulating agents) may be considered to reduce the risk of myelosuppressive complications and/or help facilitate the delivery of the intended dosing.</p> <p>During or immediately after the administration, adequate amounts of fluid should be ingested or infused to force diuresis in order to reduce the risk of urinary tract toxicity. Therefore, cyclophosphamide should be administered in the morning. See Section 4.4.</p> <p><u>Patients with Hepatic Impairment</u></p> <p>Severe hepatic impairment may be associated with decreased activation of</p>

用法・用量	<p>cyclophosphamide. This may alter the effectiveness of cyclophosphamide treatment and should be considered when selecting the dose and interpreting response to the dose selected.</p> <p><u>Patients with Renal Impairment</u></p> <p>In patients with renal impairment, particularly in patients with severe renal impairment, decreased renal excretion may result in increased plasma levels of cyclophosphamide and its metabolites. This may result in increased toxicity and should be considered when determining the dosage in such patients.</p> <p>Cyclophosphamide and its metabolites are dialyzable, although there may be differences in clearance depending upon the dialysis system being used. In patients requiring dialysis, use of a consistent interval between cyclophosphamide administration and dialysis should be considered. See Section 4.4.</p> <p><u>Elderly</u></p> <p>In elderly patients, monitoring for toxicities and the need for dose adjustment should reflect the higher frequency of decreased hepatic, renal, cardiac, or other organ function, and concomitant diseases or other drug therapy in this population.</p> <p><u>Children</u></p> <p>No specific information. Children have received Cyclophosphamide. No adverse reactions specific to this group have been reported.</p> <p><u>Method of Administration</u></p> <p>Cyclophosphamide Tablets should be swallowed with sufficient fluid without chewing. The tablets are coated and should not be divided before use.</p>
-------	---

(2021年6月現在)

国名	オーストラリア (改訂年月: 2021年1月)
会社名	Baxter Healthcare Pty Limited
販売名	ENDOXAN
剤形・規格	Powder for Injection : 500 mg, 1 g, 2 g
承認年月日	1995年1月20日
効能・効果	<p>4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS</p> <p>The proper use of cyclophosphamide requires accurate diagnosis, careful assessment of the anatomic extent of the disease, knowledge of the type and effects of any previous therapy, and continued evaluation of the patient's general and haematologic status. It is essential that adequate clinical and laboratory facilities be available for proper monitoring of patients during treatment with cyclophosphamide.</p> <p>The clinical course of the disease should be recorded in objective terms before treatment is begun and thereafter at regular intervals. Careful management of patients receiving cyclophosphamide will help achieve maximum benefit with minimum risk.</p> <p><i>Antineoplastic properties</i></p> <p>Patients with neoplasms that might preferably be treated by surgical and/or irradiation procedures should ordinarily not be treated by chemotherapy alone.</p> <p>The following classification is a guide to the various neoplastic conditions in which benefit may be derived from chemotherapy with cyclophosphamide:</p> <p><i>Frequently responsive myeloproliferative and lymphoproliferative disorders:</i></p> <p>Malignant lymphomas including Hodgkins (stages III and IV, Peter's Staging System*) and non-Hodgkins lymphomas; multiple myeloma; leukaemias; mycosis fungoides (advanced disease).</p> <p><i>Stage I:</i> Disease limited to one anatomic region (Stage I) or two contiguous anatomic regions (Stage I2) on the same side of the diaphragm.</p> <p>* Modified as the International Staging Classification for Hodgkin's Disease in 'Report of the committee on the Staging of Hodgkin's Disease'. Cancer Res 26:1310, 1966.</p> <p><i>Stage II:</i> Disease in more than two anatomic regions or two contiguous regions on the</p>

<p>効能・効果</p>	<p>same side of the diaphragm.</p> <p><i>Stage III:</i> Disease on both sides of the diaphragm, but not extending beyond the involvement of lymph nodes, spleen, and/or Waldeyer's ring.</p> <p><i>Stage IV:</i> Involvement of the bone marrow, lung parenchyma, pleura, liver, bone, skin, kidneys, gastrointestinal tract, or in any tissue or organ in addition to lymph nodes, spleen or Waldeyer's ring.</p> <p>All stages are subclassified as A or B to indicate the absence or presence, respectively, of systemic symptoms.</p> <p><u><i>Frequently responsive solid malignancies:</i></u> Neuroblastoma (patients with disseminated disease); adenocarcinoma of the ovary, retinoblastoma.</p> <p><u><i>Infrequently responsive malignancies:</i></u> Carcinoma of the breast; malignant neoplasms of the lung.</p> <p>Immunosuppressive properties</p> <p>Cyclophosphamide has also been used in the treatment of autoimmune diseases and immunopathies of unspecified type (ie Wegener's granulomatosis) when these diseases have been resistant to conventional first and second line of treatment, and for the prevention of transplant rejection. Cyclophosphamide can be recommended for use in treatment of nonmalignancies only when in the opinion of the physician the benefits to the patient outweigh the risk of treatment with cyclophosphamide.</p>
<p>用法・用量</p>	<p>4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION</p> <p><u><i>Antineoplastic therapy:</i></u></p> <p>Chemotherapy with cyclophosphamide, as with other drugs used in cancer chemotherapy, is potentially hazardous and fatal complications can occur. It is recommended that it be administered only by physicians aware of the associated risks. Therapy may be aimed at either induction or maintenance of remission.</p> <p>Dosage must be individualised.</p> <p>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 (in particular, blood cell monitoring).</p> <p>In combination with other cytostatics of similar toxicity, a dose reduction or extension of the therapy-free intervals may be necessary.</p> <p>Use of haematopoiesis stimulating agents (colony-stimulating factors and erythropoiesis stimulating agents) may be considered to reduce the risk of myelosuppressive complications and/or help facilitate the delivery of the intended dosing.</p> <p>During or immediately after the administration, adequate amounts of fluid should be ingested or infused to force diuresis in order to reduce the risk of urinary tract toxicity. Therefore, cyclophosphamide should be administered in the morning.</p> <p>Activation of cyclophosphamide requires hepatic metabolism; therefore, oral and intravenous administrations are preferred.</p> <p><u><i>Parenteral Use:</i></u></p> <p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.</p> <p>Intravenous administration preferably should be conducted as an infusion.</p> <p>To reduce the likelihood of adverse reactions that appear to be administration rate-dependent (e.g., facial swelling, headache, nasal congestion, scalp burning), cyclophosphamide should be injected or infused very slowly.</p> <p>Duration of the infusion also should be appropriate for the volume and type of carrier fluid to be infused.</p>

用法・用量	<p>If injected directly, cyclophosphamide for parenteral administration should be reconstituted with physiological saline (0.9% sodium chloride). Cyclophosphamide, reconstituted in water, is hypotonic and should not be injected directly.</p> <p>Before parenteral administration, the substance must be completely dissolved.</p> <p><i>Induction therapy:</i></p> <p>The usual initial intravenous loading dose for patients with no haematological deficiency is 40 to 50mg/kg. This total initial intravenous loading dose usually is given in divided doses over a period of two to five days. Patients with any previous treatment that may have compromised the functional capacity of the bone marrow, such as X-ray or cytotoxic drugs, and patients with tumour infiltration of the bone marrow may require reduction of the initial loading dose by one third to one-half.</p> <p>A marked leucopenia is usually associated with the above doses but recovery usually begins after 7 to 10 days. The white blood cell count should be monitored closely during induction therapy. If initial therapy is given orally, a dose of 1 to 5 mg/kg/day can be administered depending on tolerance by the patient.</p> <p><i>Maintenance therapy:</i></p> <p>It is frequently necessary to maintain chemotherapy in order to suppress or retard neoplastic growth. A variety of schedules has been used:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 to 5mg/kg orally daily; 10 to 15mg/kg intravenously twice weekly 3 to 5mg/kg intravenously twice weekly <p>Unless the disease is unusually sensitive to cyclophosphamide, it is advisable to give the largest maintenance dose that can be reasonably tolerated by the patient. The total leucocyte count is a good objective guide to regulating the maintenance dose. Ordinarily, a leucopenia of 3,000 to 4,000 cells/mm³ can be maintained without undue risks of serious infection or other complications.</p> <p><i>Immunosuppressive therapy:</i></p> <p>Daily doses used have been in the order of 1 to 3mg/kg orally depending upon response and toxicity.</p> <p><i>Impaired hepatic function:</i> Severe hepatic impairment may be associated with decreased activation of cyclophosphamide. This may alter the effectiveness of cyclophosphamide treatment and should be considered when selecting the dose and interpreting response to the dose selected.</p> <p><i>Impaired renal function:</i> Since cyclophosphamide is excreted in the urine, dosage adjustment may be necessary in patients with impaired renal function (see section 5.2 Pharmacokinetic Properties, Excretion).</p> <p>Cyclophosphamide and its metabolites are dialyzable, although there may be differences in clearance depending upon the dialysis system being used. In patients requiring dialysis, use of a consistent interval between cyclophosphamide administration and dialysis should be considered.</p>
-------	---

(2021年6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

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国、英国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

[エンドキサン錠 50mg]

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。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験では、本剤 2.5 mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている⁷⁾。[9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

9.6.1 授乳を避けさせること。乳汁中に分泌されることが報告されている。

9.6.2 授乳中の女性にシクロホスファミドを静脈内投与したときに、新生児、乳児に好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少があらわれたとの報告がある^{8)、9)}。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また、妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。[催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験では、本剤 2.5 mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている⁹⁾。本剤 5.1 mg/kg を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある¹⁰⁾。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中に分泌されることが報告されている。]
- (3) 授乳中の女性にシクロホスファミドを静脈内投与したときに、新生児、乳児に好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少があらわれたとの報告がある^{11)、12)}。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Based on its mechanism of action and published reports of effects in pregnant patients or animals, Cyclophosphamide Tablets can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Clinical Pharmacology (12.1) and Nonclinical Toxicology (13.1)]. Exposure to cyclophosphamide during pregnancy may cause fetal malformations, miscarriage, fetal growth retardation, and toxic effects in the newborn [see Data]. Cyclophosphamide is teratogenic and embryo-fetal toxic in mice, rats, rabbits and monkeys. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus.

<p>米国の添付文書 (2020年8月)</p>	<p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u> Human Data Malformations of the skeleton, palate, limbs and eyes as well as miscarriage have been reported after exposure to cyclophosphamide. Protease inhibitors: Increased incidence of mucositis Increased risk of hemorrhagic cystitis may result from a combined effect of cyclophosphamide and past or concomitant radiation treatment. reported after exposure to cyclophosphamide in the first trimester. Fetal growth retardation and toxic effects manifesting in the newborn, including leukopenia, anemia, pancytopenia, severe bone marrow hypoplasia, and gastroenteritis have been reported after exposure to cyclophosphamide.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u> Cyclophosphamide is present in breast milk. Neutropenia, thrombocytopenia, low hemoglobin, and diarrhea have been reported in infants breastfed by women treated with cyclophosphamide. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from cyclophosphamide, advise lactating women not to breastfeed during treatment and for 1 week after the last dose.</p>
<p>英国の添付文書 (2016年12月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> Cyclophosphamide is contraindicated in pregnancy (see section 4.3). Cyclophosphamide crosses the placental barrier. Treatment with cyclophosphamide has a genotoxic effect and may cause foetal damage when administered to pregnant women. Both women and men should wait at least 6 to 12 months after stopping Cyclophosphamide before attempting to conceive or father a child.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Malformations have been reported in children born to mothers treated with cyclophosphamide during the first trimester of pregnancy. However, there are also reports of children without malformations born to women exposed during the first trimester. · Exposure to cyclophosphamide in utero may cause miscarriage, foetal growth retardation, and foetotoxic effects manifesting in the newborn, including leukopenia, anaemia, pancytopenia, severe bone marrow hypoplasia, and gastroenteritis. · Animal data suggest that an increased risk of failed pregnancy and malformations may persist after discontinuation of cyclophosphamide as long as oocytes/follicles exist that were exposed to cyclophosphamide during any of their maturation phases. See Section 4.4, Genotoxicity. · If cyclophosphamide is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug or after treatment (see Section 4.4, Genotoxicity), the patient should be apprised of the potential hazard to a foetus. <p><u>Breastfeeding</u> Cyclophosphamide is passed into the breast milk. Neutropenia, thrombocytopenia, low hemoglobin, and diarrhea have been reported in children breast fed by women treated with cyclophosphamide. Women must not breastfeed during treatment with cyclophosphamide.</p> <p><u>Fertility</u> Cyclophosphamide interferes with oogenesis and spermatogenesis. It may</p>

<p>英国の添付文書 (2016年12月)</p>	<p>cause sterility in both sexes.</p> <p>Development of sterility appears to depend on the dose of cyclophosphamide, duration of therapy, and the state of gonadal function at the time of treatment.</p> <p>Cyclophosphamide-induced sterility may be irreversible in some patients. Sexually active women and men should use effective methods of contraception during these periods of time.</p> <p>・Female patients Amenorrhoea, transient or permanent, associated with decreased oestrogen and increased gonadotrophin secretion develops in a significant proportion of women treated with cyclophosphamide.</p> <p>For older women, in particular, amenorrhoea may be permanent.</p> <p>Oligomenorrhoea has also been reported in association with cyclophosphamide treatment.</p> <p>Girls treated with cyclophosphamide during prepubescence generally develop secondary sexual characteristics normally and have regular menses.</p> <p>Girls treated with cyclophosphamide during prepubescence subsequently have conceived.</p> <p>Girls treated with cyclophosphamide who have retained ovarian function after completing treatment are at increased risk of developing premature menopause (cessation of menses before age of 40 years).</p> <p>・Male patients Men treated with cyclophosphamide may develop oligospermia or azoospermia, which are normally associated with increased gonadotrophin but normal testosterone secretion.</p> <p>Sexual potency and libido generally are unimpaired in these patients.</p> <p>Boys treated with cyclophosphamide 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>Cyclophosphamide-induced azoospermia is reversible in some patients, though the reversibility may not occur for several years after cessation of therapy.</p>
-------------------------------	--

(2021年6月現在)

	分類
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	D (2021年1月)

[参 考] 分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage.

These drugs may also have adverse pharmacological effects.

Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書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。

[エンドキサン錠 50mg]

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。

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[経口用エンドキサン原末 100mg]

7. 小児等への投与

(1) 自覚的並びに他覚的症状の寛解，治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 [「重要な基本的注意」の項参照]

(2) ネフローゼ症候群の場合：低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。 [「重要な基本的注意」の項参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月)	8.4 Pediatric Use Pre-pubescent girls treated with cyclophosphamide generally develop secondary sexual characteristics normally and have regular menses. Ovarian fibrosis with apparently complete loss of germ cells after prolonged cyclophosphamide treatment in late prepubescence has been reported. Girls treated with cyclophosphamide who have retained ovarian function after completing treatment are at increased risk of developing premature menopause. Pre-pubescent boys treated with cyclophosphamide develop secondary sexual characteristics normally, but may have oligospermia or azospermia and increased gonadotropin secretion. Some degree of testicular atrophy may occur. Cyclophosphamide-induced azospermia is reversible in some patients, though the reversibility may not occur for several years after cessation of therapy.
英国の添付文書 (2016年12月)	Children No specific information. Children have received Cyclophosphamide. No adverse reactions specific to this group have been reported.

(2021年6月現在)

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

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

大阪府中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

提携

ドイツ バクスター社