

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 注射用シクロホスファミド水和物 注射用エンドキサン[®]100mg 注射用エンドキサン[®]500mg Endoxan[®] for Injection

剤形	注射剤			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	注射用エンドキサン 100mg : 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) 注射用エンドキサン 500mg : 1 瓶中 シクロホスファミド水和物 534.5 mg (無水物として 500 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 薬価基準収載・ 販売開始年月日		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
	注射用 100 mg	2001年3月6日 (販売名変更による)	2001年7月6日 (販売名変更による)	1962年8月20日
	注射用 500 mg	1965年12月14日	1967年7月1日	1966年7月19日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 塩野義製薬株式会社 提携 : ドイツ バクスター社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ https://www.shionogi.co.jp/med/			

本IFは2022年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	40
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	40
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	40
3. 製品の製剤学的特性	3	11. その他	40
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	41
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	41
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由	42
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	43
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	43
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	45
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	49
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	53
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	63
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	63
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	64
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	64
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	65
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	65
1. 剤形	7	2. 毒性試験	66
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	68
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	68
4. 力価	8	2. 有効期間	68
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	68
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	68
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	68
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	6. 同一成分・同効薬	68
9. 溶出性	14	7. 国際誕生年月日	68
10. 容器・包装	14	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	69
11. 別途提供される資材類	14	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	69
12. その他	14	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	70
V. 治療に関する項目	15	11. 再審査期間	70
1. 効能又は効果	15	12. 投薬期間制限に関する情報	70
2. 効能又は効果に関連する注意	15	13. 各種コード	70
3. 用法及び用量	16	14. 保険給付上の注意	70
4. 用法及び用量に関連する注意	23	XI. 文献	71
5. 臨床成績	24	1. 引用文献	71
VI. 薬効薬理に関する項目	34	2. その他の参考文献	72
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	34	XII. 参考資料	73
2. 薬理作用	34	1. 主な外国での発売状況	73
VII. 薬物動態に関する項目	35	2. 海外における臨床支援情報	78
1. 血中濃度の推移	35	XIII. 備考	80
2. 薬物速度論的パラメータ	37	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	80
3. 母集団（ポピュレーション）解析	37	2. その他の関連資料	80
4. 吸収	37		
5. 分布	38		
6. 代謝	39		
7. 排泄	40		

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)
CR	完全奏効 (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)
CPA	シクロホスファミド (cyclophosphamide)
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、各種悪性腫瘍の治療剤として「注射用エンドキサン」が 1962 年 3 月に、「注射用エンドキサン 500mg」が 1965 年 12 月に承認された。

その後、 Medikation エラー防止対策として、「注射用エンドキサン」は規格含量も明確に表示した「注射用エンドキサン 100mg」への販売名変更のための代替新規承認申請を行い、2001 年 3 月 6 日に承認された。

本剤は製造業者であるバクスター社が、製剤の無菌性及び無塵性の確保を容易にするため世界的に処方変更（等張化剤の塩化ナトリウムの削除）したことから、本邦においても 2003 年 7 月に新処方品（塩化ナトリウムを含有しない製剤）の輸入承認事項一部変更承認を取得した。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。

「造血幹細胞移植の前治療」については、1995 年 4 月 1 日に希少疾病用医薬品の指定を受けた後、効能・効果、用法・用量を追加するための一部変更承認申請を行った。その結果、「造血幹細胞移植の前治療」における有用性が認められ、2003 年 10 月に追加承認された。

併用療法に必要な抗がん剤の適応拡大の承認を推進するため、厚生労働省の「抗がん剤併用療法に関する検討会」において収集、報告された「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（乳癌 AC 療法）」及び「抗がん剤報告書：エピルビシン（乳癌 EC 療法、CEF 療法）」と、これら当該報告書にそれぞれ追補された「乳癌の術後化学療法における Cyclophosphamide (CPA) の投与量について」が一定の根拠として適当であるとの評価を受けた。この事前評価結果と「薬事食品衛生審議会事前評価品目にかかる承認申請の取り扱いについて」（2005 年 2 月 2 日付薬食審査発第 0202012 号）等に基づき、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2005 年 9 月 15 日に「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。また、この「効能・効果」に対する 2 週間間隔での用法・用量の追加に関して、2021 年 12 月に日本乳癌学会から厚生労働省に要望書が提出されたことを受け、関連する会社が 1999 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に則り、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2022 年 11 月 24 日にドキソルビシン塩酸塩との併用における 2 週間間隔での「用法・用量」が追加承認された。

「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、本剤の有効性及び安全性が医学薬学上公知であると判断された。

この事前評価結果と「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（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、2011年2月23日に「治療抵抗性のリウマチ性疾患」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

「褐色細胞腫」については、2011年9月に日本内分泌学会、褐色細胞腫を考える会等から厚生労働省へ「褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）」に対する適応追加の要望書が提出されたことを受け、関連する会社が1999年2月1日付研第4号・医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に則り、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2013年3月25日に「褐色細胞腫」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

また、2015年6月26日に「悪性リンパ腫」の「用法・用量」が追加承認された。

更に、2019年3月26日に「腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

「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、「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. 2. (1) 作用部位・作用機序」及び「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）
- (2) 各種の悪性腫瘍に対して単独あるいは併用により、自覚的並びに他覚的症状の緩解が認められている。（「V. 5. (7) その他」の項参照）
- (3) 造血幹細胞移植の前治療における有効性が認められている。（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」及び「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (4) 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

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、心タンポナーデ、心膜炎、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、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

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

(2022年12月時点)

(1) 希少疾病用医薬品について

「造血幹細胞移植の前治療」については、1995年4月1日に希少疾病用医薬品の指定を受けた後、効能・効果、用法・用量を追加するための一部変更承認申請を行った。その結果、「造血幹細胞移植の前治療」における有用性が認められ、2003年10月に追加承認された。

(2) 公知申請について

「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」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、2005年9月15日に「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。また、ドキソルビシン塩酸塩との併用における2週間間隔の投与を追加するための公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2022年11月24日に「用法・用量」が追加承認された。

「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。

「褐色細胞腫」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、2013年3月25日に「褐色細胞腫」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

注射用エンドキサン®100mg

注射用エンドキサン®500mg

(2) 洋名

Endoxan® for Injection

(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]

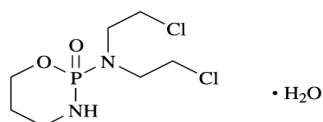
(2) 洋名 (命名法)

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 : B-518

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 [2]。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性 [2]

(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 18 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℃ [2]

(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] [3]

(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 [2]

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 [2]

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 [2]

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

注射剤（粉末充填品）

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水にやや溶けやすい。（注射剤）	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水にやや溶けやすい。（注射剤）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

表IV-2 製剤の物性

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
pH	4.0～6.0 20 mg（無水物換算）/mL 生理食塩液	4.0～6.0 20 mg（無水物換算）/mL 生理食塩液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	1.1～1.4 20 mg（無水物換算）/mL 生理食塩液	1.1～1.4 20 mg（無水物換算）/mL 生理食塩液

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
有効成分	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）	1 瓶中 シクロホスファミド水和物 534.5 mg （無水物として 500 mg に相当）

(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

長期保存試験

表IV-4 製剤の安定性

製剤	保存条件	試験項目	保存期間
			36 ヶ月
注射用 100 mg	2~8℃	性状	規格内
		浸透圧比*1	規格内
		pH*1	規格内
		含量*2	規格内
注射用 500 mg	2~8℃	性状	規格内
		浸透圧比*1	規格内
		pH*1	規格内
		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；高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

塩野義製薬製造本部内報告（2005）

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

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、注射用水等を加えて溶解する。

静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。点滴静注の場合には、溶解後適当な補液で希釈すること。

（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

(2) 溶解後の安定性

注射用エンドキサソ 500mg の溶解後の安定性の各試験に使用した溶解液を表IV-5 に示す。

表IV-5 溶解後の安定性の各試験に使用した溶解液

種類	商品名
注射用水	大塚蒸留水
生理食塩液	大塚生食注
5%ブドウ糖液	大塚糖液 5%
輸液製剤 3 号液維持液	ソリタ-T3 号輸液

1) 溶解速度

試験方法：各溶解液（注射用水、生理食塩液、5%ブドウ糖液及びソリタ-T3号輸液）を25±1℃とし、注射用エンドキサン 500mg に各溶解液をそれぞれ 25 mL 加え、振とう機（200回/分）により測定した。

試験結果：試験結果を表IV-6に示す。注射用エンドキサン 500mg に各溶解液をそれぞれ 25 mL 加えた結果、注射用水では約 1分、生理食塩液、5%ブドウ糖液及びソリタ-T3号輸液では約 2.5分で溶解した。

表IV-6 溶解速度（注射用 500 mg）

（1ロットの測定値）

溶解液	繰返し	溶解時間（秒）	平均溶解時間（秒）
注射用水	1	80	77
	2	70	
	3	80	
生理食塩液	1	140	140
	2	140	
	3	140	
5%ブドウ糖液	1	160	147
	2	140	
	3	140	
ソリタ-T3号輸液	1	140	147
	2	160	
	3	140	

塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

2) 溶解後の浸透圧比

試験方法：下記のとおり調製後、20～25℃における浸透圧比をそれぞれ求めた。

- ① 注射用エンドキサン 500mg を各溶解液（注射用水、生理食塩液、5%ブドウ糖液及びソリタ-T3号輸液）25 mL でそれぞれ溶解した。
- ② 各溶解液（生理食塩液、5%ブドウ糖液及びソリタ-T3号輸液）の 500 mL 容器（ボトル）から 25 mL を量り、注射用エンドキサン 500mg に加え溶解した後、各 500 mL 容器（ボトル）に戻した。
- ③ 注射用エンドキサン 500mg を注射用水 25 mL で溶解した後、各溶解液（生理食塩液、5%ブドウ糖液及びソリタ-T3号輸液）の 500 mL 容器（ボトル）に加えた。

試験結果：表IV-7に試験結果を示す。注射用エンドキサン 500mg を各溶解液 25 mL でそれぞれ溶解した試験方法①の場合、浸透圧比は注射用水：約 0.3、生理食塩液及び 5%ブドウ糖液：約 1.3、ソリタ-T3号輸液：約 1.6であった。試験方法②で調製した場合、生理食塩液及び 5%ブドウ糖液：約 1.0、ソリタ-T3号輸液：約 1.3であった。また、試験方法③で調製した場合、生理食塩液及び 5%ブドウ糖液：約 1.0、ソリタ-T3号輸液：約 1.2であった。

表IV-7 溶解後の浸透圧比（注射用 500 mg）

（1 ロットの測定値）

試験方法	溶解液	試料溶液のオスモル濃度 (mOsm)	浸透圧比
①	注射用水	74	0.26
	生理食塩液	367	1.28
	5%ブドウ糖液	379	1.33
	ソリタ-T3 号輸液	446	1.56
②	生理食塩液	294	1.03
	5%ブドウ糖液	298	1.04
	ソリタ-T3 号輸液	371	1.30
③	生理食塩液	278	0.97
	5%ブドウ糖液	282	0.99
	ソリタ-T3 号輸液	350	1.22

塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

3) 溶解後の安定性

① ガラスバイアル中での溶解後の安定性

試験方法：注射用エンドキサン 500mg を各溶解液（注射用水、生理食塩液、5%ブドウ糖液及びソリタ-T3 号輸液）25 mL でそれぞれ溶解した。

保存条件：20～25℃・室内光（蛍光灯）、48 時間
3～4℃・遮光、48 時間

試験結果：表IV-8、9 に試験結果を示す。20～25℃保存では、いずれの溶解液に溶解した場合も、pH は溶解後 48 時間まで経時的に低下した。また、シクロホスファミドの濃度は、溶解後 48 時間まで経時的に減少し、溶解後 48 時間でいずれの溶解液も残存率が約 97% になった。

一方、3～4℃保存では、pH は注射用水、生理食塩液及び 5%ブドウ糖液に溶解した場合、溶解後 48 時間まで経時的に低下したが、20～25℃保存の場合よりも緩やかであった。また、ソリタ-T3 号輸液に溶解した場合は、溶解後 48 時間まで経時的な変化は認められなかった。シクロホスファミドの濃度は、溶解後 48 時間まで経時的な変化は認められなかった。

なお、外観は 20～25℃保存、3～4℃保存共に溶解後 48 時間まで変化は認められなかった。

表IV-8 ガラスバイアル中での溶解後の安定性〔注射用 500 mg : 20~25℃・室内光（蛍光灯）〕

(1ロットの成績)

試験項目	保存条件	溶解液	保存期間				
			溶解直後	3時間	6時間	24時間	48時間
外観	20~25℃ 室内光 (蛍光灯)	注射用水	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		生理食塩液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		5%ブドウ糖液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		ソリタ-T3号輸液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH		注射用水	5.65	3.76	3.59	3.06	2.94
		生理食塩液	5.85	4.11	3.60	3.03	2.94
		5%ブドウ糖液	4.50	3.64	3.48	3.00	2.87
		ソリタ-T3号輸液	5.12	4.97	4.97	4.72	4.48
含量* (%)		注射用水	100	99.8	99.7	98.7	96.5
		生理食塩液	100	99.7	99.5	98.9	96.8
		5%ブドウ糖液	100	100.4	100.3	99.1	97.0
		ソリタ-T3号輸液	100	99.5	99.9	98.9	96.7

*：初期値に対する残存率 (%) で表示（繰り返し3回の平均値を記載）、測定法：HPLC

塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

表IV-9 ガラスバイアル中での溶解後の安定性（注射用 500 mg : 3~4℃・遮光）

(1ロットの成績)

試験項目	保存条件	溶解液	保存期間				
			溶解直後	3時間	6時間	24時間	48時間
外観	3~4℃ 遮光	注射用水	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		生理食塩液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		5%ブドウ糖液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		ソリタ-T3号輸液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH		注射用水	5.77	5.01	4.94	4.53	4.37
		生理食塩液	5.90	5.16	5.14	4.67	4.54
		5%ブドウ糖液	4.50	4.20	4.17	4.13	4.08
		ソリタ-T3号輸液	5.13	5.02	5.09	5.11	5.10
含量* (%)		注射用水	100	100.7	100.6	100.0	99.5
		生理食塩液	100	100.6	100.4	99.9	99.8
		5%ブドウ糖液	100	100.0	100.1	99.8	99.3
		ソリタ-T3号輸液	100	100.0	99.9	99.7	99.6

*：初期値に対する残存率 (%) で表示（繰り返し3回の平均値を記載）、測定法：HPLC

塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

② 各溶解液 500 mL 容器（ボトル）中での溶解後の安定性

試験方法

ア. 各溶解液（生理食塩液、5%ブドウ糖液及びソリタ-T3号輸液）の500 mL 容器（ボトル）から25 mLを量り、注射用エンドキサン500mgに加え溶解した後、各500 mL 容器（ボトル）に戻した。

イ. 注射用エンドキサン500mgを注射用水25 mLで溶解した後、各溶解液（生理食塩液、5%ブドウ糖液及びソリタ-T3号輸液）の500 mL 容器（ボトル）に加えた。

保存条件：20～25℃・室内光（蛍光灯）、500 mL 容器（ボトル）に添加後24時間

試験結果：表IV-10、11に試験結果を示した。試験方法ア.及びイ.共に、pHは生理食塩液及び5%ブドウ糖液に溶解した場合、溶解後24時間まで経時的に低下したが、ガラスバイアル保存の場合よりも緩やかであった。また、ソリタ-T3号輸液に溶解した場合は、溶解後24時間まで経時的な変化は認められなかった。シクロホスファミドの濃度は、いずれの溶解液に溶解した場合も溶解後24時間まで経時的な変化は認められなかった。なお、外観は溶解後24時間まで変化は認められなかった。

表IV-10 試験方法ア.の各溶解液500 mL 容器（ボトル）中での溶解後の安定性

(1ロットの成績)

試験項目	保存条件	輸液	保存期間			
			溶解直後	3時間	6時間	24時間
外観	20～25℃ 室内光 (蛍光灯)	生理食塩液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		5%ブドウ糖液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		ソリタ-T3号輸液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
pH		生理食塩液	6.25	6.04	5.74	4.58
		5%ブドウ糖液	4.41	4.36	4.29	4.10
		ソリタ-T3号輸液	5.13	5.12	5.12	5.10
含量* (%)		生理食塩液	100	99.9	99.9	98.8
		5%ブドウ糖液	100	99.8	99.8	99.1
		ソリタ-T3号輸液	100	100.6	100.4	100.8

*：初期値に対する残存率（%）で表示（繰り返し3回の平均値を記載）、測定法：HPLC

塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

表IV-11 試験方法イ.の各溶解液500 mL 容器（ボトル）での溶解後の安定性

(1ロットの成績)

試験項目	保存条件	輸液	保存期間			
			溶解直後	3時間	6時間	24時間
外観	20～25℃ 室内光 (蛍光灯)	生理食塩液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		5%ブドウ糖液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		ソリタ-T3号輸液	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
pH		生理食塩液	6.22	6.05	5.70	4.53
		5%ブドウ糖液	4.65	4.54	4.45	4.11
		ソリタ-T3号輸液	5.12	5.11	5.14	5.07
含量* (%)		生理食塩液	100	100.0	100.1	99.5
		5%ブドウ糖液	100	100.3	100.4	99.8
		ソリタ-T3号輸液	100	100.8	100.1	100.2

*：初期値に対する残存率（%）で表示（繰り返し3回の平均値を記載）、測定法：HPLC

塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

試験方法：注射用エンドキサン 500mg を生理食塩水 25 mL で溶解し、他剤と配合した。配合変化について表IV-12 に示す。

保存条件：22～25℃・蛍光灯、24 時間

表IV-12 他剤との配合変化

(1 ロットの成績)

商品名	配合薬剤			試験項目	保存期間			
	配合薬剤の製剤規格	配合薬剤を溶解した溶解液（添加量）	配合量		配合直後	3 時間	6 時間	24 時間
オンコビン注射用1mg [※]	1 mg	注射用水 (10 mL)	10 mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	5.55	4.06	3.84	3.28
				含量* (%)	100	101.3	101.8	100.5
キロサイド注200mg [※]	200 mg/10 mL	—	10 mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	8.40	7.34	6.85	5.82
				含量* (%)	100	100.7	101.5	100.1
注射用フィルデシン3mg [※]	3 mg	注射用水 (3 mL)	3 mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	5.86	4.01	3.84	3.29
				含量* (%)	100	101.7	102.1	101.2
アドリアシン注用10 [※]	10 mg	生理食塩液 (5 mL)	5 mL	外観	赤澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	5.71	4.22	3.74	3.03
				含量* (%)	100	101.5	103.7	98.1
ベプシド注100mg [※]	100 mg/5 mL	生理食塩液 (250 mL)	255 mL	外観	無色澄明	わずかに結晶析出	わずかに結晶析出	結晶析出
				pH	3.84	3.73	3.69	3.61
				含量* (%)	100	100.0	99.5	96.9
コスメゲン静注用 0.5mg [※]	0.5 mg (力価)	注射用水 (1.1 mL)	1.1 mL	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	6.57	4.14	3.79	3.19
				含量* (%)	100	100.9	101.5	100.9
ナベルピン注40 [※]	40 mg/4 mL	—	4 mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	3.52	3.49	3.48	3.32
				含量* (%)	100	99.9	99.2	99
パラプラチン注射液 450mg [※]	450 mg/45 mL	—	45 mL	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	5.87	5.78	5.47	4.92
				含量* (%)	100	100.3	99.5	98.6
5-FU注250協和 ^{※, 注}	250 mg/5 mL	—	5 mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	8.28	8.28	8.29	8.26
				含量* (%)	100	99.5	99.1	98.0
注射用メソトレキセート 50mg [※]	50 mg	注射用水 (2 mL)	2 mL	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	7.09	6.71	6.49	5.68
				含量* (%)	100	101.0	97.9	97.4
ロイナーゼ注用10000 [※]	10000 K.U.	注射用水 2 mL で溶解した後、生理食塩液 200 mL を加えた	202 mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	白濁
				pH	6.28	5.99	5.42	4.42
				含量* (%)	100	99.2	99.6	97.47
注射用サイメリン100mg [※]	100 mg	生理食塩液 (10 mL)	10 mL	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	5.87	3.43	3.20	2.82
				含量* (%)	100	101.5	102.1	99.9
ダウノマイシン静注用 20mg [※]	20 mg (力価)	生理食塩液 (10 mL)	10 mL	外観	赤澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	5.73	4.10	3.71	3.03
				含量* (%)	100	99.9	100.2	96.4
ファルモルピシン注射用 10mg [※]	10 mg (力価)	生理食塩液 (5 mL)	5 mL	外観	赤澄明	変化なし	変化なし	変化なし
				pH	5.45	4.11	3.69	2.98
				含量* (%)	100	98.7	99.5	97.9

*：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法：HPLC

※：併用注意（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

注：参考；2013 年にバイアル製剤「5-FU 注 250mg」が発売され、アンプル製剤「5-FU 注 250 協和」は販売終了
塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

薬剤の販売名は 2019 年 4 月時点での各社添付文書を参考とした。
使用に際しては各社最新の電子添文を確認すること。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈注射用エンドキサン 100mg〉

10 瓶

〈注射用エンドキサン 500mg〉

1 瓶

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

瓶キャップの色調が異なる

注射用エンドキサン 100mg：黄

注射用エンドキサン 500mg：赤

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、
卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍
ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。
慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、
絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫
- 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）
- 褐色細胞腫
- 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療
急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、
遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich
症候群、Hunter 病等）
- 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
- 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

（解 説）

「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」とは、CAR-T 療法*1において、チサゲンレクルユーセル等を輸注する前に移植細胞の生着促進等を目的に行うリンパ球除去化学療法*2である。

*1：CAR-T 療法（キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞療法）；Chimeric antigen receptor - T cell therapy

*2：リンパ球除去化学療法（LD 療法）；lymphodepleting chemotherapy

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療〉

それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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1回100 mgを連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を200 mgに増量する。

総量3000～8000 mgを投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2～3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。

間欠的には、通常成人300～500 mgを週1～2回静脈内に注射する。

必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。また、病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200～1000 mgを急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して1回1000～2000 mgを局所灌流により投与してもよい。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 他の抗悪性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。

悪性リンパ腫に用いる場合、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1回750 mg/m²（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

(1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、13日間又は20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

(2) エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

(3) エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

〈褐色細胞腫〉

ピンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

(1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合

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1回 60 mg/kg を2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する。

(2) 重症再生不良性貧血の場合

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1回 50 mg/kg を2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。

(3) 悪性リンパ腫の場合

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1回 50 mg/kg を2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。

患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。

(4) 遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）の場合

通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回 50 mg/kg を2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間又は1日1回 60 mg/kg を2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。

Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量 40 mg/kg（5～10 mg/kg を4日間）を超えないこと。

〈腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

〈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）を静脈内注射する。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〉

(1) 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1回 500～1000 mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 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1回 500 mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

（解説）

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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、注射用水等を加えて溶解する。

14.1.2 静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。

14. 適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。

- (1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に小児等には注意すること。
- (2) 神経走行部位を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈自覚的並びに他覚的症状の緩解〉

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合：悪性リンパ腫

悪性リンパ腫に対する用法・用量について、国内外の診療ガイドラインの引用文献、日本人悪性リンパ腫患者に関する公表論文等で最も多く推奨されている併用レジメンである R-CHOP レジメンにおける本剤の 1 回投与量は 750 mg/m^2 とされていることから、成人に対する用法・用量を設定した。また、公表論文において、本剤の投与により有害事象等が発現した場合には本剤の用法・用量の調節を行う旨が記載されていることから、「なお、年齢、症状により適宜増減する。」と設定した。

〈乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

1) ドキソルビシン塩酸塩との併用

乳癌の術後化学療法の標準的レジメンである AC [doxorubicin (DOX) / Cyclophosphamide (CPA)] 療法における CPA の投与量について、stage II、腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後に、DOX 60 mg/m^2 、3 週間隔×4 コースに加え、CPA 600 mg/m^2 、3 週間隔×4 コース (CPA 600 群)、CPA 1200 mg/m^2 、3 週間隔×2 コース (CPA 1200 群)、CPA 1200 mg/m^2 、3 週間隔×4 コース (CPA 2400 群) を併用する 3 群 (2305 例) の第 III 相試験では、CPA の 1 回投与量を 600 mg/m^2 以上増量しても、無増悪生存期間 (5 年無増悪生存率は、それぞれ、62%、60%、及び 64%、CPA 600 vs 1200 : $p=0.48$ 、CPA 600 vs 2400 : $p=0.48$)、及び生存期間 (5 年生存率は、それぞれ、78%、77%、及び 77%、CPA 600 vs 1200 : $p=0.98$ 、CPA 600 vs 2400 : $p=0.86$) の延長は認められなかった。更に、DOX 60 mg/m^2 、3 週間隔×4 コースに加えて、CPA 1200 mg/m^2 ×4 コース、CPA 2400 mg/m^2 ×2 コース、CPA 2400 mg/m^2 ×4 コースを併用する 3 群 (2548 例) の第 III 相試験が行われたが、CPA 増量による治療効果の向上は認められなかった。なお、乳癌の術前、あるいは術後における AC 療法について、4 コースを越える治療コース数に関する比較試験は行われていなかった。

また、AC 療法と 1 コースあたりに投与される抗がん剤の量は同量として、投与間隔を 3 週間から 2 週間に短縮した dose-dense AC 療法 (ddAC 療法) は、早期乳癌の術前・術後

化学療法として、国内外の癌治療に関する教科書、診療ガイドラインにおいて標準的な治療の一つとして推奨されている。

以上より、乳癌の術前・術後化学療法における AC 療法の標準的な用法・用量を設定した。

- 2) エピルビシン塩酸塩との併用及びエピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用
- 乳癌の術後化学療法における CPA と epirubicin (EPI) の併用については、腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後を対象とした 6 コースの CEF 療法 [CPA 500 mg/m²、及び 5-fluorouracil (5-FU) 500 mg/m²、3 週間隔投与] における EPI 1 回投与量 50 mg/m² (278 例) と 100 mg/m² (268 例) の比較試験では、5 年無再発生存率、及び生存率は、それぞれ、CEF 50 群 54.8%、及び 65.3%、CEF 100 群 66.3% (p=0.03)、及び 77.4% (p=0.007) で、CEF 100 群が有意にすぐれていた。更に、腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後を対象とした 6 コースの CMF [CPA/methotrexate (MTX)/5-FU] 療法 (255 例) と 8 コースの EC 60 (EPI 60 mg/m²、CPA 500 mg/m²、3 週間隔投与、267 例)、及び EC 100 (EPI 100 mg/m²、CPA 830 mg/m²、3 週間隔投与、255 例) の比較試験^[4]では、EC 100 群と CMF 群の無再発生存期間、及び生存期間に有意な差は認められなかった (3 年無再発生存率: EC 100 群 80%、CMF 群 78%、p=0.8、及び 3 年生存率: EC 100 群 92%、CMF 群 91%、p=0.87)。一方、EC 60 群は EC 100 群と比較して、無再発生存期間、及び生存期間が劣っていた (3 年無再発生存率: EC 100 群 80%、EC 60 群 72%、p=0.04、及び 3 年生存率: EC 100 群 92%、EC 60 群 89%、p=0.05)。また、これらの比較試験では、EPI の 1 回投与量を増量することにより骨髄抑制、悪心・嘔吐、及び粘膜炎の頻度、及び重篤度が高くなることが示されたが、EPI 100 mg/m² の治療コンプライアンスが低用量と比べて特に劣っていなかった。今まで行われた臨床試験の結果より、CEF 療法の標準的な用法・用量は CPA 500 mg/m²、EPI 100 mg/m²、5-FU 500 mg/m² (1 日目投与)、3 週間隔投与であり、更に EC 療法の標準的な用法・用量は EPI 100 mg/m²、CPA 600 mg/m² (1 日目投与) と考えられた。

乳癌の術前、あるいは術後における EPI の 1 回投与量が 100 mg/m² の CEF、及び EC 療法について、治療コース数に関する比較試験は行われていない。乳癌術後に対する AC 療法×4 コースと CMF 療法×6 コースの比較試験^{[5][6]}、及び CEF 療法と CMF 療法の比較試験^[7]、及び転移性乳癌に対する DOX と EPI の比較試験より、乳癌に対して EPI は DOX とほぼ同等の効果を有していると考えられることより、乳癌術後に対する CEF、及び EC 療法の標準的コース数は 4~6 コースと考えられた。

以上より、乳癌の術後化学療法における EC 療法と CEF 療法の標準的な用法・用量を設定した。

〈褐色細胞腫〉

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫を対象とした海外臨床研究成績において、CVD レジメンとして、シクロホスファミド 750 mg/m² 静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4 mg/m² 静注投与 (day1)、ダカルバジン 600 mg/m² 静注投与 (day1、2) を 21~28 日ごとに投与され、有用性が示唆されている。また、当該成績に基づき、国際的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫の緩和的治療の選択肢の一つとされていた。

国内の臨床使用実態においては、海外臨床研究と同様の用法・用量で用いられ、腫瘍縮小や

症状緩和等の有効性が報告されていた。また、発現した有害事象はいずれも CVD レジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能であったと考えた。

CVD レジメン施行後に高血圧クレーゼを含む血圧変動が報告されていることから、CVD レジメン施行前の α 受容体遮断薬等の投与等の十分な対応が必要と考えるものの、当該内容を十分に熟知し、内分泌疾患の治療に精通した医師と、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、CVD レジメンとして、シクロホスファミド 750 mg/m² 静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4 mg/m² 静注投与 (day1)、ダカルバジン 600 mg/m² 静注投与 (day1、2) を 21~28 日ごとの用法・用量は管理可能であり、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する、当該用法・用量の有用性は医学薬学上公知であると考え、本剤の用法・用量を設定した。なお、海外臨床研究では、シクロホスファミド及びダカルバジンの増量が規定されていたものの、実際に用いられた各薬剤の用量は、計画時の用量に比べて約 75~94%であったことが記載されているのみであり、増量例の有無やその詳細は不明であった。また、本邦の臨床使用実態において、増量が確認された症例は 1 例のみであったことも踏まえ、増量に関する詳細な情報は極めて限られていることから、用法・用量には、増量は設定しないことが妥当と判断した。

また、治療継続期間に関しては、腫瘍縮小及び症状改善等が認められた症例では、投与を繰り返し実施されているが、治療継続期間を明確に規定した臨床研究はなく、本邦における症例報告の治療継続期間は様々であったことから、用法・用量には、投与期間は設定しないこととした。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

公表学術論文では、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、及び骨髄異形成症候群におけるシクロホスファミドの投与量を、60 mg/kg×2 日間とする文献が大半を占めていること、及び Cancer Principles & Practice of Oncology 6th Edition にも同様の記述が認められることより、これらの疾患におけるシクロホスファミドの用法・用量を妥当と考えた。また、重症再生不良性貧血におけるシクロホスファミドの投与量は、公表学術論文では、50 mg/kg×5 日とするものが 1 件、50 mg/kg×4 日が 7 件、50 mg/kg×3 日が 1 件、50 mg/kg×4 日又は 60 mg/kg×2 日が 1 件であった。重症再生不良性貧血では、移植片の拒否がその他の血液疾患より起こりやすく、その対策として、より高用量のシクロホスファミド投与に加え、全身放射線照射あるいは抗胸腺グロブリン製剤が併用されている。公表学術論文では、シクロホスファミドの用法・用量にやや幅を認めるものの、50 mg/kg を連日 4 日間投与とする文献が最も多いこと、またこれに基づき、国内第Ⅱ相臨床試験でも同様の用法・用量にて試験が実施確認されていることより、重症再生不良性貧血におけるシクロホスファミドの用法・用量を設定した。

遺伝性疾患における造血幹細胞移植の前処置としてのシクロホスファミドは、50 mg/kg を連日 4 日間、又は 60 mg/kg を連日 2 日間とする用法・用量で用いられた報告が多かった。また、遺伝性疾患では疾患ごとの症例数が少ないため、疾患ごとの至適の用法・用量を設定することは困難であることから用量幅を持たせて本剤の用法・用量を設定した。なお、Fanconi 貧血におけるシクロホスファミドの用法・用量は、当該疾患ではアルキル化剤への

感受性が高く、毒性発現の頻度・程度が他疾患より高いことが明確になり、シクロホスファミドの総投与量として 10～40 mg/kg の範囲で用いられていた。Nelson Textbook of Pediatrics 16th Edition には、Fanconi 貧血のアルキル化剤に対する高感受性は、本疾患における DNA 修復機構の欠陥が原因であり、造血幹細胞移植の前処置に使用する薬剤を減量すべきことについて触れられていた。また、Bone Marrow Transplantation (R.G. Landes Company, 1996) には、Fanconi 貧血における造血幹細胞移植で、最も経験の蓄積された前処置レジメンはシクロホスファミド (5 mg/kg×4 日間) 及び胸・腹部放射線照射 (4～5 Gy) の併用とされており、シクロホスファミドの総投与量は 40 mg/kg (5～10 mg/kg を 4 日間) を超えないこととした。

〈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血漿中濃度-時間曲線下面積 (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。投与経路として静脈内投与を追加した理由は、医療現場での選択肢を増やすためである。

AMY3001 試験では、主要評価項目である血液学的完全奏効 (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、Grade3 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〉

ドイツの用法・用量〔大量間欠投与（21～28 日間欠）：20～40 mg/kg/日（800～1600 mg/m²/日）〕を参考に、国内の文献等から評価して成人に対する本剤の用法・用量を設定した。また、成人と小児で用量が異なることなどから、成人と小児で書き分けることが妥当であると判断した。また投与間隔については使用実態等を考慮し、成人、小児ともに 4 週間に設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

〈造血幹細胞移植の前治療〉

- 7.1 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
- 7.2 泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後 24 時間は 150 mL/時間以上の尿量を保つように、1 日 3 L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し、輸液の量を調節すること。〔8.4、11.1.3 参照〕

〈褐色細胞腫〉

- 7.3 本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前に α 遮断薬等を投与すること。

〈悪性リンパ腫〉

- 7.4 本剤の投与量、投与スケジュール等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

〈乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

- 7.5 本剤の投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

(解説)

- 7.2 第Ⅱ相臨床試験で造血幹細胞移植の前治療時の本剤による泌尿器系障害が、メスナで抑制されることが確認されたため、メスナを併用する必要がある。
- 7.3 褐色細胞腫は副腎等に発生する腫瘍で、本剤、ビンクリスチン、ダカルバジンの併用療法（CVD 療法）により、腫瘍が崩壊することで腫瘍内のカテコールアミンが大量に体内に分泌され、急激な血圧上昇を伴う高血圧クリーゼが併発したとの文献報告がある^[8]。「褐色細胞腫診療指針 2012」等^{[9][10]}には、高血圧クリーゼ発症予防として「CVD 療法の実施前に α 遮断薬等の十分量を投与すること」と示されている。
- 7.4 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査において、悪性リンパ腫に対する本剤のレジメンは複数存在し、投与間隔、併用薬剤等の用法・用量を明確に設定することが困難であったことから、悪性リンパ腫に用いる場合は本剤の投与量、投与スケジュール等について、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考にしよう記載し、注意を喚起した。
- 7.5 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対するドキソルビシン塩酸塩との併用療法においては、再発リスク等を考慮して本剤の投与スケジュールを選択する必要があること、また、ddAC 療法の実施にあたっては国内外のガイドライン等で G-CSF 製剤の一次予防投与が推奨されていることから、投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にしよう注意を喚起しました。

[参考]

日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2022 年版 第 5 版

日本癌治療学会編：G-CSF 適正使用ガイドライン 2022 年 10 月改訂 第 2 版

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈造血幹細胞移植の前治療〉

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
国内第Ⅱ相臨床試験	第Ⅱ相	造血幹細胞移植を予定している下記疾患患者 66 例 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び重症再生不良性貧血	◎	◎	—	非ランダム化、非盲検、非対照、多施設共同、オープン試験

◎：評価資料

〈全身性 AL アミロイドーシス〉

表V-2 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、乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）、褐色細胞腫、治療抵抗性のリウマチ性疾患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

① 造血幹細胞移植の前治療

国内第Ⅱ相試験

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血の有効性評価対象 66 例の患者に対して、他の前治療の併用下で、本剤 1 日 50~60 mg/kg を 2~4 日点滴静注し、その後造血幹細胞移植を実施し、前治療薬剤の評価を実施した。

本剤の骨髄抑制効果ありは 98.5% (65 例/66 例)、移植骨髄生着あり 97.0% (64 例/66 例)、前治療の総合効果は 95.5% (63 例/66 例) で、すぐれた有効性を示した。

表 V-3 造血幹細胞移植の前治療の総合効果

骨髄抑制効果				
	有効性評価対象例	有効	無効	判定不能
急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群	61	60	1	0
重症再生不良性貧血	5	5	0	0
合計	66	65	1	0

移植骨髄細胞の生着				
	有効性評価対象例	有効	無効	判定不能
急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群	61	59	1	1
重症再生不良性貧血	5	5	0	0
合計	66	64	1	1

前治療の総合効果				
	有効性評価対象例	有効	無効	判定不能
急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群	61	58	2	1
重症再生不良性貧血	5	5	0	0
合計	66	63	2	1

本剤は白血球数を速やかに減少 (300/mm³ 未満、平均 7.5 日) させ、その後白血球数 1000/mm³ 以上に比較的早く回復 (移植後平均 16.5 日) させることから、造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

副作用発現頻度は 97.0% (65 例/67 例) であった。主な副作用は悪心・嘔吐 91.0% (61 例/67 例)、下痢及び口内炎各 62.7% (42 例/67 例)、脱毛 56.7% (38 例/67 例) であった。

② 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) [11]

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

投与方法

「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、1.3 mg/m²皮下投与）、シクロホスファミド水和物 [1 週間隔、300 mg/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

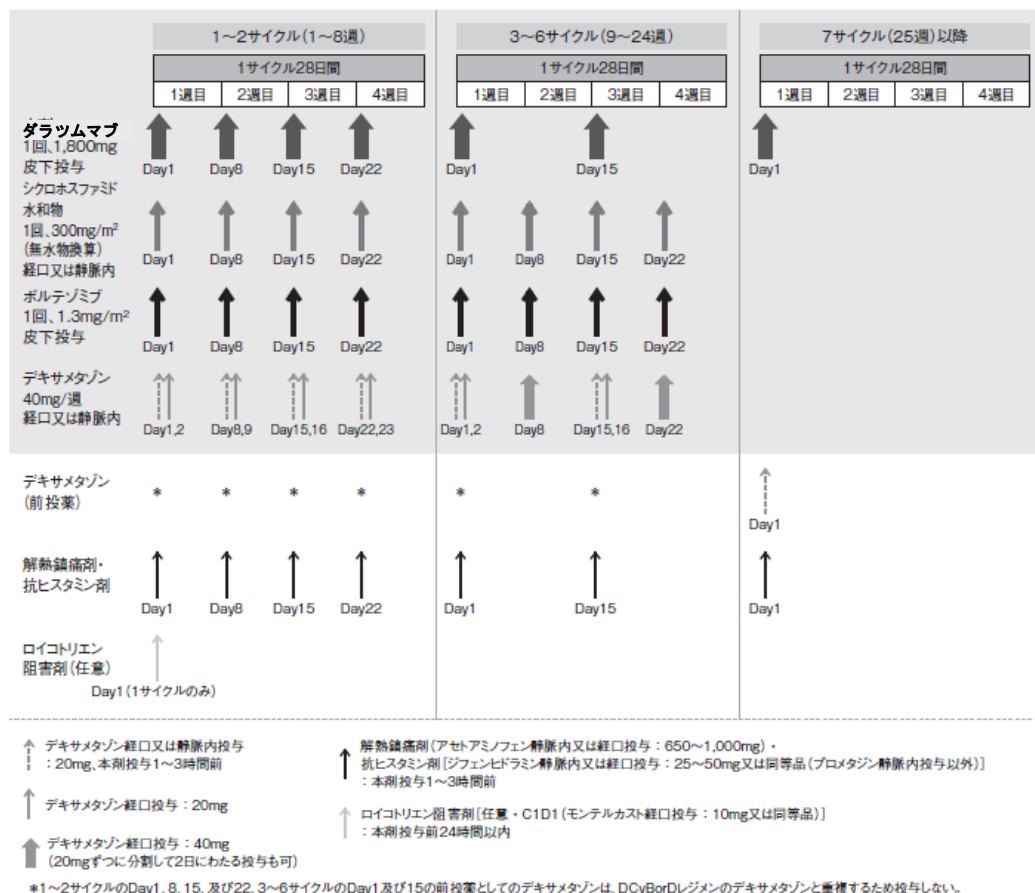
stage II：NT-proBNP 又は Hs-cTnT のいずれかが危険因子の条件を満たす

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。



<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、例数	195	193	15	13
安全性解析対象集団、例数	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、例数 (%)				
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

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 (195 例)	CyBorD 群 (193 例)	DCyBorD 群 (15 例)	CyBorD 群 (13 例)
CR、例数 (%) [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

主要
評価項目

	【2020年2月14日クリニカルカットオフ時点】			
	例数 (%)			
	全体集団			
	DCyBorD 群 (193 例)		CyBorD 群 (188 例)	
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		悪心	39 (20.7)
	チー	53 (27.5)	末梢性浮腫	38 (20.2)
	便秘	40 (20.7)	疲労	37 (19.7)
	疲労	39 (20.2)	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)	肺炎	9 (4.8)
	心不全	12 (6.2)	心不全	8 (4.3)
	心停止	7 (3.6)	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)	心不全	2 (1.1)
	肺敗血症	1 (0.5)	疲労	2 (1.1)
	敗血症性ショック	1 (0.5)	肺炎	1 (0.5)
	心血管不全	1 (0.5)	胃腸出血	1 (0.5)
	腹水	1 (0.5)	悪心	1 (0.5)
	胃潰瘍	1 (0.5)	血小板減少症	1 (0.5)
	突然死	1 (0.5)	眼瞼炎	1 (0.5)
	サイトメガロウイルス		不安	1 (0.5)
	検査陽性	1 (0.5)	うつ病	1 (0.5)
	膀胱癌	1 (0.5)	易刺激性	1 (0.5)
	誤嚥性肺炎	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)	心停止	3 (1.6)
	突然死	6 (3.1)	突然死	3 (1.6)
	心不全	5 (2.6)	心不全	1 (0.5)
	敗血症	2 (1.0)	急性肺水腫	1 (0.5)
	徐脈性不整脈	1 (0.5)	不整脈	1 (0.5)
	心原性ショック	1 (0.5)	虚血性脳卒中	1 (0.5)
	左室機能不全	1 (0.5)	心筋梗塞	1 (0.5)
	肺出血	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。

	例数 (%)				
		日本人集団			
		DCyBorD 群 (15 例)	CyBorD 群 (13 例)		
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)	リンパ球減少症	6 (46.2)
		便秘	5 (33.3)	悪心	3 (23.1)
		不眠症	4 (26.7)	注射部位紅斑	3 (23.1)
		発熱	4 (26.7)	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)	心不全	2 (15.4)
		好中球減少症	1 (6.7)	洞結節機能不全	1 (7.7)
胃潰瘍		1 (6.7)	下痢	1 (7.7)	
倦怠感		1 (6.7)	悪心	1 (7.7)	
蜂巣炎		1 (6.7)	肺炎	1 (7.7)	
大腸菌性菌血症		1 (6.7)	食欲減退	1 (7.7)	
糖尿病		1 (6.7)	急性呼吸窮迫症候群	1 (7.7)	
失神		1 (6.7)	呼吸困難	1 (7.7)	
譫妄		1 (6.7)			
ネフローゼ症候群		1 (6.7)			
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、重篤又は致命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。重篤又は致命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) 自覚的並びに他覚的症状の緩解

治療成績

再評価結果における自覚的並びに他覚的症状の緩解による有効性評価対象例（本剤の単独投与例）4976例の疾患別有効率は、表V-4のとおりであった。

表V-4 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率* (%)	疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率* (%)
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膀胱癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	—	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

*：有効率（%）＝有効例数/有効性評価対象例数×100

2) 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法^{注1}

- ① 本剤とドキソルビシン塩酸塩との併用療法^{[5][6]}
- ② 本剤とエピルビシン塩酸塩との併用療法^[4]
- ③ 本剤とエピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用療法^{[7][12]}

注1：本療法の安全性及び有効性の根拠情報については、「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（乳癌 AC 療法）」及び「抗がん剤報告書：エピルビシン（乳癌 EC 療法、CEF 療法）」を参照すること。

3) 褐色細胞腫^{注2}

注2：「褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）」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）を参照すること。

4) 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患^{注3}

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3：「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）を参照すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ナイトロジェンマスタード及びアルキル化剤（抗悪性腫瘍剤）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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 [13]。

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 [14]。

(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 [15] [16] [17] [18] (*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 [19] (*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

1) 活性代謝物

各種の悪性腫瘍患者 8 例に注射用シクロホスファミド 20 mg/kg[※]を静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物（4-ヒドロキシシクロホスファミド+アルドホスファミド）濃度を蛍光法で測定した薬物動態パラメータを表Ⅶ-1 に示す [20]（外国人によるデータ）。

表Ⅶ-1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 [※] (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

（測定法：蛍光法）（平均値±標準偏差）

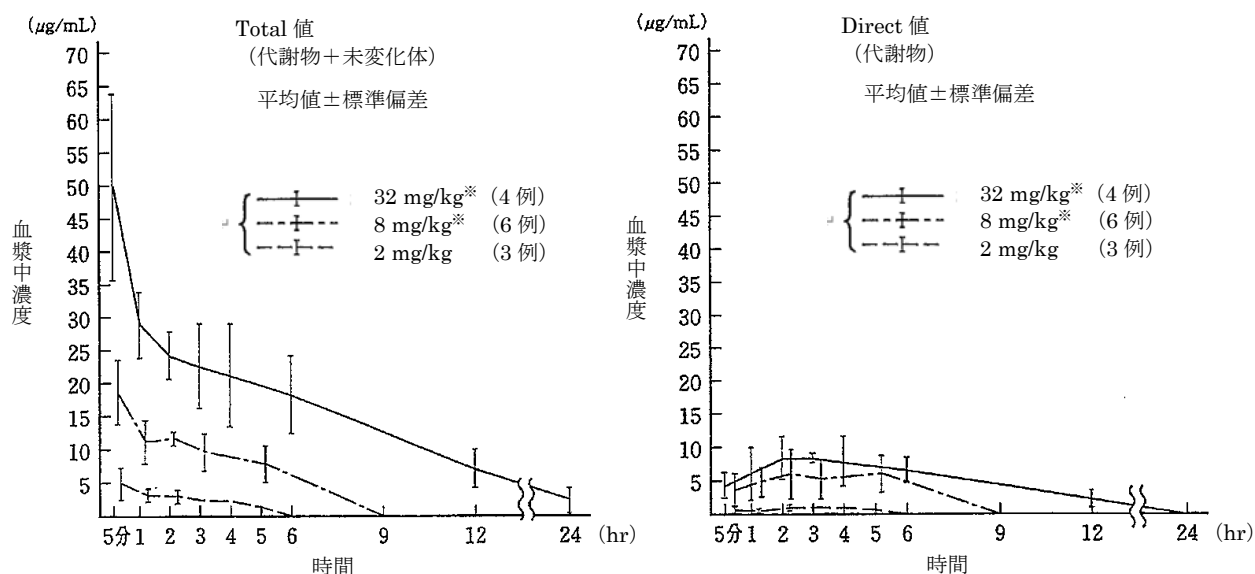
C_{max}：最高血漿中濃度

AUC₀₋₁₂：投与時から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

※：承認外用法・用量；活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 未変化体シクロホスファミド及び代謝物

各種悪性腫瘍患者に、本剤 2 mg/kg（3 例）、8 mg/kg[※]（6 例）、32 mg/kg[※]（4 例）を静脈内投与し、血漿中の代謝物濃度を比色法で測定したところ、図Ⅶ-1 に示すとおり、投与後 2～3 時間後に最高値に達し、以後漸減して、24 時間後にはほとんど血漿中に認めなかった [21]。



図Ⅶ-1 静脈内注射時の血漿中濃度

※：承認外用法・用量；活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

3) 未変化体シクロホスファミド

① 造血幹細胞移植の前治療

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表VII-2に示す（外国人によるデータ）。

表VII-2 造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期 (hr)		p 値	検定法 (測定法)	文献
Day1	Day2			
7.1*	5.5*	p<0.0005	t 検定 (N/P 水素炎イオン化検出 GC)	[22]
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02	t 検定 (GC)	[23]
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000	Student's t 検定、 χ^2 検定 (GC)	[24]
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	Paired two-tailed t test (GC)	[25]

* : 平均値のみの記載

(平均値±標準偏差)

GC : ガスクロマトグラフィー

② 乳癌患者

12例の乳癌患者に本剤 175 mg/m² (250 mg : 4例、300 mg : 8例) *を静脈内投与し、血漿中シクロホスファミド濃度を GC で測定したところ、表VII-3に示すとおり、未変化体のシクロホスファミド濃度は 2 相性で推移し、消失半減期 (β 相) は約 4 時間であった [26] (外国人によるデータ)。

表VII-3 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	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)
175	12	44.29±15.49	0.16±0.08	4.28±1.37

(測定法 : GC) (平均値±標準偏差)

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} (α) : α 相の消失半減期

T_{1/2} (β) : β 相の消失半減期

※ : 承認外用法・用量 (「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

0.763±0.161 L/kg ^[26] (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

該当しない

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^[27]（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^[28]（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^[29]（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^[30]。

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^[31]（外国人によるデータ）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

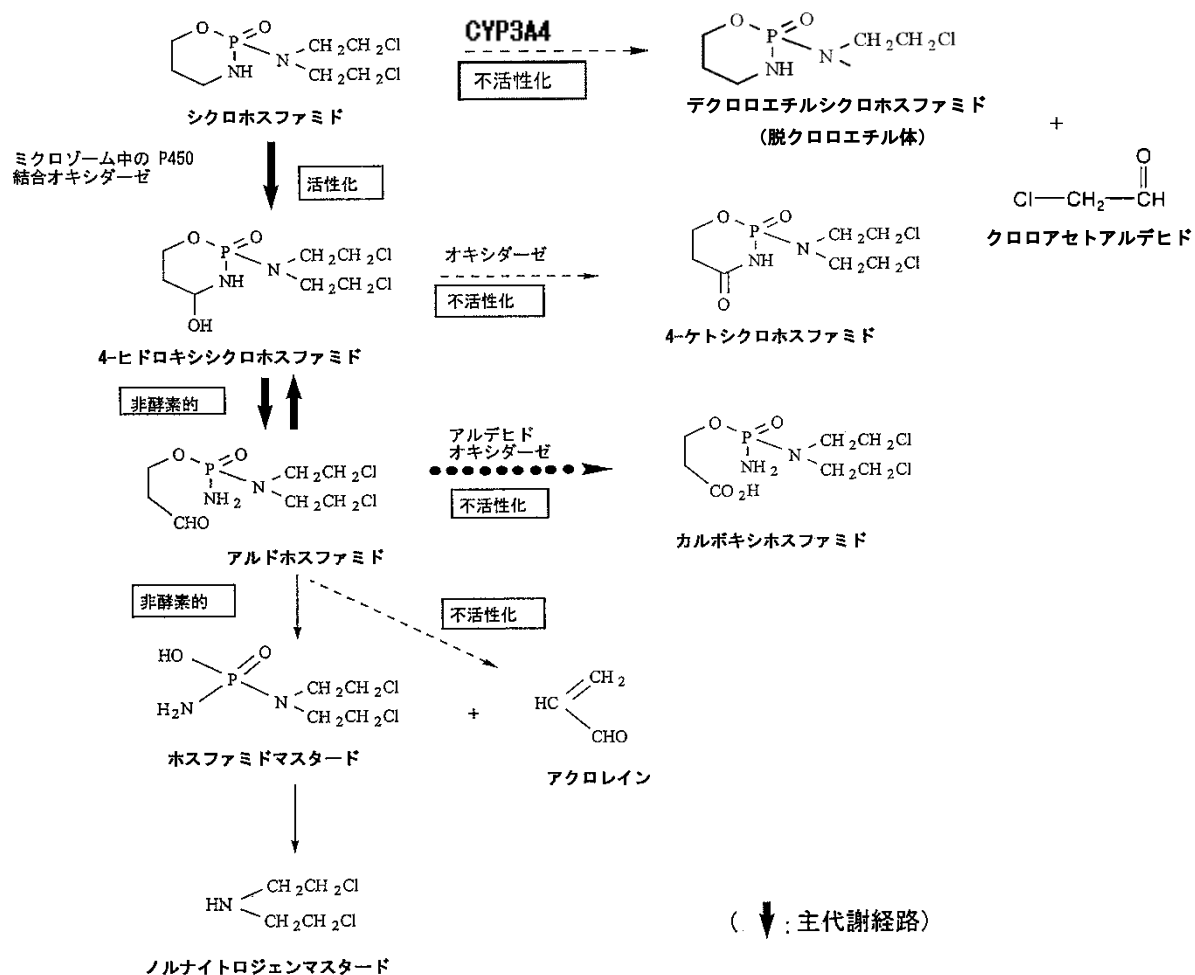
1) 代謝部位

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 [32][33][34] (*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 [35][36]。



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 [31]。

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 [37]。（「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 [38]（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 [39]（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 [20]（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 [31]。
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 [30]。

*：本剤の承認された用量とは異なる。（「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

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]

(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は、単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた^[40]。

[参考]

電子添文 主要文献

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

(PMID : 8241979) [199302440]

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

(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電子添文を参照すること、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。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

- 1.3 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。
- 1.4 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので、下記につき十分注意すること。
 - 1.4.1 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。 [2.3 参照]
 - 1.4.2 本剤投与後、患者の観察を十分に行い、感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行うこと。
- 1.5 「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」を参照し、慎重に投与すること。

（解説）

造血幹細胞移植は、前治療により患者を高度な免疫抑制状態として実施される治療法であり、適切に実施されない場合には致死的な状態に至る。

〈全身性 AL アミロイドーシス〉

- 1.6 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。

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

- 1.7 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。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 ペントスタチンを投与中の患者¹⁾ [1.1、10.1 参照]

（解説）

外国において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^[40]。

〔参考〕

電子添文 主要文献

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

(PMID : 8241979) [199302440]

2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

(解説)

再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

2.3 重症感染症を合併している患者〔特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある。〕 [1.4.1 参照]

(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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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]

(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。

〈効能共通〉

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]

(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。

〈効能共通〉

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²⁾。

（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〕

電子添文 主要文献

2) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008 ; 4 : 550- 559

(PMID : 18725916) [201101120]

〈造血幹細胞移植の前治療〉

8.4 出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告³⁾があるため、頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。〔7.2、11.1.3 参照〕

（解説）

本剤を造血幹細胞移植の前治療として投与した場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害が高頻度で発現するとの報告^[42]があるため、頻回に臨床検査（尿検査等）を行う必要がある。

〔参考〕

電子添文 主要文献

3) Hows, J. M. et al. : Br. J. Cancer. 1984 ; 50 : 753-756 (PMID : 6437430) [198402851]

〈造血幹細胞移植の前治療〉

8.5 肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease : VOD）の発現に注意すること。初期の症状として体重増加、肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので、体重、肝腫等に注意すること。（VOD の適切な治療法は確立されていない）

（解説）

肝中心静脈閉塞症は、肝臓の微小静脈の閉塞とその周囲の肝細胞の壊死を来す疾患^[43]であり、その病態生理は不明な点が多く、放射線や化学療法により肝内細静脈や類洞の内皮細胞障害に伴って凝固系の活性化が起こり、血栓性静脈塞栓を来すと考えられている^[44]。肝中心静脈閉塞症は、確定診断が困難であり、治療法が確立されていないが移植後の肝障害を来す疾患のなかで最も致命的な合併症の一つである。最も初期の症状としては、体重増加及び肝腫と肝の圧痛であると報告され、黄疸、有痛性肝腫大、腹水あるいは原因不明の体重増加が知られている。

〈褐色細胞腫〉

8.6 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。

（解説）

褐色細胞腫に対して本剤、ビンクリスチン、ダカルバジンの併用療法（CVD療法）を実施するにあたっては、本剤を用いた化学療法に精通している必要があることから、注意を喚起した。

〔参考〕

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

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〕

（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。

〈効能共通〉

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〕

〈効能共通〉

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。

（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。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

9.1.4 膀胱に障害のある患者

膀胱の障害が悪化するおそれがある。

9.1.5 Fanconi 貧血の患者

細胞の脆弱性が報告されており、副作用が強く発現するおそれがある。

(解説)

本剤を造血幹細胞移植の前治療として投与した場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害が高頻度で発現するとの報告^[42]がある。この危険性は、膀胱に障害がある患者では更に高くなる。

また、Fanconi 貧血の患者については、細胞の脆弱性が報告^[45]されており、副作用が強く発現するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害が増悪するおそれがある。

(解説)

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

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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²⁾。

(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^[46]。（「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]

電子添文 主要文献

2) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008 ; 4 : 550- 559

(PMID : 18725916) [201101120]

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⁴⁾。

(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 ヶ月間を目安とすること。

電子添文 主要文献

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

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。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⁵⁾。 [9.4.2 参照]

(解説)

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

[参考]

電子添文 主要文献

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

(6) 授乳婦

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^{6), 7)}。

(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 [47]。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 ヶ月の児において、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 [48]。

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 [47] [48] 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 日付薬生発 0611 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）

[参 考]

電子添文 主要文献

- 6) Durodola, J. I. : J. Natl. Med. Assoc. 1979 ; 71 : 165-166 (PMID : 423292) [202100094]
7) Amato, D. et al. : Med. J. Aust. 1977 ; 1 : 383-384 (PMID : 859486) [202100095]

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

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]

(解 説)

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン [1.1、2.1 参照]	造血幹細胞移植の患者で、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)

電子添文に記載されている患者 2 例の死亡がシクロホスファミドとペントスタチンの相互作用によるものであると明確に証明することは困難である。この 2 例に同時に併用されたエトポシド及び BCNU（一般名：カルムスチン）のこれらの死亡に対する関与も不明である。

しかし、シクロホスファミドには用量依存性の心毒性が知られている。また、ペントスタチンはアデノシンデアミナーゼ阻害作用により ATP 代謝を阻害することが証明されている。心筋細胞は ATP 依存性であることから、ATP 代謝に影響を及ぼすペントスタチンが高用量化学療法による心毒性を増強することは当然考えられる。更に動物試験の結果から、シクロホスファミドとペントスタチンの相互作用が十分に疑われると著者は述べている^[40]。

[参 考]

電子添文 主要文献

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

(PMID : 8241979) [199302440]

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。

（解説）

他の抗悪性腫瘍剤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 [49]。

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 [50]。
- 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、 $p < 0.01$ ） [38]。
- 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、 $2\alpha = 0.016$ ） [51]。

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。

（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 [52] [53]。

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。

（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 [49] [52] [54]。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 [49] [55]。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [56] [57]。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（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 [49]。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。

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。

（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 [49]。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。

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
チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。

（解 説）

本剤（1000 又は 1500 mg/m²）及びチオテパ（80 又は 120 mg/m²）、カルボプラチン（265 又は 400 mg/m²）による大量化学療法を受けた患者に対する薬物動態試験において、チオテパ投与直後に本剤の活性代謝物である 4-ヒドロキシシクロホスファミド濃度の急激な減少が認められた。また、ヒトミクロソームにおいても臨床濃度のチオテパがシクロホスファミドから 4-ヒドロキシシクロホスファミドへの代謝を阻害するとの報告 [58]がある。

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 ドキシソルビシン塩酸塩、 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シソルビシン塩酸塩との併用により、ドキシ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 [59][60]。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 [12]。

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。

（解説）

外国文献において、シクロホスファミド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 [61][62]。

本剤は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を阻害することが認められており、このため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 [63]。

〔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

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 [64]（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 [65]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*)^[32]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^{[66][67]}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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

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※）

[※：造血幹細胞移植の前治療に、メスナ未使用で本剤を投与した場合、出血性膀胱炎の発現頻度が35%（肉眼的血尿）であったとの報告がある³⁾。]

[7.2、8.1、8.4 参照]

11.1.4 イレウス、胃腸出血（5%未満^{注)}）

11.1.5 間質性肺炎、肺線維症（いずれも頻度不明）

注) 再評価結果に基づく。

[参 考]

電子添文 主要文献

3) Hows, J. M. et al. : Br. J. Cancer. 1984 ; 50 : 753-756 (PMID : 6437430) [198402851]

11.1.6 心筋障害、心不全（5%未満^注）、心タンポナーデ、心膜炎（いずれも頻度不明）

心筋障害、心不全、心タンポナーデ、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがある。特に本剤を高用量で投与する場合（造血幹細胞移植の前治療等）は、十分に注意すること。

注) 再評価結果に基づく。

(解説)

- ・「心タンポナーデ、心膜炎」：国内において、本剤との因果関係を否定できない心タンポナーデの報告が11例（心嚢液貯留を含む）、心膜炎の報告が6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（心タンポナーデ、心嚢液貯留）

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・50代	骨髄移植 前治療 (なし)	2200 mg 2日間	(投与約9ヵ月前) (約5ヵ月前) (10日前) (5日前) (3日前) 投与開始日 投与終了1日後 3日後 4日後 10日後(発現日) 29日後 30日後 39日後	全身倦怠感あり、近医受診 血液検査で異常を認めた。 当院紹介、急性骨髄性白血病と診断 化学療法開始 骨髄検査にて寛解確認 その後も化学療法継続 非血縁者間同種骨髄移植目的で入院 全身放射線照射施行(2 Gy×2回/日、3日間) ヘルペスウイルス感染予防のため、アシクロビル 200 mg ×5回/日投与開始(16日間) 骨髄移植の前治療のため、本剤 2200 mg/日、本剤による 出血性膀胱炎予防のため、メスナ 1260 mg×3回/日投与 開始(いずれも2日間) 移植片対宿主病の予防のため、タクロリムス水和物 1.1 mg 投与開始(以後は血中濃度で適宜増減) 骨髄バンクドナーからの同種骨髄移植施行 移植片対宿主病の予防のため、メトトレキサート 12~ 18 mg/日投与開始(1~2日間隔にて計3回投与) 心窩部から右上腹部痛の訴えあり CT、エコーでは心嚢液貯留と十二指腸の肥厚を認めた。 その後、抗生剤等を投与したが、血圧の低い状態が続い た。 塩酸ドパミン少量投与開始 血圧低下、尿量低下 エコー再検で心嚢液の増量を認めた。 塩酸ドパミン、利尿剤増量 心嚢穿刺 300 mL 以後、血圧改善、尿量回復傾向あり ただし、塩酸ドパミンは継続中 心タンポナーデ(血圧低下、尿量低下、心不全)の転帰は 未回復
既往歴				
肝障害(塩酸セフォ ゾプラン)				
併用薬	メスナ、アシクロビル			

症例の概要（心膜炎）

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・30代	骨髄移植 前治療 (なし)	2900 mg 2日間	(投与約2年前)	全身倦怠感が出現し、近医受診 白血球増多のため、当院紹介 慢性骨髄性白血病と診断 骨髄移植目的に入院、全身放射線照射施行 (12 Gy) 骨髄移植の前治療のため、本剤 2900 mg/日投与開始 (2日間)
既往歴			投与開始日	
なし			投与終了4日後	HLA一致母親より骨髄移植を施行 (147×10^8 個の有核細胞を輸注)
			6日後	発熱発現 抗生剤、G-CSF投与開始
			9日後(発現日)	前胸部痛出現 ECG12誘導にST上昇認めため心膜炎と診断 ジクロフェナクナトリウム、プレドニゾロン 30 mg/日投与開始 (4日間)
			12日後	胸痛消失
			約4ヵ月後	急性心膜炎回復 退院
併用薬	なし			

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)

11.1.9 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[8.1 参照]

（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 同日測定の抗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 血液検査にて低蛋白血症 (+)		
			38日後	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		
	既往歴			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。		
	なし		42日後	肝障害軽快、黄疸未回復		
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

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]

（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 体温は最高で37.2℃と解熱傾向				
			投与終了1日後 (発現日)	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 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				
			2日後	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	

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。

（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°C) 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	
	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

11.2 その他の副作用

11.2.1 再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常、黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿、浮腫	
消化器	悪心・嘔吐 (20.7%)	口渇、潰瘍性口内炎、腹痛、便秘、下痢	食欲不振、味覚異常、胸やけ、おくび、腹部膨満感
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛 (24.3%)	皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛、眩暈、不眠、運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫、鼻道刺激感
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症、卵巣機能不全
その他		発熱、注射時熱感、局所痛、CK上昇	創傷の治癒遅延、高血糖、低ナトリウム血症

11.2.2 造血幹細胞移植の前治療に対する第Ⅱ相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類\頻度	5%以上	5%未満
血液		血清 FDP 増加、AT-3 減少、播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST 上昇 (23.9%)、ALT 上昇 (38.8%)、ビリルビン値上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇
消化器	悪心・嘔吐 (91.0%)、下痢 (62.7%)、口内炎 (62.7%)、便秘	胃痛
皮膚	脱毛 (56.7%)	そう痒、色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常、不整脈
その他	発熱 (34.3%)、感染 (37.3%)、血清ナトリウム低下	咽頭炎、咽頭痛、疼痛、ウイルス性脳炎、血清カリウム上昇、血清クロール低下、血清総蛋白減少、血清マグネシウム低下

注) 再評価結果に基づく。

◆ 副作用頻度一覧表等

1) 再評価結果における安全性評価例の集計

本剤の副作用の種類と頻度の明らかな 103 論文、単独投与例 5021 例（経口投与例を含む）についての集計結果は表Ⅷ-1 に示すとおりで、その主なものは白血球減少 1903 例（37.90%）、悪心・嘔吐 1041 例（20.73%）、脱毛 1221 例（24.32%）等であった。

表Ⅷ-1 副作用の種類と発現頻度

調査症例数 ^注			5021 例			
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 (%)	
〔血液〕 白血球減少 血小板減少 貧血 骨髓機能抑制 出血	1903+	37.90	〔過敏症〕 発疹	10+	0.20	
	307+	6.11	〔精神神経系〕 倦怠感 頭痛・眩暈 不眠 運動失調	49	0.98	
	115+	2.29		17+	0.34	
	36	0.72		2	0.04	
	9	0.18		1	0.02	
〔消化器〕 悪心・嘔吐 食欲不振 潰瘍性口内炎 下痢 腹痛 口渇 胃腸出血 便秘 消化器障害	1041+	20.73	〔呼吸器〕 肺障害*	+	—	
	191+	3.80	〔循環器〕 心電図異常 心筋障害、心悸亢進、心不全 低血圧	5	0.10	
	28+	0.56		3	0.06	
	27	0.54		1	0.02	
	6	0.12	〔泌尿器〕 排尿障害 血尿 出血性膀胱炎	115+	2.29	
	2	0.04		100+	1.99	
	2	0.04		58+	1.16	
	〔皮膚〕 脱毛 皮膚炎 皮膚・爪の着色	1221+	24.32	〔生殖器〕 無月経	18	0.36
		2	0.04	〔その他〕 発熱 感染誘発 CK 上昇 注射時熱感、局所痛 副腎皮質機能不全	42+	0.84
		1+	0.02		36	0.72
〔肝臓〕 肝障害 黄疸	51	1.02	15		0.30	
	9	0.18	3		0.06	
	〔腎臓〕 蛋白尿 浮腫 水分排泄障害	7	0.14	2	0.04	
1		0.02				
+		—				

＋：記載数以外に例数不明の症例が存在したことを示す
*：肺線維症、間質性肺炎、肺水腫

注：文献調査による副作用の種類と発生例数・頻度

塩野義製薬社内資料（1982）

2) 造血幹細胞移植の前治療に対する第Ⅱ相臨床試験における安全性評価対象例の集計

表Ⅷ-2、表Ⅷ-3 に示すように、急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第Ⅱ相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中、副作用（自覚・他覚症状）は 65 例（97%）に 256 件認められた。主なものは、悪心・嘔吐 61 例（91%）、下痢、口内炎各 42 例（各 63%）、脱毛 38 例（57%）等であった。また、副作用（臨床検査値の異常変動）は 34 例（51%）に 84 件認められ、主なものは、ALT 上昇 26 例（39%）、AST 上昇 16 例（24%）、ビリルビン値上昇 12 例（18%）等であった。

表Ⅷ-2 副作用の発現状況（造血幹細胞移植の前治療）

安全性評価対象例数	67 例
副作用発現例数	65 例
副作用発現件数	256 件
副作用発現率	97%

器官分類	副作用の種類	発現例数 発現率 (%)	程度 (Grade ^注)				転帰				
			1	2	3	4	消失	軽快	不変	悪化	不明
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛 (症)	38 (57)	8	30	0	0	4	5	29	0	0
	そう痒感	1 (1)	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	色素沈着	1 (1)	0	1	0	0	0	1	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	脳炎〔ウイルス性〕	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	1	0
消化管障害	悪心・嘔吐	61 (91)	6	38	17	0	41	18	2	0	0
	下痢	42 (63)	11	18	11	2	29	10	3	0	0
	口内炎	42 (63)	17	12	12	1	34	7	1	0	0
	胃痛	1 (1)	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	便秘	5 (7)	4	1	0	0	4	1	0	0	0
心拍数・心リズム障害	不整脈	1 (1)	1	0	0	0	1	0	0	0	0
呼吸器系障害	咽頭炎	1 (1)	0	0	1	0	0	0	1	0	0
赤血球障害	骨髄抑制	2 (3)	0	0	0	2	0	2	0	0	0
血小板・出血凝血障害	出血	1 (1)	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	播種性血管内凝固症候群	1 (1)	0	1	0	0	1	0	0	0	0
泌尿器系障害	血尿	3 (4)	0	2	0	1	2	1	0	0	0
	出血性膀胱炎	2 (3)	1	0	1	0	1	1	0	0	0
	排尿障害	2 (3)	1	1	0	0	1	1	0	0	0
一般的全身障害	頭痛	1 (1)	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	発熱	23 (34)	9	12	2	0	12	6	3	1	1
抵抗機能障害	咽頭痛	1 (1)	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	感染	25 (37)	14	8	3	0	16	5	3	1	0
	疼痛	1 (1)	0	1	0	0	0	1	0	0	0

注：Grade は日本癌治療学会副作用判定基準（改訂案）による。

調査期間（1996年8月～1998年1月）

塩野義製薬社内資料（2003）

表Ⅷ-3 臨床検査値の異常変動（造血幹細胞移植の前治療）

安全性評価対象例数	67例
副作用発現例数	34例
副作用発現件数	84件
副作用発現率	51%

器官分類	副作用の種類	発現例数 発現率 (%)	程度 (Grade ^注)				転帰			
			1	2	3	4	消失	軽快	不変	悪化
肝臓・胆管系障害	AST 上昇	16 (24)	10	5	1	0	11	2	3	0
	ALT 上昇	26 (39)	12	8	6	0	11	1	5	0
	ビリルビン値上昇	12 (18)	3	6	2	1	8	3	1	0
代謝・栄養障害	Al-P 上昇	9 (13)	8	1	0	0	2	3	1	3
	LDH 上昇	8 (12)	7	1	0	0	3	2	2	1
	血清カリウム上昇	1 (1)	1	0	0	0	1	0	0	0
	血清クロール低下	1 (1)	0	1	0	0	0	1	0	0
	血清総蛋白減少	1 (1)	0	1	0	0	1	0	0	0
	血清ナトリウム低下	4 (6)	3	1	0	0	3	1	0	0
	血清マグネシウム低下	1 (1)	0	0	1	0	1	0	0	0
心・血管障害 (一般)	ECG 異常	1 (1)	1	0	0	0	1	0	0	0
血小板・出血凝血障害	血清 FDP 増加	1 (1)	1	0	0	0	0	1	0	0
	AT-3 減少	1 (1)	1	0	0	0	0	1	0	0
泌尿器系障害	血清クレアチニン上昇	1 (1)	1	0	0	0	1	0	0	0
	BUN 上昇	1 (1)	1	0	0	0	1	0	0	0

注：Grade は日本癌治療学会副作用判定基準（改訂案）による。

調査期間（1996年8月～1998年1月）
塩野義製薬社内資料（2003）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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、注射用水等を加えて溶解する。

14.1.2 静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。

14.1.3 本剤は溶解後速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。

(1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に小児等には注意すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

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 [68]

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	50~100 100~200	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	自発脳波に影響なし 投与 1~2 時間まで徐波睡眠及び速波 睡眠出現の抑制傾向 7 時間記録中の睡眠-覚醒量に有意 な変化なし
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	麻醉イヌ 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	麻醉イヌ 雌雄各 3/群	動脈内	10、50	変化なし
	腎血管に対する作用	麻醉イヌ 雌雄各 3/群	動脈内	10、50	変化なし
	冠状血管に対する作用	麻醉イヌ 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	麻醉ウサギ 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

表区-2 急性毒性試験 [69]

(LD₅₀, mg/kg)

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

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 [70]。

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、骨髄固有細胞の減少、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 [70]。

(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 [71]。

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 [46]。

(「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 [72]。

(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：注射用エンドキサン 100mg、500mg 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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

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材

- ・ 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）
- ・ 注射用エンドキサンでの治療を受けられるお子様をお持ちのご家族へ 小児リウマチ性疾患の治療に用いるエンドキサン点滴静注療法について

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エンドキサン錠 50mg、経口用エンドキサン原末 100mg

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 注射用エンドキサン	1962年3月14日	(AY) 654	1963年1月1日	1962年8月20日
販売名変更 注射用エンドキサン 100mg	2001年3月6日	21300AMY00054000	2001年7月6日	〃

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
注射用エンドキサン 500mg	1965年12月14日	14000AZY00518000	1967年7月1日	1966年7月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2003年10月9日

追加承認された内容

「造血幹細胞移植の前治療」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2005年9月15日

追加承認された内容

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法としての「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

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追加、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2013年3月25日

追加承認された内容

「褐色細胞腫」に対する効能又は効果追加、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2015年6月26日

追加承認された内容

「悪性リンパ腫」に対する用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2019年3月26日

追加承認された内容

「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」の効能又は効果追加、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

一部変更承認年月日：2022年11月24日

追加承認された内容

本剤とドキソルビシン塩酸塩との併用療法としての「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）」に対する2週間間隔投与に係る用法及び用量追加

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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再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、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
注射用エンドキサン 100mg	4211401D1033	4211401D1033	109032101	640453101
注射用エンドキサン 500mg	4211401D2021	4211401D2021	109033801	644210037

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. 第十七改正日本薬局方解説書. 東京 : 廣川書店 ; 2016. C-2068-2074
3. Hansch, C. et al. : Exploring QSAR. Washington : American Chemical Society ; 1995. p35
4. Piccart, M. J. et al. : J. Clin. Oncol. 2001 ; 19 : 3103-3110 (PMID : 11408507) 200500865
5. Fisher, B. et al. : J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 1483-1496 (PMID : 2202791) 200500817
6. Fisher, B. et al. : J. Clin. Oncol. 2001 ; 19 : 931-942 (PMID : 11181655) 200500818
7. Levine, M. N. et al. : J. Clin. Oncol. 1998 ; 16 : 2651-2658 (PMID : 9704715) 200500848
8. Wu, L. et al. : Medical and Pediatric Oncology. 1994 ; 22 : 389-392 (PMID : 8152400) 201300172
9. 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の診断及び治療法の指針に関する」研究班 : 褐色細胞腫診療指針 2012. ; 2012. p52-60 201300173
10. 立木美香 : 日本臨牀. 2011 ; 69 : 555-558 201201369
11. 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、ドラツムマブ皮下注製剤 申請資料概要 2.7.6.1) 202100080
12. The French Adjuvant Study Group : J. Clin. Oncol. 2001 ; 19 : 602-611 (PMID : 11157009) 200500851
13. Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1965 ; 493-496 (PMID : 5883464) 196500117
14. Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1965 : 497-502 (PMID : 5883465) 196500116
15. Sugiura, K. et al. : Cancer Res. 1961 ; 21 : 1412-1420 (PMID : 13918230) 196100101
16. 山口健二ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 2997-3008 198200661
17. 桜井欽夫ほか : 最新医学. 1961 ; 16 : 1729-1732 196100102
18. Venditti, J. M. et al. : Cancer Res. 1959 ; 19 : 986-995 (PMID : 13841661) 195900062
19. 海老名敏明ほか : 日本臨牀. 1961 ; 19 ; 1990-1998 196100005
20. Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1981 ; 100 : 95-104 (PMID : 7240346) 198101631
21. 神前五郎ほか : Chemotherapy. 1969 ; 17 : 1054 196900198
22. Schuler, U. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1987 ; 20 : 248-252 (PMID : 3315284) 198702539
23. Schuler, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991 ; 40 : 521-523 (PMID : 1884728) 200301577
24. Fasola, G. et al. : Hemotologica. 1991 ; 76 : 120-125 (PMID : 1937169) 200301703
25. Ren, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1998 ; 64 : 289-301 (PMID : 9757153) 200301553
26. Wagner, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1984 ; 34 : 313-316 (PMID : 6539613) 198402886
27. 山田良平 : 大阪大学医学雑誌. 1969 ; 21 : 439-449 196900222
28. Martin, E. W. : Hazards of Medication. 1971 ; 257-259 197100298
29. Duncan, J. H. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1973 ; 24 : 317-323 (PMID : 4741053) 197300586
30. Rutman, R. J. : Proc. 3rd. Bielefelder Symposium. 1962 ; 105-115 196200093
31. 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
32. Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res. 1993 ; 53 : 5629-5637 (PMID : 8242617) 199302712
33. Roy, P. et al. : Drug Metab. Dispos. 1999 ; 27 : 655-666 (PMID : 10348794) 200201272
34. Huang, Z. et al. : Biochem. Pharmacol. 2000 ; 59 : 961-972 (PMID : 10692561) 200201282
35. Brade, W. P. et al. : Cancer Treat. Rev. 1985 ; 12 : 1-47 (PMID : 3896483) 198503520

36. Boddy, A. V. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2000 ; 38 : 291-304
(PMID : 10803453) 200100283
37. 社内資料 : ウサギ及びラットにおける代謝、排泄 198101427
38. Bagley, C. M. et al. : Cancer Res. 1973 ; 33 : 226 -233 (PMID : 4688880) 197300522
39. Wagner, T. et al. : Contr. Oncol. 1987 ; 26 : 69-75 198702357
40. Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation. 1993 ; 12 : 217-220
(PMID : 8241979) 199302440
41. Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008 ; 4 : 550- 559
(PMID : 18725916) 201101120
42. Hows, J. M. et al. : Br. J. Cancer. 1984 ; 50 : 753-756 (PMID : 6437430) 198402851
43. Bearman, S. I. : Blood. 1995 ; 85 : 3005-3020 (PMID : 7756636) 200301628
44. Shulman, H. M. et al. : Gastroenterology. 1980 ; 79 : 1178-1191
(PMID : 7002704) 200301629
45. Gluckman, E. et al. : Semin Hematol. 1984 ; 21 : 20-26 (PMID : 6367053) 200301627
46. 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 517-541 198200663
47. Durodola, J. I. : J. Natl. Med. Assoc. 1979 ; 71 : 165-166 (PMID : 423292) 202100094
48. Amato, D. et al. : Med. J. Aust. 1977 ; 1 : 383-384 (PMID : 859486) 202100095
49. 仲川義人 : 医薬品相互作用. 大阪 : 医薬ジャーナル社 ; 1994. p474 199401486
50. BCDSP (ボストン医薬品共同調査班) : JAMA. 1974 ; 227 : 1036-1040
(PMID : 4405931) 197400594
51. Witten, J. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1980 ; 46 : 392-394
(PMID : 7376891) 198001378
52. 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
53. 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用. 塩野義製薬 ; 1996. p73 199600421
54. 早川徹 : Chemotherapy. 1968 ; 16 : 838-842 196800195
55. 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
56. Kruger, H. U. : Med. Klin. 1966 ; 61 : 1462-1463 (PMID : 5992109) 196600169
57. Hartshorn, E. A. : Drug Interaction. 1969 ; 3 : 196-197 196900293
58. Huitema, A. D. R. et al. : Cancer. Chemother. Pharmacol. 2000 ; 46 : 119-127
(PMID : 10972481) 200301584
59. Minow, R. A. et al. : Cancer. 1977 ; 39 : 1397-1402 (PMID : 856438) 200501820
60. Steinherz, L. J. et al. : Med. Pediatr. Oncol. 1981 ; 9 : 417-422
(PMID : 7300803) 200501819
61. Koseoglu, V. et al. : Bone Marrow Transplant. 1999 ; 24 : 1367-1368
(PMID : 10627651) 200501822
62. Norris, J. C. et al. : Anaesthesia. 2003 ; 58 : 1137 (PMID : 14616624) 200501823
63. Airolidi, M. et al. : Chemioterapia. 1983 ; 2 : 296 200501821
64. Loffel, M. et al. : Schweiz. Med. Wschr., 1982, 112 (12), 419-21
(PMID : 7071564) 200502122
65. Webberley, M. J. et al. : Postgrad. Medical J. 1989 ; 65 : 950-952
(PMID : 2616440) 198901448
66. Bailey, D. G. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998 ; 46 : 101-110
(PMID : 9723817) 200502121
67. Tassaneeyakul, W. et al. : Arch. Biochem. Biophys. 2000 ; 378 : 356-363
(PMID : 10860553) 200502120
68. 山本研一ほか : 応用薬理. 1981 ; 22 : 405-426 198101366
69. 村岡義博ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 431-438 198200666
70. 村岡義博ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 439-461 198200665
71. 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 508-516 198200664
72. 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

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、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」及び「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

表XII-1 外国での承認状況

国名	米国 (改訂年月: 2017年3月)
会社名	Baxter Healthcare Corporation
販売名	CYCLOPHOSPHAMIDE
剤形・規格	Injection: 500 mg, 1 g, 2 g
承認年月日	1959年
効能・効果	<p>1.1 Malignant Diseases</p> <p>Cyclophosphamide 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 (stemcell) 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 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 for the treatment of nephrotic syndrome in adults or other renal disease has not been established.</p>
用法・用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</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>2.1 Dosing for Malignant Diseases</p> <p><i>Adults and Pediatric Patients</i></p> <p><u>Intravenous</u></p> <p>When used as the only oncolytic drug therapy, the initial course of cyclophosphamide for patients with no hematologic deficiency usually consists of 40 mg per kg to 50 mg per kg given intravenously in divided doses over a period of 2 to 5 days. Other intravenous regimens include 10 mg per kg to 15 mg per kg given every 7 to 10 days or 3 mg per kg to 5 mg per kg twice weekly.</p>

用法・用量	<p><u>Oral</u></p> <p>Oral cyclophosphamide dosing is usually in the range of 1 mg per kg per day to 5 mg per kg per day for both initial and maintenance dosing.</p> <p>Many other regimens of intravenous and oral cyclophosphamide have been reported. Dosages must be adjusted in accord with evidence of antitumor activity and/or leukopenia. The total leukocyte count is a good, objective guide for regulating dosage.</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>2.2 Dosing for Minimal Change Nephrotic Syndrome in Pediatric Patients</p> <p>An oral dose of 2 mg per kg daily for 8 to 12 weeks (maximum cumulative dose 168 mg per kg) is recommended. Treatment beyond 90 days increases the probability of sterility in males [see Use in Specific Populations (8.4)].</p>
-------	---

(2021年6月現在)

国名	英国 (改訂年月: 2016年6月)
会社名	Baxter Healthcare Ltd
販売名	Cyclophosphamide
剤形・規格	Injection: 500 mg, 1 g
承認年月日	2003年5月1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 Injection is for intravenous or oral administration.</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>A guide to the dosage regimens used for most indications is given below.</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>Conventional: 80-300 mg/m² daily as a single i.v. dose or daily divided oral doses. 300-600 mg/m² as a single i.v. dose weekly.</p> <p>High dose: 600-1500 mg/m² as a single i.v. dose or short infusion given at 10-20 day intervals.</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</p>

用法・用量	<p>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>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><u>Patients with Hepatic Impairment</u></p> <p>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><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 is inert until activated by enzymes in the liver. However, as with all cytotoxics, it is suggested that reconstitution should be performed by trained personnel, in a designated area.</p> <p>Those handling the preparation should wear protective gloves. Care should be taken to avoid splashing material into the eyes. The material should not be handled by women who are pregnant or who are breast-feeding.</p> <p><i>Intravenous administration</i></p> <p>Intravenous administration preferably should be conducted as an infusion, usually given directly into the tubing of a fast running i.v. infusion with the patient supine. Care should be taken that extravasation does not take place, however, should it occur, no specific measures need be taken.</p> <p>Duration of the infusion also should be appropriate for the volume and type of carrier fluid to be infused.</p> <p>If injected directly, cyclophosphamide for parenteral administration should be reconstituted with physiological saline (0.9% sodium chloride), see section 6.6. The pH of an aqueous solution is between 4 and 6.</p> <p>Cyclophosphamide, reconstituted in water, is hypotonic and should not be injected directly. For infusion, cyclophosphamide should be reconstituted by adding sterile water and infused in the recommended intravenous solutions.</p> <p>Before parenteral administration, the substance must be completely dissolved.</p> <p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.</p> <p><i>Oral administration</i></p> <p>For oral use, an elixir may be prepared by dissolving the dry powder in Aromatic Elixir USP.</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> 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 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><i>Frequently responsive solid malignancies:</i> Neuroblastoma (patients with disseminated disease); adenocarcinoma of the ovary, retinoblastoma.</p> <p><i>Infrequently responsive malignancies:</i> 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>

4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION

Antineoplastic therapy:

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.

Dosage must be individualised.

Doses and duration of treatment and/or treatment intervals depend on the therapeutic indication, the scheme of a combination therapy, the patient's general state of health and organ function, and the results of laboratory monitoring (in particular, blood cell monitoring).

In combination with other cytostatics of similar toxicity, a dose reduction or extension of the therapy-free intervals may be necessary.

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.

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.

Activation of cyclophosphamide requires hepatic metabolism; therefore, oral and intravenous administrations are preferred.

Parenteral Use:

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration, whenever solution and container permit.

Intravenous administration preferably should be conducted as an infusion.

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.

Duration of the infusion also should be appropriate for the volume and type of carrier fluid to be infused.

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.

Before parenteral administration, the substance must be completely dissolved.

Induction therapy:

The usual initial intravenous loading dose for patients with no haematological deficiency is 40 to 50 mg/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.

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.

Maintenance therapy:

It is frequently necessary to maintain chemotherapy in order to suppress or retard neoplastic growth. A variety of schedules has been used:

- 1 to 5 mg/kg orally daily;
- 10 to 15 mg/kg intravenously twice weekly
- 3 to 5 mg/kg intravenously twice weekly

Unless the disease is unusually sensitive to cyclophosphamide, it is advisable to give the

用法・用量

用法・用量	<p>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 3 mg/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 (FDA、オーストラリア分類)

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA及びオーストラリア分類とは異なる。

なお、FDAでは、2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類(A/B/C/D/Xの表記：旧カテゴリー)の表記を終了したが、現在の米国添付文書には表記があるため、FDA分類を記載した。

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⁵⁾。 [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^{6)、7)}。

	分類
FDA : Pregnancy Category	D (2017年3月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2021年1月)

[参 考] 分類の概要

FDA : Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, BUT the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks (for example, if the drug is needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).

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

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

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。</p> <p>9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年3月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>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 pre-pubescence has been reported. Girls treated with cyclophosphamide who have retained ovarian function after completing treatment are at increased risk of developing premature menopause.</p> <p>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.</p>
英国の添付文書 (2016年6月)	<p><u>Children</u></p> <p>No specific information. Children have received Cyclophosphamide. No adverse reactions specific to this group have been reported.</p>

(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

該当しない

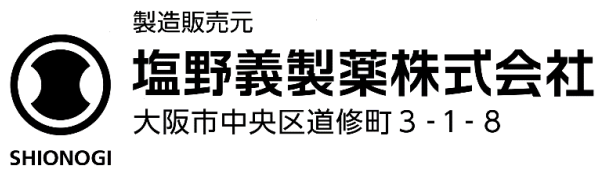
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

® : バクスター社登録商標



提携 ドイツ バクスター社