

衛研発第 3386 号
平成 15 年 8 月 28 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名 注射用エンドキサン 100mg、同 500mg

一般名 シクロホスファミド

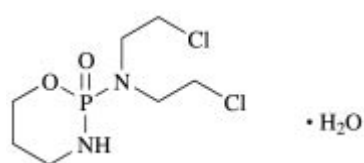
申請者名 塩野義製薬株式会社

申請年月日 平成 13 年 11 月 2 日

薬効分類名 アルキル化剤(421)

申請区分 1 - (4)(6) 新効能、新用量医薬品

化学構造



($C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$; 分子量: 279.10)

化学名

英名: *N, N*-Bis(2-chloroethyl)tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amino
2-oxide monohydrate

日本名: 2-ビス〔2-クロロエチル〕アミノペルハイドロ-1,3,2-オキサホスフォリン 2-
オキシド

特記事項 希少疾病用医薬品 (平成 7 年 4 月 1 日指定)

審査担当部 審査第一部

記

販売名 ウロミテキサン注 100mg、400mg

一般名 メスナ

申請者名 塩野義製薬株式会社

申請年月日 平成 13 年 11 月 2 日

薬効分類名 解毒剤(392)

申請区分 1 - (4)(6) 新効能、新用量医薬品

化学構造式 $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$
($\text{C}_2\text{H}_5\text{NaO}_3\text{S}_2$; 分子量: 164.18)

化学名

英名:sodium 2-mercaptoethanesulfonate

日本名: 2-メルカプトエタン酸ナトリウム

特記事項 希少疾病用医薬品 (平成 7 年 4 月 1 日指定)

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 15 年 8 月 28 日作成

[販 売 名] 注射用エンドキサン 100mg、同 500mg
[一 般 名] シクロホスファミド
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 11 月 2 日

審査結果

造血幹細胞移植の前治療の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において報告されることが妥当と判断した。

< 効能・効果 > (今回申請部分のみ)

2. 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、Wiscott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）

< 用法・用量 > (今回申請部分のみ)

2. 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

シクロホスファミド（無水物換算）として、通常成人 1 日 1 回 60mg/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

シクロホスファミド（無水物換算）として、通常成人 1 日 1 回 50mg/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

シクロホスファミド（無水物換算）として、通常成人 1 日 1 回 50mg/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：Fanconi 貧血、Wiscott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）の場合

シクロホスファミド（無水物換算）として、通常 1 日 1 回 50mg/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 60mg/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。また、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 40mg/kg (5～10mg/kg を 4 日間) を超えないこと。

[販 売 名]	ウロミテキサン注 100mg、同 400mg
[一 般 名]	メスナ
[申 請 者]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 11 月 2 日

審査結果

シクロホスファミド（造血幹細胞移植の前治療）投与に伴う泌尿器系障害発現抑制の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において報告されることが妥当と判断した。

< 効能・効果 >（今回下線部追加）

イホスファミド投与又はシクロホスファミド（造血幹細胞移植の前治療）投与に伴う泌尿器系障害（出血性膀胱炎、排尿障害等）の発現抑制

< 用法・用量 >（今回追加部分のみ）

2．シクロホスファミド（造血幹細胞移植の前治療）投与

通常、成人にはメスナとして、シクロホスファミド 1 日量の 40%相当量を 1 回量とし、1 日 3 回（シクロホスファミド投与時、4 時間後、8 時間後）30 分かけて点滴静注する。

審査報告(1)

平成 15 年 8 月 4 日

1. 申請品目

[販売名] 注射用エンドキサン 100mg、同 400mg
[一般名] シクロホスファミド
[申請者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 11 月 2 日
[剤型・含量] 1 瓶中にシクロホスファミドとしてそれぞれ 106.9mg、534.5mg (シクロホスファミド無水物換算として 100mg、500mg に相当) を含有する。

[申請時効能・効果]

(下線部：今回追加)

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗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

2. 下記疾患における骨髄移植の前処置

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

[申請時用法・用量]

(下線部：今回追加)

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

(1) 単独で使用する場合

シクロホスファミド(無水物換算)として、通常成人 1 日 1 回 100mg 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 200mg に増量する。

総量 3,000 ~ 8,000mg 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、回復をまって再び継続投与する。

間歇的には、通常成人 300 ~ 500mg 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 ~ 1,000mg

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 1,000~2,000mg 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。

2. 骨髄移植の前処置

(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

シクロホスファミド(無水物換算)として、通常成人 1 日 1 回 60mg/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

シクロホスファミド(無水物換算)として、通常成人 1 日 1 回 50mg/kg を 2~3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。

注射液の調製法

シクロホスファミド 100mg (1 バイアル) に注射用水 5mL を加えて溶解する。500mg (1 バイアル) では注射用水 25mL を加えて溶解する。

[特記事項]

希少疾病用医薬品(1995年4月1日指定)

[販売名]

ウロミテキサン注 100mg、同 400mg

[一般名]

メスナ

[申請者]

塩野義製薬株式会社

[申請年月日]

平成 13 年 11 月 2 日

[剤型・含量]

1 管(1mL)中にメスナとしてそれぞれ 100mg、400mg を含有する。

[申請時効能・効果]

(下線部：今回追加)

イホスファミド投与又はシクロホスファミド(骨髄移植の前処置)投与に伴う泌尿器系障害(出血性膀胱炎、排尿障害等)の発現抑制

[申請時用法・用量]

(下線部：今回追加)

1. イホスファミド投与

通常、成人にはメスナとして、1 回量 300~600mg (イホスファミド 1 日量の 20%相当量)を 1 日 3 回(イホスファミド投与時、4 時間後、8 時間後)静脈内注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. シクロホスファミド(骨髄移植前の前処置)投与

通常、成人にはメスナとして、シクロホスファミド 1 日量の 40%相当量を 1 回量とし、1 日 3 回(シクロホスファミド

ド投与時、4 時間後、8 時間後）30 分かけて点滴静注する。

[特記事項]

希少疾病用医薬品（1995 年 4 月 1 日指定）

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シクロホスファミドは、ナイトロジェンマスタード系に属する抗悪性腫瘍剤であり、ドイツのアスタウェルケ社（現アスタ・メディカ社）研究所により 1957 年に合成された。本邦においては、各種抗悪性腫瘍剤として「注射用エンドキサン（2001 年 3 月代替新規承認取得時に販売名を「注射用エンドキサン 100mg」に変更）」が 1962 年 3 月に「注射用エンドキサン 500mg」が 1965 年 12 月に承認されている。

メスナは、シクロホスファミドやイホスファミド等のオキサザホスフォリン系抗悪性腫瘍剤による出血性膀胱炎、排尿障害等の泌尿器系障害の発現を抑制する薬剤としてアスタ・メディカ社により開発された。本邦では、イホスファミド投与に伴う泌尿器系障害の発現抑制」を効能・効果として、1994 年 10 月に承認されている。

骨髄移植（bone marrow transplantation : BMT）は、被移植者（レシピエント）の骨髄細胞を死滅させ、そこへ新たに供血者（ドナー）の骨髄細胞を移植することにより造血機能を回復させる治療法である。骨髄移植の前処置には、抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤の大量投与と放射線照射が行われている。シクロホスファミドは、強い骨髄抑制作用とともに移植後の骨髄機能が速やかに回復することが知られており、骨髄移植の前処置薬として広く用いられている。また、骨髄移植時の前処置に使用されるシクロホスファミドの大量投与時には、シクロホスファミドの代謝物が原因とされている出血性膀胱炎、排尿障害等の泌尿器系障害の発現が問題となり、その発現を抑制する薬剤としてメスナが使用されている。

シクロホスファミドとメスナについて、同種骨髄移植を実施する白血病（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に対する治験が実施され、今般、シクロホスファミドについて急性白血病、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に対する骨髄移植の前処置、メスナについてシクロホスファミド（骨髄移植の前処置）投与に伴う泌尿器系障害（出血性膀胱炎、排尿障害等）の発現抑制を効能効果として申請がなされた。

1995 年 4 月 1 日付でシクロホスファミドは「急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性リンパ腫、多発性骨髄腫、再生不良性貧血等における骨髄移植の前処置」、メスナは「シクロホスファミド（骨髄移植前処置）投与に伴う泌尿器系障害（出血性膀胱炎、排尿障害など）の発現抑制」を対象とした希少疾病用医薬品の指定を受けている。また、1993 年 9 月 21 日付で日本血液学会、日本臨床血液学会及び日本骨髄移植研究会（現日本造血幹細胞移植学会）から「骨髄移植時のシクロホスファミドによる出血性膀胱炎の発現抑制をメスナの効能に追加する。」旨の要望書が厚生大臣宛に提出されている。

なお、海外において、シクロホスファミドの効能・効果に骨髄移植を含む臓器移植を含めている国は 4 か国（フランス、ドイツ、オランダ、スペイン）であり、メスナの効能・効果にシクロホスファミド投与に伴う膀胱障害の発現抑制に関する事項を含めている

国は 14 か国である。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

1．提出された資料の概要

シクロホスファミドに関する新たな添付資料は提出されておらず、参考資料としてマウスにおける骨髄 CFU (colony-forming units) への影響 (Cancer Res 30:1692-1697, 1970) 及びヒトにおける骨髄移植時の末梢白血球数及び好中球数への影響 (総合臨床 40:1744-1747, 1991) が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) シクロホスファミド誘発膀胱障害に対するメスナの抑制作用

シクロホスファミドにより誘発される膀胱障害に対するメスナの抑制作用の用量反応を検討するため、シクロホスファミド(100mg/kg、単回静脈内投与により膀胱障害がプラトーに達した用量)とメスナ(10、20、30、50、75 及び 100mg/kg)を同時にラット(SD系、8週齢雄8匹/群、以下の試験においても同様)に投与し、投与24時間後に膀胱の湿重量の測定及び肉眼的に膀胱障害を観察して得られた膀胱障害スコアの評価を行った。その結果、膀胱湿重量についてはメスナ10mg/kg(シクロホスファミドの10%量)から有意な抑制が観察され、同50mg/kg以上ではほとんどプラトーとなりシクロホスファミドで処置しなかったラットと重量に有意差はなくなった。また、膀胱障害スコアについては同20mg/kg以上から有意な抑制が観察され、同75mg/kg以上では膀胱障害が完全に抑制された。

シクロホスファミドとメスナの投与間隔について検討するため、シクロホスファミド(100mg/kg)投与の180、60、30及び15分前、同時投与、15、30、60及び180分後の9時点でメスナ(75mg/kg)をラットに投与し、シクロホスファミド投与24時間後に膀胱湿重量測定及び膀胱障害スコアの評価を行った。その結果、同時投与及びシクロホスファミド投与前後15分でのメスナの投与において、湿重量抑制及び膀胱障害の完全抑制が観察されたが、シクロホスファミド投与前後180分でのメスナ投与では抑制効果が認められなかった。

メスナの単回投与と3分割投与の効果を比較するため、ラットを用いてシクロホスファミド(100mg/kg)とメスナ15、30及び60mg/kgを同時に単回静脈内投与した場合とそれらの用量を3分割し、シクロホスファミド投与の15分前、同時及び30分後の3回静脈内に投与した場合について、上記と同様に湿重量抑制及び膀胱障害抑制が比較検討さ

れた。その結果、メスナ 15mg/kg では 3 分割も単回投与においても十分な抑制効果は認められなかったが、3 分割投与の方が単回投与に比べ膀胱障害の抑制効果が認められた。メスナ 30mg/kg 投与及び 60mg/kg 投与については投与方法による効果の差は認められなかった。申請者は以上のメスナのシクロホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制特性はイホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制特性（日薬理誌 96: 73-83, 1990）と同様であると考察している。

2) シクロホスファミドの抗腫瘍効果に対するメスナの影響

T 細胞リンパ腫株 (LM-2-JCK) 又は非小細胞肺癌株 (Lu-99) の腫瘍塊 (3mm 角、約 27mm³) をヌードマウス (BALB/c A-nu、雌、6 週齢) の側腹部皮下に移植し、13 日目 (腫瘍体積 100 ~ 300mm³) にシクロホスファミド (最大耐量である 260mg/kg 及び 130mg/kg) を単独又はメスナ (シクロホスファミドの用量の 0.6 又は 2 倍量) を混合後、静脈内投与し、投与後 14 日目の腫瘍体積及び体重が測定された。なお、対照群には生理食塩水が投与された。抗腫瘍効果の指標として薬剤投与群と対照群の相対腫瘍体積 (投与開始日と投与 14 日目の腫瘍体積より算出) から求めた増殖抑制率 $[(1 - T/C) \times 100]$ を比較した。その結果、シクロホスファミド 130mg/kg 単独、メスナ 0.6 倍量併用及び同 2 倍量併用の場合、LM-2-JCK 株移植マウスではそれぞれ、75、95 及び 80% であり、Lu-99 株移植マウスではそれぞれ 76、75 及び 62% であり、シクロホスファミド 260mg/kg 単独、メスナ 0.6 倍量併用及び同 2 倍量併用の場合、LM-2-JCK 株移植マウスではそれぞれ 100、95 及び 98%、Lu-99 株移植マウスではそれぞれ 86、90 及び 86% であり、いずれも有意差はみられなかった。また、体重減少について同様に比較されたが、いずれの腫瘍株移植マウスにおいてもシクロホスファミド単独投与群とメスナ併用群において減少量に有意差はみられなかった。なお、メスナ単独投与群 (156 及び 520mg/kg) では、抗腫瘍効果及び体重減少はみられなかったとされている。

以上の結果から、申請者はメスナが LM-2-JCK 株及び Lu-99 株に対するシクロホスファミドの抗腫瘍効果に影響を及ぼさないことが示されたとしている。

(2) 作用機序

シクロホスファミド誘発膀胱障害に対するメスナの抑制作用の作用機序に関して、シクロホスファミドの代謝物として膀胱内に排泄されるアルデヒド類 (アクロレイン、クロルアセトアルデヒド) は膀胱障害を誘発すると考えられるが (日薬理誌 96:73,1990) それらはメスナにより障害性のない水溶性の付加体や縮合体に変換されると説明されている (Arzneim-Forsch 29:659,1979 及び Biomed Mass Spectrom 12:545,1985)。メスナ申請時の資料として、ラットにシクロホスファミド 100mg/kg 及びメスナ 64mg/kg を投与した場合の尿中のアクロレイン付加体及びクロルアセトアルデヒド縮合体の膀胱内尿中排泄量が検討され、0~6 時間でアクロレインが 25.86 μ g (シクロホスファミド投与量に対する生成量として 0.48%)、クロルアセトアルデヒドが 110.85 μ g (シクロホスファミド投与量に対する生成量として 0.74%) 生成したことが示された。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターでは以下の検討を行った。

審査センターは、シクロホスファミドの骨髄抑制作用に及ぼすメスナ併用の影響について、申請者に説明を求めた。申請者は両剤を併用した場合の骨髄抑制作用については検討

していないものの、併用時の毒性について文献検索した結果から以下のように説明した。

急性毒性における両剤の相互作用は認められておらず (Contributions to Oncology, S. Karger AG ed, 12-20, 1981 Basel(Switzerland))。抗腫瘍効果についても併用の影響は見られない (Eur J Cancer Clin Oncol 18: 1377-1387, 1982)。また、メスナ単独での毒性試験ではラット又はイヌの 35 日間静脈内投与においては、それぞれ 500 及び 320mg/kg で赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン減少が認められたが臨床用量を超えた用量であるためメスナ単独ではほとんど骨髄抑制作用は示さないと考える。以上より、シクロホスファミドの急性毒性、抗腫瘍効果はメスナ併用の影響を受けていないことから、メスナがシクロホスファミドの骨髄抑制作用に影響する可能性は低いと考える。また、メスナは血漿中において速やかに金属イオン存在下で酸化され、主に不活性な二量体であるジメスナとして存在し、二量体のジメスナについては腎尿細管内でチオール転移酵素、グルタチオン還元酵素等により還元されメスナとなり膀胱内に排泄されて薬効を示すと考えられている (Cancer Res 43: 333-338, 1982)。以上より、メスナは、全身作用はなく膀胱内で作用を示すと考えられることから、シクロホスファミドの骨髄抑制作用へメスナが影響する可能性は低いと考えられる。また、今般実施された臨床試験においては期待された骨髄抑制が得られていることから、少なくともシクロホスファミドの投与量の 120% 相当量のメスナを 3 分割投与で併用してもシクロホスファミドの骨髄抑制に及ぼす影響は無視できると考える。

審査センターは、本来であれば骨髄抑制作用の適切な指標を定めた上でシクロホスファミドの骨髄抑制作用に及ぼすメスナの影響を検討することが望ましいと考えるが、申請者が説明した毒性試験成績、メスナの動態、臨床試験成績から勘案して、メスナがシクロホスファミドの骨髄抑制作用に及ぼす影響はあったとしても臨床上問題となるものではないと判断されることから、今般は新たな試験の実施を要求する必要はないと考える。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

シクロホスファミドに関して、新たな添付資料は提出されておらず、以下の 6 報の文献報告が参考資料として提出された。

3rd Bielefelder Symposium, 105-124, 1962

マウスに ^{14}C 標識した本薬 500mg/kg を単回腹腔内投与した時、投与後 24 時間の累積回収量では尿中 50%、糞便中 25%、呼吸中 17% (累計 95%) であり、投与量の 75% が 8 時間までに体外に排出された。組織内濃度では、血液、肝では投与後 1 時間が最高濃度を示し、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。また、 ^{14}C 標識した本薬 500mg/kg を単回皮下投与した時と比較すると、皮下投与での組織内濃度は、脳、生殖腺を含む臓器で濃度が高く、腹腔内投与群では、血液内濃度が高値を示した。最高血中濃度に達した後の各組織からの半減期は皮下投与群の方が腹腔内投与群に比して短かった。

Cancer Chemother. Pharmacol.,20,248-252,1987

重症再生不良性貧血患者 4 例に、骨髄移植の 5、4、3、2 日前に本薬 50mg/kg を、白血病 7 例に、骨髄移植の 7、6 日前に本薬 60mg/kg を 60 分間点滴静注した時 (白血病の場合には移植 4 日前から前日まで 1 日 400rad の全身放射線照射を行っている) 未変化

体の半減期は、第 1 日目に比較し、第 2 日目、第 4 日目で有意に短くなり、活性代謝物である 4-ヒドロキシシクロホスファミドの AUC_{0-8} は、第 1 日目に比べ第 2 日目、第 4 日目で有意に増大していた。未変化体の尿中排泄量は、第 1 日目、第 2 日目、第 4 日目で特徴的な変化は認めなかった。

Eur.J.Clin. Pharmacol.,40,521-523,1991

骨髄移植実施患者 10 例のうち 6 例は、1 日 2 回の全身放射線照射 (TBI) を 3 日間 (総量 12Gy) 受け、翌日から本薬 60mg/kg の 1 時間点滴静注を 2 日間実施し (うち 3 例は本薬投与開始前に VP-16 30mg/kg を 12 時間点滴静注) 4 例は本薬 50mg/kg の 1 時間点滴静注を 4 日間実施した。未変化体の消失半減期は反復投与により有意に短縮し、活性代謝物である 4-ヒドロキシシクロホスファミドの最高血中濃度及び AUC は反復投与により有意に増大した。TBI がシクロホスファミドの体内動態へ与える影響は大きくないと考えられた。

Haematologica,76,120-125,1991

骨髄移植実施患者 19 例のうち、17 例は本薬 60mg/kg の 1 時間点滴静注を 2 日間実施し、2 例は本薬 44mg/kg 及び 50mg/kg の 1 時間点滴静注を 4 日間実施した。初回投与と 2 日目投与で未変化体の最高血清中濃度に有意差はなかったが、初回投与後の最低血清中濃度及び AUC は 2 回目の値より有意に高かった。血清中未変化体濃度は一次の消失を示し、投与の半減期より 2 回目投与の半減期は有意に短かった。一方、未変化体の腎クリアランスは 2 回の投与において有意な変化を示さなかった。

J. Clin. Oncol. 14,1484-1494,1996

骨髄移植実施患者 14 例のうち、7 例は本薬を総用量 150 ~ 200mg/kg で 1 時間点滴静注を 3 日間又は総用量 120mg/kg で 1 時間点滴静注を 2 日間実施し、ブスルファンを総用量 16 ~ 26 mg/kg で 4 日間、16 回に分けて併用経口投与した (BU 併用群)。残りの 7 例は本薬を総用量 120mg/kg で 1 時間点滴静注を 2 日間実施し、最終投与後の 3 日間で 6 回 12 ~ 13.2 Gy の TBI を実施した (本薬単独群)。なお、BU 併用群ではフェニトインを BU 投与前日に 300 mg、BU 最終投与後までは 100 mg/日を投与していた。薬物動態パラメータは 11 例で本薬投与 2 日目に、3 例で本薬投与 3 日目に検討した。本薬単独群では未変化体の全身クリアランス (Cl_{CY}) が 0.0851L/h/kg、半減期が 5.20 時間であり、活性代謝物である 4-ヒドロキシシクロホスファミドの AUC の本薬投与量比 (AUC_{HCY}/D) は $0.568 \pm 0.246h \cdot kg/L$ 、最高血漿中濃度の本薬投与量比 ($C_{max,HCY}/D$) は $0.0840 \pm 0.035 kg/L$ で、4-ヒドロキシシクロホスファミドの未変化体に対する AUC 比 (AUC_{HCY}/AUC_{CY}) は 0.0504 であった。これらのパラメータは個体差が大きく、 AUC_{HCY}/AUC_{CY} は変動範囲が 7 倍になった。BU 併用群は本薬単独群に比べて、 Cl_{CY} が 2.1 倍高く、未変化体の半減期が 0.54 倍と短く、 $C_{max,HCY}/D$ が 2.1 倍、 AUC_{HCY}/AUC_{CY} が 2.7 倍高かった。また、 AUC_{HCY}/D はブスルファンのトラフ値と高い相関関係があった。本薬はヒトチトクローム P450 として、CYP2B6、2C8、2C9、3A4 により代謝されることが知られており、BU 併用群において Cl_{CY} が高くなった機序としては、CYP3A4 の誘導物質であるフェニトインとの相互作用も考えられる。

Clin. Pharmacol. Ther. 64,289-301,1998

骨髄移植実施患者 18 例において、本薬 60mg/kg の 1 時間点滴静注を 2 日間実施し、そ

の後 12~13.5Gy の TBI を実施した。薬物動態は、本薬の投与 1 日目及び 2 日目の未変化体とその 5 つの代謝物 (4-ヒドロキシシクロホスファミド、脱クロロエチルシクロホスファミド、4-ケトシクロホスファミド、カルボキシエチルホスホルアミド・マスタード及びホスホルアミド・マスタード) について検討された。血漿中の未変化体、脱クロロエチルシクロホスファミド及び 4-ケトシクロホスファミド濃度の AUC は、第 1 日から第 2 日目でそれぞれ 24.8%、51%及び 29.4%の減少が認められた。血漿中の 4-ヒドロキシシクロホスファミド及びカルボキシエチルホスホルアミド・マスタード濃度の AUC は、第 1 日から第 2 日目でそれぞれ 54.7%及び 25%の増加が認められた。血漿中ホスホルアミド・マスタード濃度の AUC は、第 1 日と第 2 日目で有意な変動はなかった。未変化体の全身クリアランスは 1 日目の 0.0570 L/h/kg (3.96 L/h) から 2 日目の 0.0783 L/h/kg (5.44 L/h) まで増加し、消失半減期は 1 日目の 6.77 時間から 4.51 時間に短縮し、見かけの分布容積は、1 日目で 0.511 L/kg (35.2 L)、2 日目で 0.496 L/kg (34.5 L) であり、腎クリアランスは 1 日目で 0.913 L/h、2 日目で 1.04L/h であった。また、未変化体の尿中排泄率は 1 日目で 0.257、2 日目で 0.194 であり、脱クロロエチルシクロホスファミドの生成クリアランスは 1 日目で 0.172 L/h、2 日目で 0.255 L/h、脱クロロエチルシクロホスファミドとして排泄された割合 (尿中回収より推定) は 1 日目で 4.3%、2 日目で 4.7%であった。

申請者は、1 日目に比して 2 日目で未変化体の消失半減期が短縮し、AUC も減少する一方、活性代謝物である 4-ヒドロキシシクロホスファミドの AUC が増加することに関して、本薬はヒト肝ミクロソームで 4-ヒドロキシシクロホスファミドを生成する CYP2C9 と CYP3A4 を誘導することが初代ヒト肝細胞培養で証明されていることから、本薬を大量投与した場合には、自己が誘導した薬物代謝酵素により、活性代謝物の生成が促進されると考察している。

審査センターは、本薬の主たる代謝経路について追加情報を求めた。これに関し、申請者は、4 報の文献報告 (Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics,28,211-230,2001、Cancer research,53,5629-5637,1993、Cancer research,57,4229-4235,1997 及び Biochemical pharmacology,59,961-972,2000) を引用し、本薬は肝の種々の CYP により 4 位が水酸化され活性体になるが、4 位の水酸化の過程において最も寄与している代謝酵素は CYP2B6 であると考えられると回答した。

審査センターは、本薬の薬物相互作用についても追加情報を確認するよう求めた。これに関し、申請者は、Kivisto KT らによると、アントラサイクリン系薬物、本薬 及びイホスファミド、エトポシド、タモキシフェン、タキソール、ピンカアルカロイドについて、その代謝におけるチトクローム P450 の役割は大きく、特に CYP3A が多くの抗悪性腫瘍剤の代謝に関与しているとし、CYP3A の阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、相互作用に注意する必要があると報告されていること (Br J Clin Pharmacol,40,523-530,1995) Buamhakel M らによると、本薬は CYP3A4 に対する酵素阻害だけでなく、酵素誘導能も有しており治療中に排泄半減期の短縮と全身クリアランスの増加をもたらすと報告されていること (Int J Clin Pharmacol and Thera,39,517-528,2001) 並びに Huitema A D R らによると、チオテパについては、本薬の代謝に影響を与え活性化を抑制すると報告されていること (Cancer Chemotherapy Pharmacol,46,119-127,2000) を

示し、添付文書の相互作用の項において、本剤の代謝酵素に関する情報を追加記載するとともに、併用注意薬としてチオテパを追加することにより注意を喚起する旨回答した。

審査センターはこれらの回答を了承した。

メスナに関しては、新たな評価資料は提出されていない。また、申請用量で薬物動態を評価した文献報告も見いだせなかったとされている。

ト．臨床試験の成績に関する資料

< 提出された資料の概略 >

今回の申請にあたり、国内で実施された臨床試験の成績（添付資料ト-1）、骨髄移植の前処置としてのシクロホスファミド及びその支持療法としてのメスナの有効性、安全性が医学薬学上の公知であることを示す資料（参考資料ト-1～35）が提出された。

（１）S-7800 (500)/S-7878 第 相臨床試験 - 造血幹細胞移植時の S-7800 (500)/S-7878 療法 - （添付資料ト-1、試験番号 、公表論文はなし）

本試験は、骨髄移植の前処置に対するシクロホスファミド及びその支持療法に対するメスナの有効性、安全性を検討することを目的として、 年 月 ~ 年 月までの間、オープン（非盲検非対照）試験として実施された。対象は同種骨髄移植を実施する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、骨髄異形成症候群及び重症再生不良性貧血患者とされた。

シクロホスファミドの用法・用量は、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では 1 日 1 回 60mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し 2 日間繰り返す、重症再生不良性貧血では 1 日 1 回 50mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し 4 日間繰り返すこととされた。メスナはシクロホスファミド投与日に、その 1 日投与量の 120%相当量を 3 分割し、シクロホスファミド投与時、4 時間後、8 時間後に約 30 分かけて点滴静注された。治験薬以外の前処置として、白血病及び骨髄異形成症候群に対しては、ブスルファン投与、全身放射線照射及び必要に応じシタラピン又はブスルファンの投与が行われた。また、重症再生不良性貧血に対しては全リンパ節照射又は全身放射線照射が行われた。この他の前処置薬剤、膀胱灌流等の予防措置、ペントスタチン及び他の治験薬剤との併用は禁止されたが、GVHD 予防薬、感染症予防薬、骨髄移植に必要な支持療法等については特に制限をせず、その詳細を症例記録に記載することとされた。

本試験には 71 例が登録され、市販薬が使用された 2 例（症例番号 02-05 及び 05-02）及び同意取得に不備が認められた 2 例（症例番号 03-03 及び 13-02）を除く 67 例が適格例とされた。

骨髄移植の前処置としてのシクロホスファミドの有効性評価は、薬剤投与規定不遵守の 1 例（症例番号 13-01）を除く 66 例が対象とされている。疾患別の内訳は急性リンパ性及び骨髄性白血病 28 例、慢性骨髄性白血病 28 例、骨髄異形成症候群 5 例、重症再生不良性貧血 5 例であった。有効性評価項目は骨髄抑制効果（有効：試験薬投与開始 2 週間以内に白血球数が $300/\text{mm}^3$ 未満に減少）及び移植骨髄細胞の生着（有効：移植後 4 週間以内に白血球数が $1000/\text{mm}^3$ 以上又は好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上に上昇）とされ、有効率はそれぞれ 98.5%（65/66 例）、97.0%（64/65 例、観察期間内に末梢血幹細胞移植が追加

実施された 1 例（症例番号 01-04）が集計から除外されている）であった。また、総合効果（2 評価項目を同時に満足）の有効率は 95.5%（63/65 例、95%信頼区間 89.0%～99.6%）であった。

泌尿器系毒性に対するメスナの有効性評価は、補液量が 6L/日以上であった 3 例（症例番号 02-03、07-02 及び 07-05）、メスナ投与量・投与回数逸脱の 2 例（症例番号 01-04 及び 13-01）、予防的膀胱灌流が施行された 1 例（症例番号 02-02）を除く 61 例が対象とされている。有効性評価項目は、血尿に対する抑制効果（Grade0～1 を有効と判定：Grade0 血尿なし、Grade1 顕微鏡的血尿、Grade2 肉眼的血尿（凝血塊なし）、Grade3 肉眼的血尿（凝血塊あり）、Grade4 大量の肉眼的血尿（輸血を必要とする））及び排尿障害に対する抑制効果（Grade0～1 を有効と判定：Grade0 排尿障害なし、Grade1 軽度、Grade2 中等度又は一過性の重度、Grade3 持続的かつ重度）とされ、有効率はそれぞれ 93.4%、96.7%であった。また、総合効果（2 評価項目を同時に満足）の有効率は 93.4%（57/61 例、95%信頼区間 84.1%～98.2%）であった。

有害事象は日本癌治療学会副作用判定基準（改定案：日本癌治療学会雑誌 30: 1957-1962, 1995）に従い評価された。有害事象（症状）は適格例 67 例中全例に 383 件認められ、その内訳は悪心・嘔吐 66 件、下痢 60 件、口内炎 49 件、感染 46 件、発熱 40 件、脱毛 40 件等であった。これらのうち Grade3 以上の有害事象は、悪心・嘔吐 18 件、下痢 18 件、口内炎 15 件、出血性膀胱炎 3 件、感染 3 件、発熱 3 件等であった。これらの有害事象のうち、シクロホスファミドの副作用とされたのは 67 例中 65 例（97.0%）256 件、メスナの副作用とされたのは 65 例中 3 例（4.6%）3 件であった（審査センター注：本試験に登録された 71 例のうち安全性評価対象はシクロホスファミド 67 例、メスナ 65 例とされている）。なお、シクロホスファミドの用法・用量が異なる 2 つの疾患群で副作用の発現頻度に差を認めていない。

有害事象（臨床検査値異常）は 67 例中 58 例（86.6%）に 225 件認められ、その内訳は ALT（GPT）上昇 46 件、血清総蛋白減少 31 件、AST（GOT）上昇 29 件、LDH 上昇 23 件、ビリルビン値上昇 18 件、BUN 上昇 17 件、ALP 上昇 15 件、血清ナトリウム低下 14 件等であった（審査センター注：血液毒性は有害事象として集計されていない）。Grade3 以上の有害事象は、ALT（GPT）上昇 11 件、AST（GOT）上昇 4 件、ビリルビン値上昇 4 件等で認められている。これらの有害事象のうち、シクロホスファミドの副作用とされたのは 67 例中 34 例（50.7%）84 件、メスナの副作用とされたのは 65 例中 4 例（6.2%）5 件であった。また、有害事象（症状）と同様に、シクロホスファミドの用法・用量が異なる 2 つの疾患群で副作用の発現頻度に差を認めていない。

試験期間内の死亡は 2 例報告され、死因はウイルス性脳炎（症例番号 12-04、試験薬投与開始 31 日目に発症、発症後 3 日目に死亡）、間質性肺炎及び真菌血症（症例番号 12-08、間質性肺炎は試験薬投与開始 52 日目に発症、発症後 51 日目に死亡、真菌血症は試験薬投与開始 94 日目に発症、発症後 9 日目に死亡）であった。ウイルス性脳炎及び間質性肺炎についてはいずれもシクロホスファミドとの因果関係が否定できないとされた。

（2）「骨髄移植時のシクロホスファミド前処置に対するメスナ療法の臨床使用成績の調査結果について」（参考資料ト-1、）

本調査は厚生省がん研究助成金の指定研究「固形がんの集学的治療の研究」の Japan Clinical Oncology Group (JCOG) リンパ腫グループで実施された同種及び自家骨髄移植のうちシクロホスファミドとメスナが併用された症例をレトロスペクティブに集計した調査である。調査実施期間は 年 月 ~ 年 月であり、評価対象例は 62 例であった。

シクロホスファミドは 2g/m² × 3 日間 (31 例)、1.2g/m² × 5 日間 (7 例)、1.5g/m² × 4 日間 (7 例) 及び 60mg/kg × 2 日間 (17 例) の用法・用量で、他の抗悪性腫瘍剤あるいは放射線照射との組合せで用いられていた。メスナの用法・用量は、シクロホスファミドの 1 日量の 10% 量を 1 日 4 回投与 (1 例)、20% 量を 1 日 3 回投与 (1 例)、30% 量を 1 日 2~3 回投与 (4 例)、30% 量を 1 日 4 回投与 (51 例) 及び 40% 量を 1 日 3~4 回投与 (5 例) であった。

メスナの泌尿器系障害抑制効果は発現した出血性膀胱炎を JCOG 副作用判定基準 (Grade0 血尿なし、Grade1 顕微鏡的血尿、Grade2 肉眼的血尿 (治療を要しない)、Grade3 膀胱灌流を要する、Grade4 膀胱摘出を要する、Grade5 死亡 : Jpn J Clin Oncol 23: 250-257, 1993) に従って評価した。Grade 別泌尿器毒性は Grade0 43 例 (69.4%)、Grade1 16 例 (25.8%)、Grade2 3 例 (4.8%) であり、Grade3 以上の毒性は認めなかったとされている。

(3) 骨髄移植時のシクロホスファミド前処置に関する公表論文

骨髄移植時のシクロホスファミド前処置に関する公表論文は、海外文献ではデータベースとして MEDLINE (1960 年 ~ 2001 年 9 月)、Derwent Drug File (1983 年 ~ 2001 年 9 月) 及び EMBASE (1974 年 ~ 2001 年 9 月) を使用し、cyclophosphamide (シクロホスファミド)、bone marrow transplantation、pretreatment、review をキーワードとして検索された結果、それぞれ 45 件、52 件、72 件の文献が抽出された。一方、国内文献では JICST ファイル及び JMEDICINE を使用し、シクロホスファミド、骨髄移植、前処置、総説をキーワードとして 1981 年 ~ 2000 年 4 月を対象に検索がなされ、それぞれ 41 件、14 件の文献が抽出された。これらの文献のうち症例数が 10 例以上で、前処置の内容及び疾患別の成績が明記され、かつ、総説・成書に引用されている 31 文献が参考資料として提出された。

急性リンパ性白血病

- 参考資料ト-2 N Engl J Med 305: 846-851, 1981
- 参考資料ト-3 J Clin Oncol 8: 820-830, 1990
- 参考資料ト-4 N Engl J Med 317: 1618-1624, 1987
- 参考資料ト-5 Bone Marrow Transplant 4: 609-612, 1989
- 参考資料ト-6 Br J Haematol 69: 351-358, 1988
- 参考資料ト-7 Bone marrow transplant 3: 281-290, 1988
- 参考資料ト-8 第 36 回日本臨床血液学会総会抄録集、抄録番号 1112, 1994 年

上記文献報告では、急性リンパ性白血病患者 (総症例数 315 例、年齢範囲 1~49 歳)

に同種骨髄移植が実施されている。移植時前処置としてのシクロホスファミドの用法・用量は 60mg/kg×2 日（6 試験：参考ト-2、4～8）及び 50mg/kg×4 日（1 試験：参考ト-3）であり、シタラピン 2g/m²×4 日が 1 試験（参考ト-8）で併用されている。また、放射線照射は全試験で併用されている。

第 2 寛解期以降の移植実施時期別の治療成績が明記されている報告（参考ト-4）によれば、5 年無病生存率（±SE）は第 2 寛解期で 64±9%、第 3 寛解期で 42±14%、第 4 寛解期及び再発期で 23±11%とされている。また、年齢別治療成績は小児（年齢 18 歳未満）で 30.1±12.1%、成人（年齢 18 歳以上）で 35.3±22.7%の 3 年無病生存率（±95%信頼限界）が報告されている（参考ト-6）。

急性骨髄性白血病

- 参考資料ト-4 N Engl J Med 317: 1618-1624, 1987
- 参考資料ト-6 Br J Haematol 69: 351-358, 1988
- 参考資料ト-8 第 36 回日本臨床血液学会総会抄録集・抄録番号 1112, 1994 年
- 参考資料ト-9 Blood 66: 460-462, 1985
- 参考資料ト-10 Bone marrow Transplant 3: 21-29, 1988
- 参考資料ト-11 Blood 79: 2578-2582, 1992
- 参考資料ト-12 Blood 70: 1382-1388, 1987

上記文献報告では、急性骨髄性白血病患者（総症例数 372 例、小児及び成人を対象）に同種骨髄移植が実施されている。移植時前処置としてのシクロホスファミドの用法・用量は 60mg/kg×2 日（6 試験：参考ト-4、6、8、9、11 及び 12）及び 1.8g/m²×2 日（1 試験：参考ト-10）であり、シタラピン 2g/m²×4 日（参考ト-8）、ブスルファン 1mg/kg×4 日（参考ト-12）、ブスルファン 4mg/kg×4 日（参考ト-11 のシクロホスファミド+ブスルファン群：本試験はシクロホスファミド+ブスルファン 群とシクロホスファミド+放射線照射群の比較試験として実施）が併用されている。また、放射線照射は 6 試験（参考ト-4、6、8、9、10 及び 11 のシクロホスファミド+放射線照射群）で併用されている。

第 1 寛解期に移植が実施された症例の 5 年無病生存率は 53～66%（参考ト-4、8 及び 10）であり、第 2 寛解期以降では 5 年無病生存率の低下傾向が認められている（参考ト-4、6 及び 8）。年齢別治療成績としては、小児（年齢 18 歳未満）で 52.9±15.4%、成人（年齢 18 歳以上）で 51.6±17.6%の 3 年無病生存率（±95%信頼限界）が報告されている（参考ト-6）。なお、第 1 寛解期の症例を対象として実施されたシクロホスファミド+ブスルファン 群とシクロホスファミド+放射線照射群の比較試験（参考ト-11）では、2 年無病生存率はシクロホスファミド+ブスルファン 群で 47%、シクロホスファミド+放射線照射群で 72%とされている。

慢性骨髄性白血病

- 参考資料ト-8 第 36 回日本臨床血液学会総会抄録集・抄録番号 1112, 1994 年
- 参考資料ト-12 Blood 70: 1382-1388, 1987

- 参考資料ト-25 J Clin Oncol 11: 834-838, 1993
 参考資料ト-26 Bone Marrow Transplant 17: 685-689, 1996
 参考資料ト-27 Blood 77: 1660-1665, 1991
 参考資料ト-28 Blood 80: 1352-1357, 1993

上記文献報告では、慢性骨髄性白血病患者（総症例数 334 例、小児及び成人を対象）に同種骨髄移植が実施されている。移植時前処置としてのシクロホスファミドの用法・用量は全報告とも 60mg/kg×2 日であり、ブスルファン 4mg/kg×4 日（参考ト-12、26 及び 28）、シタラピン 2g/m²×2 日（参考ト-8）が併用されている。また、放射線照射は 3 試験（参考ト-8、25 及び 27）で併用され、このうち 1 試験（参考ト-27）は照射線量に関する比較試験として実施されている。

慢性骨髄性白血病の慢性期における治療成績は、3 年無病生存率として 58%（参考ト-28）及び 100%（参考ト-12）、5 年無病生存率として 66%（参考ト-8）と報告されており、移行期あるいは急性転化期の治療成績は低下する傾向が示されている（参考ト-8、12、26 及び 28）。

骨髄異形成症候群

- 参考資料ト-29 Blood 82: 677-681, 1993
 参考資料ト-30 Blood 81: 2194-2199, 1993
 参考資料ト-31 Bone Marrow Transplant 10: 445-450, 1992
 参考資料ト-32 J Clin Oncol 8: 1707-1714, 1990

上記文献報告では、骨髄異形成症候群患者（総症例数 155 例、年齢範囲 1～60 歳）に同種骨髄移植が実施されている。これらの症例のうち、143 例では骨髄移植時前処置としてシクロホスファミドが用いられている。シクロホスファミドの用法・用量は 60mg/kg×2 日（2 試験：参考ト-30 及び 31）、60mg/kg×2 日又は 1.8g/m²×2 日（1 試験：参考ト-32）とされ（参考ト-29 では用法・用量が明記されていない）、ブスルファン 4mg/kg×4 日（参考ト-31）、ブスルファン 4mg/kg×4 日及びシタラピン 2g/m²×4 日（参考ト-30）、シタラピン 500mg/m²×7 日又は 6g/m²×3 日（参考ト-32）が併用されている。また、放射線照射は 2 試験（参考ト-29 及び 32）で併用されている。

治療成績は、2 年無病生存率として 56%（参考ト-32）、4 年無病生存率として 41%（参考ト-29）、50 ヶ月無病生存率として 56%（参考ト-30）の成績が報告されている。

重症再生不良性貧血

- 参考資料ト-13 Ann Intern Med 104: 461-466, 1986
 参考資料ト-14 Blood 70: 1325-1330, 1987
 参考資料ト-15 Blood 78: 2451-2455, 1991
 参考資料ト-16 Blood 79: 269-275, 1992
 参考資料ト-17 Blood 84: 941-949, 1994
 参考資料ト-18 Br J Haematol 70: 177-182, 1988

- 参考資料ト-19 Transplantation 49: 720-724, 1990
 参考資料ト-20 Br J Haematol 54: 509-517, 1983
 参考資料ト-21 Transplantation 39: 671-673, 1985
 参考資料ト-22 Pediatr 77: 179-186, 1986
 参考資料ト-23 Bone Marrow Transplant 6: 211-217, 1990
 参考資料ト-24 Bone Marrow Transplant 4: 11-16, 1989

上記文献報告では、重症再生不良性貧血患者（総症例数 1483 例、小児及び成人を対象）に同種骨髄移植が実施されている。移植時前処置としてのシクロホスファミドの用法・用量は 50mg/kg×4 日（7 試験：参考ト-13、14、17 及び 19～22）、50mg/kg×3 日（1 試験：参考ト-15）、50mg/kg×5 日（1 試験：参考ト-24）、50mg/kg×4 日又は 60mg/kg×2 日（1 試験：参考ト-16）とされ（参考ト-18 及び 23 ではシクロホスファミドの用法・用量は明記されていない）、プロカルバジン（参考ト-21 及び 22）あるいは抗ヒト胸腺細胞抗体（参考ト-17 及び 21）等が併用されている。また、放射線照射は 7 試験（参考ト-14～16、18～20 及び 23）で併用されている。

重症再生不良性貧血に対する同種骨髄移植の治療成績として、5 年生存率は 61～78%（参考ト-16、19 及び 21）、10 年生存率は 63%（参考ト-13）及び 82%（参考ト-23）と報告されている。

（4）メスナのシクロホスファミドによる泌尿器系障害発現抑制に関する公表論文

メスナのシクロホスファミドによる泌尿器系障害発現抑制に関する公表論文のうち、骨髄移植において比較試験が実施されている 3 文献が参考資料として提出された。

- 参考資料ト-33 Br J Cancer 50: 753-756, 1984
 参考資料ト-34 J Clin Oncol 11: 1306-1310, 1993
 参考資料ト-35 J Clin Oncol 9: 2016-2020, 1991

上記公表文献では、シクロホスファミドを含む骨髄移植の前処置が実施された患者（総症例数 361 例）を対象として、泌尿器系障害発現に対するメスナの抑制効果を強制利尿（参考ト-33 及び 35）若しくは膀胱灌流（参考資料ト-34）と比較検討している。メスナの用法・用量は 20～25mg/kg（シクロホスファミド 1 日投与量の 33～50%量に相当）をシクロホスファミド投与開始時、投与開始 3、6 及び 9 時間後に投与（参考ト-33）、シクロホスファミド投与量の 100%量をシクロホスファミド投与開始 1 時間前より 24 時間持続投与（参考ト-34）あるいはシクロホスファミド投与量の 40%量をシクロホスファミド投与開始時、投与開始 3、6 及び 9 時間後に投与（参考ト-33）するとされている。

臨床試験（参考ト-33）では肉眼的血尿の発現頻度においてメスナ群（12%（4/34 例））と強制利尿群（33%（9/27 例））の間に有意差が認められ、また、臨床試験（参考ト-34）では Grade1 以上の出血性膀胱炎の発現頻度においてメスナ群（53%（53/100 例））は膀胱灌流群（76%（76/100 例））に比べて少ない傾向が認められている。なお、臨床試験（参考ト-35）では血尿の発現頻度は強制利尿群とメスナ群で同様であった。

< 審査センターでの審査の概略 >

審査センターは、主として以下の検討を行った。

(1) 造血幹細胞移植の前処置におけるシクロホスファミドの位置付けについて

造血幹細胞移植として、同種骨髄移植が本格的に臨床導入されたのは 1970 年以降のことであるが、造血幹細胞ソースの多様化（骨髄、末梢血及び臍帯血）あるいはドナーの選択範囲の拡大に伴い、種々の移植方法が開発・確立されてきている。造血幹細胞移植はドナーが自己であるか否かで大きく二分される。ドナーが自己以外の同種移植は、レシピエントの異常を来した造血幹細胞を正常ドナーの造血幹細胞で置き換える治療であり、特に同種骨髄移植については現在では白血病や重症再生不良性貧血等の難治性血液疾患に対する根治的治療法として確立されている。同種骨髄移植の主たる適応疾患は、重症再生不良性貧血、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病であるとされている（臨床腫瘍学第 2 版、癌と化学療法社、東京、1999）。また、先天性免疫不全症では遺伝子治療が試みられているものの、現時点で唯一の根治的治療法は同種骨髄移植であり、予後不良の骨髄異形成症候群、治療抵抗性の悪性リンパ腫等も同種骨髄移植の適応であると述べられている。内科学及び腫瘍学の国際的教科書である Harrison's Principles of Internal Medicine 15th edition (McGraw-Hill, New York, 2001) Cancer Principles & Practice of Oncology 6th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001) においても、同種骨髄移植の適応として、ほぼ同様の疾患が記載されている。また、その適応の位置付けは疾患毎に色合いが異なり、患者の年齢及び全身状態、前治療の有効性、疾患の状態因子（寛解若しくは再発状態）、腫瘍の細胞遺伝学的特徴（染色体異常の種類）等の影響を受けるとされている。また、最近では、同種末梢血を造血幹細胞ソースとする同種末梢血幹細胞移植もほぼ確立された方法となりつつある（日本造血細胞移植学会及び日本輸血学会「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に関するガイドライン（2000 年 7 月 21 日、第 2 版）」、

<http://www.yuketsu.gr.jp/allo-PBguide.html>)

一方、自家骨髄移植及び自家末梢血幹細胞移植は、悪性腫瘍に対する強力な化学療法あるいは放射線療法に伴う重篤な骨髄抑制に対する支持療法として開発され、いくつかの悪性腫瘍では、自家骨髄（自家末梢血幹細胞）移植を併用した集学的治療により治癒を期待しうると考えられている（臨床腫瘍学第 2 版、癌と化学療法社、東京、1999、J Clin Oncol 12: 226-231, 1994）。自家骨髄（自家末梢血幹細胞）移植の適応となる疾患は、大量の化学療法や放射線療法に感受性を示し、用量に応じた抗腫瘍効果が期待できる腫瘍とされている（臨床腫瘍学第 2 版、Cancer Principles & Practice of Oncology 6th Edition）。急性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫等では、治癒を期待した集学的治療の一環として自家骨髄（自家末梢血幹細胞）移植が実施されており、最近では、乳癌（J Clin Oncol 10: 107-110, 1992）、胚細胞腫瘍（Ann Intern Med 117: 124-128, 1992）、卵巣癌（Gynecol Oncol 38: 386-391, 1990）、小細胞肺癌（J Natl Cancer Inst 85: 559-566, 1993）等の固形腫瘍においても長期無病生存が報告されている。これまでの自家骨髄（自家末梢血幹細胞）移植を併用した大量化学療法は、治療抵抗性を獲得した進行・再発期の症例や一次治療に不応性の症例に対して、サルベージ療法として実施されることが多かった。しかしながら、最近では、予後不良例に対するアップ・フロント

の治療として、あるいは、治癒を目指した寛解後療法として実施される傾向にある（N Engl J Med 336: 1290-1297, 1997）。なお、多発性骨髄腫では、前処置にメルファランが用いられることが多いことから、本申請の適応疾患に含められていない。

同種移植を実施する際には、移植前にレシピエントに対して極めて強力な骨髄致死免疫抑制療法が移植前治療として実施される。また、自己移植にあっても、移植の前治療として対象疾患に対し極めて強力な骨髄抑制作用をもつ治療が行われる。

効能・効果について

本申請では、骨髄移植の前処置としてのシクロホスファミドの有用性を評価する資料として、国内第 相臨床試験成績（添付資料ト-1）及び公表学術論文（参考資料ト-2～32）が提出され、申請効能・効果は「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における骨髄移植の前処置」とされた。

国内第 相臨床試験（添付資料ト-1）では、同種骨髄移植の前処置としてのシクロホスファミドの有効性について骨髄抑制効果、移植骨髄細胞の生着で評価され、有効率はそれぞれ 98.5%、97.0%であった。なお、対象とされた血液疾患毎の有効率には差を認めていない。公表学術論文（参考資料ト-2～32）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、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血に対する同種骨髄移植において前処置のレジメンにシクロホスファミドが含まれているものである。これらの学術論文では、シクロホスファミドと併用される前処置として、全身放射線照射が 22（71%）の文献で併用されており、ブスルファン及びシタラピンもそれぞれ 6 文献、3 文献において用いられている。

審査センターは、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、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血を対象とした同種骨髄移植の前処置にシクロホスファミドが用いられ、かつ、キー・ドラッグとしての役割を担っていることは疑いの余地がなく、同種骨髄移植の前処置におけるシクロホスファミドの有効性は医学薬学上の公知であると判断して差し支えないと考えている。

更に、審査センターは、本申請では、関連学会より造血幹細胞移植の前処置剤としてシクロホスファミドの適応取得について要望書が提出されていることから、今回申請された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、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血以外の疾患に対する造血幹細胞移植に対しても効能・効果に追加することが可能かどうか検討するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

シクロホスファミドは効能・効果として、悪性リンパ腫、小児固形癌である神経芽腫、網膜芽腫、及び横紋筋肉腫で既に承認されている。造血幹細胞移植は悪性リンパ腫、小児固形癌、免疫不全等の遺伝性疾患に実施されており、学会からはこれらの疾患に対する造血幹細胞移植の前処置としてシクロホスファミドの効能取得の要望があると考えられる。これら 3 つの疾患について文献検索を行い、造血幹細胞移植の前処置にシクロホスファミドが用いられている状況を確認した。

悪性リンパ腫（別紙：追加提出資料 1～26）

悪性リンパ腫（ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫）における造血幹細胞移植の前処置では、シタラピン、エトポシド、及びカルボプラチン等の抗悪性腫瘍剤、あるいは、全身

放射線照射との併用でシクロホスファミドが用いられている。悪性リンパ腫では主として自家骨髄移植が行われており、抗悪性腫瘍剤の用量制限因子である骨髄抑制を克服し、抗悪性腫瘍剤の投与量を増量することにより、抗腫瘍効果を増強させ、延命に繋げることが本移植の目的とされている。

小児固形癌（別紙：追加提出資料 27～32）

小児固形癌における造血幹細胞移植は、国内でも多数例で実施されており、1983 年から 1993 年までの 10 年間の集計では、神経芽腫 399 例、横紋筋肉腫 119 例、脳腫瘍 81 例、ユーイング肉腫 30 例、肝芽腫 26 例であった（造血幹細胞移植マニュアル、日本医学館、東京、1995）。神経芽腫における造血幹細胞移植の前処置では、メルファランが主として用いられており、Landenstein らの報告では、薬剤別の使用頻度はメルファラン 81%（447/549 例）、シクロホスファミド 12%（68/549 例）とされている（J Clin Oncol 16: 953-965, 1998）。また、横紋筋肉腫における造血幹細胞移植の前処置ではシクロホスファミドは用いられていなかった（厚生省研究班報告「小児慢性特定疾患治療事項研究事業の評価に関する研究」平成 9 年度報告書、p70-72、1998）。以上のように、小児固形癌に対する造血幹細胞移植の前処置では、メルファランがその大部分を占め、シクロホスファミドも用いられているものの使用実態は少ないと考えられる。したがって、現時点では、造血幹細胞移植の前処置におけるシクロホスファミドの効能・効果として小児固形癌を含めることは困難と考えている。

遺伝性疾患（別紙：追加提出資料 33～145）

免疫不全等の遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患）における造血幹細胞移植は、国内の 1987 年から 1997 年までの 10 年間の集計では、重症複合免疫不全(SCID)50 件、SCID を除く免疫不全等の遺伝性疾患 146 件（Fanconi 貧血 24 件、Wiskott-Aldrich 症候群 17 件、Hunter 病 14 件、先天性赤芽球癆 9 件、副腎脳白質ジストロフィー 9 件、血球貪食症候群 6 件等）に実施されている（Jpn J Pediatr Hematol 12: 93-105, 1998）。追加提出した参考資料では、Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、ライソゾーム病、ペリオキシソーム病、Blackfan-Diamond 症候群、先天性好中球減少症（Kostmann 症候群を含む）、Chediak-Higashi 症候群、血球貪食症候群、大理石病、Hyper IgM 症候群等の遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の有効性が示唆されている。疾患毎では、症例数が少なく、更に長期観察例も少ないため、その有効性が確立されていない疾患が大部分を占めており、研究段階の治療法であると考えられる。Fanconi 貧血のように、症例数が積み重ねられた結果、細胞の脆弱性が見いだされ、シクロホスファミドを減量せざるを得なかった疾患も存在し、今後、新しい知見が明確になり、造血幹細胞の前処置の内容が変更される可能性も考えられる。造血幹細胞移植時には死に至る重篤な副作用が発現する可能性があることから、免疫不全等の遺伝性疾患に対する移植は予後不良で他に優先すべき治療方法がない場合に選択される治療法であると考えられる。しかしながら、致死的な遺伝性疾患においては、造血幹細胞移植は重要な治療方法であり、その前処置に主として用いられるシクロホスファミドは必要な薬剤であると考えている。

以上より、悪性リンパ腫及び遺伝性疾患では、シクロホスファミドを用いた造血幹細胞移植の前処置の適応になると考えられる。

審査センターは、遺伝性疾患における造血幹細胞移植では、疾患毎の症例数が少なく長

期観察例も少ないことはやむを得ず、これらの疾患では遺伝子治療が試みられているものの、現時点で唯一の治癒的治療法は同種骨髄移植であるとされていることから、シクロホスファミドの効能・効果に遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前処置を含めることは妥当であると判断している。しかしながら、副腎脳白質ジストロフィー及び異染性脳白質ジストロフィー等では造血幹細胞移植により比較的良好な治療成績が期待される反面、Hunter 病等では治療成績が芳しくないとされ、また、慢性肉芽腫症や Kostmann 症候群では、それぞれに対してインターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子が奏効することがあり、造血幹細胞移植はこれらの治療が奏効しない症例を対象とすべき（Nelson Textbook of Pediatrics 16th Edition, Philadelphia, 2000）とされていることを考慮し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の処置に用いる場合には、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用する必要がある旨を注意喚起することが適切であると考えているが、遺伝性疾患に対する本剤の取扱いに関する専門協議の結果を踏まえて判断したいと考えている。

また、小児固形癌に対する造血幹細胞移植の前処置について、シクロホスファミドは標準的治療薬とは位置付けられておらず、有効性、安全性にかかる情報も必ずしも十分得られていないことから、申請者の回答を妥当と判断した。

なお、本申請では当初、「骨髄移植の前処置」として効能・効果、用法・用量が設定されていたが、近年、造血幹細胞の由来が骨髄のみならず末梢血、臍帯血と多様化されてきていること、造血幹細胞の由来によらず同様の前処置が行われていることを踏まえ、「造血幹細胞移植の前処置」と変更する旨の申出があり、審査センターはこれを妥当と判断した。

用法・用量について

本申請では、造血幹細胞移植の前処置としてのシクロホスファミドの用法・用量は、急性白血病、慢性骨髄性白血病、及び骨髄異形成症候群では「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60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する」とされ、重症再生不良性貧血では「1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する」とされた。また、審査の過程で追加された遺伝性疾患では「1日1回50mg/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60mg/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」とされ、Fanconi 貧血に関しては「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40mg/kg（5～10mg/kgを4日間）を超えないこと」との注意喚起がなされている。

審査センターは、提出された公表学術論文（参考資料ト-2～12及び25～32）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、60mg/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、申請されたこれらの疾患におけるシクロホスファミドの用法・用量を承認して差し支えないと考えている。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（参考資料ト-13～24）では、50mg/kg×5 日とするものが 1 件、50mg/kg×4 日が 7 件、50mg/kg×3 日が 1 件、50mg/kg×4 日又は 60mg/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（Blood 68: 1363-1368, 1986）。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、50mg/kg を連日 4 日間投与とする文献が最も多いこと、また、国内第 相臨床試験（添付資料ト-1）でも同様の用法・用量にて試験が実施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、「50mg/kg を連日 4 日間」とすることは妥当であると審査センターは考えている。

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、追加提出された参考資料では、50mg/kg を連日 4 日間、又は 60mg/kg を連日 2 日間とする用法・用量で用いられた報告が多い。審査センターは、遺伝性疾患では疾患毎の症例数が少ないため、疾患毎の至適の用法・用量を設定することは困難であるとの見地から、シクロホスファミドの用法・用量を「50mg/kg を連日 4 日間、又は、60mg/kg を連日 2 日間投与し、疾患及び患者の状態により適宜減量する」とする用量幅を持たせた本申請を妥当であると判断している。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、現在ではシクロホスファミドの総投与量として 10～40mg/kg の範囲で用いられていると申請者は説明している。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る。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 (5mg/kg×4 日間) 及び胸・腹部放射線照射 (4～5Gy) の併用であるとされており、シクロホスファミドの用法・用量を「総投与量として 40mg/kg (5～10mg/kg を 4 日間) を超えないこと」とすることは妥当であると審査センターは判断している。

安全性について

国内で実施された第 相臨床試験（添付資料ト-1）では、自・他覚症状に関わる有害事象として、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、感染、発熱、及び脱毛等の発現頻度が高く、そのうち Grade3 以上でシクロホスファミドとの因果関係を否定できないものは、悪心・嘔吐 (25.3%)、下痢 (19.4%)、口内炎 (19.4%)、感染 (4.5%)、骨髄抑制 (3.0%)、発熱 (3.0%)、ウイルス性脳炎 (1.5%)、咽頭炎 (1.5%)、咽頭痛 (1.5%)、出血 (1.5%)、血尿 (1.5%)、出血性膀胱炎 (1.5%) であった。また、臨床検査値異常に関わる有害事象としては、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン値上昇、血清総蛋白減少、BUN 上昇、血清ナトリウム低下等が高頻度に発現しており、そのうち Grade3 以上でシクロホスファミドとの因果関係を否定できないものは、ALT (GPT) 上昇 (9.0%)、ビリルビン値上昇 (4.5%)、AST (GOT) 上昇 (1.5%)、血清マグネシウム低下 (1.5%) であった。

Cancer Principles & Practice of Oncology 6th Edition によれば、同種骨髄移植における毒性は、前処置レジメンに関連した毒性、及び移植に関連した毒性（移植片拒絶、GVHD、免疫抑制に伴う感染症）に大別される。前処置レジメンに関連した毒性としては、嘔気・嘔吐、粘膜炎、耳下腺炎（全身放射線照射の併用時）、好中球減少に伴う細菌性及び真菌性感染症が多く認められるとされている。大量のシクロホスファミド投与では出血性膀胱炎（メスナの項を参照）及び稀ではあるが急速進行性の心不全がみられ、また、大量のブスルファン投与では大発作様の痙攣を認めることがある。本書では、更に、同種骨髄移植に関連した重篤な毒性として、肺毒性、肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease: VOD）、及び遅発性毒性について言及している。

肺毒性は同種骨髄移植後に比較的高率に認められ、その原因として感染症、びまん性肺胞出血、肺水腫、及び原因を特定できない特発性間質性肺炎等が含まれている。感染症の起炎菌としては、アスペルギルス及びその他の真菌、サイトメガロ・ウイルス、及びニューモシスチス・カリニが重要である。画像診断上、間質性肺炎様の所見は 20～40%の移植患者に認められ、その半数近くの患者で致命的になる可能性があるとされている。間質性肺炎の原因の大半は、サイトメガロ・ウイルス感染及び特発性間質性肺炎で占められており、その危険因子は高齢、プレオマイシン等の肺毒性を有する薬剤への暴露、急性若しくは慢性 GVHD の既往、高用量の前処置レジメン及び全身放射線照射の併用であるとされている。間質性肺炎は移植後 3 ヶ月以内に発症することが多いとされ、国内第 相臨床試験（添付資料ト-1）でも、シクロホスファミド投与開始 52 日目に間質性肺炎を発症し死亡に至った症例を認めている。

VOD は黄疸、有痛性の肝臓腫大、及び原因不明の体重増加（若しくは腹水）を主徴とする、同種骨髄移植における最も重篤な毒性の一つである。VOD は高用量の前処置レジメンを使用した際に認められることが多く、ブスルファンを含む前処置レジメンでは約 30%の症例に発現し、その 1/4 の症例は肝不全、肝性脳症、あるいは肝腎症候群に発展する可能性があるとされている。その原因は不明であるが、前処置により肝臓の血管内皮細胞が傷害され、肝類洞及び終末細静脈の血管壁にコラーゲン、フィブリノーゲンが沈着し血管の閉塞がもたらされると考えられている。同種骨髄移植に伴う遅発性毒性としては、発育遅延、生殖能力低下、内分泌機能の崩壊、白内障、腎不全、拘束性肺障害、認知障害、及び二次癌が重要である。全身放射線照射は二次癌発症の主要なリスク・ファクターであり、骨髄移植実施後 15 年の時点で、その累積発症率は 12.6%、年齢で調整したコントロール群に対する相対危険率は 3.8 倍に達すると報告されている（Ann Intern Med 131: 738-744, 1999）。発症頻度の高い二次癌は皮膚癌及び口腔癌であり、高い患者年齢及びシクロスポリンの使用とその発症頻度に関連性が認められるとされている。

これらの移植に関連した毒性に対しては、添付文書に従来記載のあった副作用等に加え、今般、新たに警告欄に「本剤を造血幹細胞移植の前処置に投与する場合には、骨髄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。」を明記するとともに、警告欄及び使用上の注意の重要な基本的注意欄等で造血幹細胞移植の前処置に本剤を投与した場合の致死感染症、出血性膀胱炎、VOD の出現等について注意を喚起している。

審査センターは、VOD に関する添付文書上の記載について、確定診断が困難であること及び治療法が確立されていないことを鑑み、致死的な肝障害を未然に防ぐための具体的

な注意点を反映するよう申請者に求めた。申請者は、初期症状として体重増加、肝腫大及び肝の圧痛を認めることがあることを反映すると回答し、審査センターは提示された案を妥当と判断した。

(2) シクロホスファミド投与時の泌尿器系障害に対する支持療法としてのメスナについて

メスナの有用性について

本申請では、造血幹細胞移植前処置としてのシクロホスファミド投与に伴う泌尿器系障害に対するメスナの有用性を評価する資料として、国内第 相臨床試験成績(添付資料ト-1)、JCOG リンパ腫グループによる調査結果(参考資料ト-1)及び公表学術論文(参考資料ト-33~35)が提出され、追加の効能・効果は「シクロホスファミド(骨髄移植の前処置)投与に伴う泌尿器系障害(出血性膀胱炎、排尿障害等)の発現抑制」とされた。

国内第 相臨床試験(添付資料ト-1)では、血尿及び排尿障害に対するメスナの抑制効果が有効性の指標とされ、有効率はそれぞれ 93.4%(肉眼的血尿以上の尿路毒性を認めない症例の比率)、96.7%(中等度以上の排尿障害を認めない症例の比率)であった。JCOG リンパ腫グループによる調査結果(参考資料ト-1)でも同程度の有効率(95.2%)が示され、また、公表論文においても3試験中2試験(参考資料ト-33及び34)で、メスナの強制利尿若しくは膀胱灌流に対する優越性が報告されている。

メスナの安全性については、国内第 相臨床試験(添付資料ト-1)では、症状及び臨床検査値異常に係わる有害事象はそれぞれ67例中全例(100%)に383件、67例中58例(86.6%)に225件認められ、これらのうち、メスナの副作用とされたのはそれぞれ65例中3例(4.6%)3件、65例中4例(6.2%)5件であった。殆どの有害事象あるいは副作用がメスナではなく、シクロホスファミドとの因果関係で解釈されていることについて、申請者は、本試験では造血幹細胞移植の前処置としてシクロホスファミドの大量投与がなされていること、シクロホスファミド大量投与時に発現する有害事象を試験担当医が熟知していたこと等を、その理由として挙げている。一般的にメスナの毒性は極めて低いとされ、下痢、頭痛及び四肢痛がその毒性として知られている程度である(Cancer Treat Rev 14: 67-86, 1987)。申請者は、添付文書に「本剤は必ずイホスファミドあるいはシクロホスファミドと併用されるため、副作用等については、併用されるイホスファミド及びシクロホスファミドの添付文書も合わせて参照すること」との記載を追記し、安全性に対する注意を喚起するとしており、審査センターはこれを妥当と判断した。

審査センターは、提出された資料より、造血幹細胞移植の前処置としてのシクロホスファミド投与に伴う泌尿器系障害に対するメスナの有用性は認められ、安全性も担保できるものと判断している。更に、Cancer Principles & Practice of Oncology 6th Edition及び臨床腫瘍学第2版に、シクロホスファミド投与時の泌尿器系障害に対するメスナの有用性に関して記載があること及び米国臨床腫瘍学会のガイドライン(J Clin Oncol 20: 2895-2903, 2002)にも、造血幹細胞移植の前処置としてシクロホスファミドを投与する際にメスナ及び強制利尿を用いるべく指針が記載されていることより、シクロホスファミド投与時の泌尿器系障害に対するメスナの有用性は医学薬学上の公知であると判断して差し支えないと考えている。

用法・用量について

本申請において、提出された国内第 相臨床試験（添付資料ト-1）では、シクロホスファミド 1 日投与量の 40%相当量のメスナを、シクロホスファミド投与時、4 時間後、8 時間後に投与することとされているものの、参考資料として提出された資料（参考資料ト-1 及び 33～35）では、施設あるいは試験毎にメスナの用法・用量が異なっている。既承認のイホスファミド投与時の用法・用量では、イホスファミド 1 日投与量の 20%相当量のメスナを、イホスファミド投与時、4 時間後、8 時間後に投与することとされていることを踏まえ、審査センターは、本申請におけるメスナの用法・用量の設定の妥当性について説明するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

シクロホスファミドはイホスファミドと同系の薬剤であり、当初はイホスファミドの成績に基づいて、造血幹細胞移植においてもシクロホスファミド 1 日量の 20%相当量の 3 回投与が試みられた。しかしながら、このメスナの用法・用量では、出血性膀胱炎の発現頻度は 17.6%（追加参考資料ト-136、Cancer Treat Rev 10: 45-52, 1983）、34.6%（追加参考資料ト-137、Jpn J Clin Oncol 14: 531-536, 1984）と報告され、特に後者の報告では、利尿（37.8%）あるいは膀胱灌流（20.0%）と比較して出血性膀胱炎発現率の減少が認められないという成績であった。シクロホスファミド大量投与時の尿路毒性を軽減するためにはメスナを増量することの必要性が検討され、その後に実施された臨床試験では、メスナの 1 回投与量を 40%相当量に増量することにより、出血性膀胱炎の発現頻度が 5.0%に改善したと報告されている（追加提出資料ト-138、厚生省がん研究助成金指定研究「メスナによるシクロホスファミドの泌尿器障害に対する発現抑制効果（予報）」平成 5 年度研究業績報告書、1993）。また、ドイツにおけるメスナの承認用法・用量は、オキサザホスフォリン系薬剤を大量投与する場合には、その 1 日量の 120～160%相当量を 1 日総投与量とすることができるとされており、国内第 相臨床試験（添付資料ト-1）におけるメスナの用法・用量は、これらの情報に基づいて設定された。

審査センターは、以上の回答を了承した。

3．医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

適合性書面調査の結果、特段の問題は認められず、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 担当者による協議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4．総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような審査を行った結果、造血幹細胞移植の前処置としてのシクロホスファミドの有効性及び安全性、及びその泌尿器系障害に対する支持療法としてのメスナの有効性及び安全性は認められ、かつ、医学薬学上の公知であると判断されることから、両剤の効能・効果及びシクロホスファミドの用法・用量を

を以下のように修正し、シクロホスファミドについて以下の効能・効果に関連する使用上の注意を付した上で、承認することは可能であると判断した。

シクロホスファミド

<効能・効果>

2. 下記疾患における造血幹細胞移植の前処置

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）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の処置に用いる場合には、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用すること。

<用法・用量>

2. 造血幹細胞移植の前処置

(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 60mg/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

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 50mg/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

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 50mg/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：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）

通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回 50mg/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 60mg/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。また、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 40mg/kg（5～10mg/kg を4日間）を超えないこと。

メスナ

<効能・効果>

イホスファミド投与又はシクロホスファミド（造血幹細胞移植の前処置）投与に伴う泌尿器系障害（出血性膀胱炎、排尿障害等）の発現抑制

別紙

悪性リンパ腫

追加提出資料 1	Cancer Treat Rep 70: 871-875, 1986
追加提出資料 2	J Clin Oncol 7: 179-186, 1989
追加提出資料 3	Bone Marrow Transplnt 5: 47-50, 1990
追加提出資料 4	J Clin Oncol 8: 648-656, 1990
追加提出資料 5	J Clin Oncol 8: 527-537, 1990
追加提出資料 6	J Clin Oncol 9: 1871-1879, 1991
追加提出資料 7	J Clin Oncol 10: 936-941, 1992
追加提出資料 8	J Clin Oncol 11: 931-936, 1993
追加提出資料 9	Chin Med J 106: 277-281, 1993
追加提出資料 10	J Clin Oncol 12: 2423-2431, 1994
追加提出資料 11	Blood 83: 1193-1199, 1994
追加提出資料 12	Blood 84: 1050-1055, 1994
追加提出資料 13	Bone marrow Transplant 15: 433-438, 1995
追加提出資料 14	N Engl J Med 333: 1540-1545, 1995
追加提出資料 15	N Engl J Med 332: 1045-1051, 1995
追加提出資料 16	J Clin Oncol 14: 534-542, 1996
追加提出資料 17	Bone Marrow Transplant 18: 131-141, 1996
追加提出資料 18	Blood 88: 2780-2786, 1996
追加提出資料 19	Aust NZ J Med 27: 323-329, 1997
追加提出資料 20	J Clin Oncol 15: 1131-1137, 1997
追加提出資料 21	Bone Marrow Transplant 21: 1171-1175, 1998
追加提出資料 22	J Clin Oncol 16: 48-55, 1998
追加提出資料 23	J Clin Oncol 16: 63-69, 1998
追加提出資料 24	Bone Marrow Transplant 24: 473-481, 1999
追加提出資料 25	J Natl Cancer Inst 93: 22-30, 2001
追加提出資料 26	J Clin Oncol 19: 2927-2936, 2001

小児固形腫瘍

追加提出資料 27	J Clin Oncol 10: 1857-1864, 1992
追加提出資料 28	J Clin Oncol 14: 382-388, 1996
追加提出資料 29	Eur J Cancer 33: 2126-2129, 1997
追加提出資料 30	J Pediatr Hematol Oncol 20: 49-54, 1998
追加提出資料 31	J Clin Oncol 16: 937-944, 1998
追加提出資料 32	J Clin Oncol 19: 2696-2704, 2001

遺伝性疾患 (Fanconi 貧血)

追加提出資料 33	日小児血液会誌 2: 280, 1988 (学会報告)
追加提出資料 34	Int J Hematol 54: 301, 1991 (学会報告)
追加提出資料 35	埼玉小児医療センター医誌 10: 85-88, 1993

追加提出資料 36 日小児血液会誌 7: 357, 1993 (学会報告)
追加提出資料 37 日小児血液会誌 7: 356, 1993 (学会報告)
追加提出資料 38 こども医療センター医誌 25: 243-249, 1996
追加提出資料 39 日小児血液会誌 10: 259, 1996 (学会報告)
追加提出資料 40 日小児血液会誌 11: 325, 1997 (学会報告)
追加提出資料 41 日小児血液会誌 11: 325, 1997 (学会報告)
追加提出資料 42 日小児血液会誌 11: 324, 1997 (学会報告)
追加提出資料 43 日小児血液会誌 11: 47-51, 1997
追加提出資料 44 Int J Hematol 73: 214, 2001 (学会報告)
追加提出資料 45 Semin in Hematol 21: 20-26, 1984
追加提出資料 46 Bone Marrow Transplant 15: 293-298, 1995
追加提出資料 47 Brit J Haematol 112: 796-805, 2001
追加提出資料 48 Bone Marrow Transplant 27: 139-143, 2001
追加提出資料 49 Blood 86: 2856-2862, 1995

遺伝性疾患 (Wiskott-Aldrich 症候群)

追加提出資料 50 日血会誌 49, 1986 (学会報告)
追加提出資料 51 日小児会誌 96, 1992 (学会報告)
追加提出資料 52 日小児会誌 97, 1993 (学会報告)
追加提出資料 53 日臨免疫会誌 18, 1995 (学会報告)
追加提出資料 54 日小児会誌 101, 1997 (学会報告)
追加提出資料 55 日小児血液会誌 11: 109-113, 1997
追加提出資料 56 厚生省心身障害研究「小児の心身障害・疾患の予防と治療に関する研究」平成 8 年度研究報告書 p192-196, 1997
追加提出資料 57 アレルギーの臨床 18: 739-741, 1998
追加提出資料 58 日小児会誌 104, 2000 (学会報告)
追加提出資料 59 厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班 原発性免疫不全症候群分科会 平成 11 年度研究業績報告書 p76-80, 2000
追加提出資料 60 日小児血液会誌 15: 243, 2001 (学会報告)
追加提出資料 61 日小児血液会誌 15: 244, 2001 (学会報告)
追加提出資料 62 Transplantation 50: 617-620, 1990
追加提出資料 63 J Pediatr 119: 907-912, 1991

遺伝性疾患 (ライソゾーム病)

追加提出資料 64 日先天代謝異常会誌 3:127, 1987 (学会報告)
追加提出資料 65 厚生省精神疾患研究「代謝障害に基づく中枢神経疾患の病態と治療に関する報告」平成 2 年度研究報告書 p11-14, 1991
追加提出資料 66 厚生省精神疾患研究「代謝障害に基づく中枢神経疾患の病態と治療に関する報告」平成 2 年度研究報告書 p43-46, 1991
追加提出資料 67 日先天代謝異常会誌 7:151, 1991 (学会報告)
追加提出資料 68 日先天代謝異常会誌 8:157, 1992 (学会報告)

追加提出資料 69	厚生省精神疾患研究「代謝障害に基づく中枢神経疾患の病態と治療に関する報告」平成3年度研究報告書 p 11-14, 1992
追加提出資料 70	厚生省精神疾患研究「代謝障害に基づく中枢神経疾患の病態と治療に関する報告」平成3年度研究報告書 p 45-47, 1992
追加提出資料 71	日小児会誌 99, 1995 (学会報告)
追加提出資料 72	日小児会誌 99, 1995 (学会報告)
追加提出資料 73	日先天代謝異常会誌 12:157, 1996 (学会報告)
追加提出資料 74	大阪小児会誌 15: 19, 1998 (学会報告)
追加提出資料 75	Bone Marrow Transplant 21: 629-634, 1998
追加提出資料 76	日小児血液会誌 13: 284, 1999 (学会報告)
追加提出資料 77	日小児血液会誌 13: 285, 1999 (学会報告)
追加提出資料 78	日小児会誌 104: 2000 (学会報告)
追加提出資料 79	日小児血液会誌 15:244, 2001 (学会報告)
追加提出資料 80	Exp Hematol 11: 98-100, 1983
追加提出資料 81	Original Article Series 22: 41-53, 1986
追加提出資料 82	Transplantation 59: 864-870, 1995
追加提出資料 83	Ped Med Chir 17: 227-235, 1995
追加提出資料 84	J Pediatr 129: 145-148, 1996
追加提出資料 85	Bone Marrow Transplant 17: 1003-1008, 1996
追加提出資料 86	Blood 91: 2601-2608, 1998
追加提出資料 87	Bone Marrow Transplant 27: 747-751, 2001

遺伝性疾患 (ペリオキシソーム病)

追加提出資料 88	日小児会誌 100, 1996 (学会報告)
追加提出資料 89	日小児会誌 101, 1997 (学会報告)
追加提出資料 90	日小児血液会誌 11: 227, 1997 (学会報告)
追加提出資料 91	日小児血液会誌 13: 284, 1999 (学会報告)
追加提出資料 92	日小児血液会誌 15: 244, 2001 (学会報告)

遺伝性疾患 (Blackfan-Diamond 症候群)

追加提出資料 93	臨血 31: 1990 (学会報告)
追加提出資料 94	大警病医誌 18: 135-140, 1994
追加提出資料 95	北関東医 46: 422, 1996 (学会報告)
追加提出資料 96	Bone Marrow Transplant 15: 55-58, 1995

遺伝性疾患 (先天性好中球減少症 (Kostmann 症候群))

追加提出資料 97	日小児血液会誌 8: 158-162, 1994
追加提出資料 98	茨城臨医誌 34: 1998 (学会報告)
追加提出資料 99	厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班 原発性免疫不全症候群分科会 平成10年度研究業績報告書 p 116-119, 1999

追加提出資料 100 Int J Hematol 71: 222, 2000 (学会報告)

遺伝性疾患 (Chediak-Higashi 症候群)

追加提出資料 101 日小児血液会誌 9: 239, 1995 (学会報告)
追加提出資料 102 日小児血液会誌 11: 268, 1997 (学会報告)
追加提出資料 103 Blood 85: 3328-3333, 1995
追加提出資料 104 Bone Marrow Transplant 27: 1211-1213, 2001

遺伝性疾患 (血球貪食症候群)

追加提出資料 105 臨血 30: 1999 (学会報告)
追加提出資料 106 日小児会誌 101: 1997 (学会報告)
追加提出資料 107 日小児血液会誌 13: 251, 1999 (学会報告)
追加提出資料 108 日小児血液会誌 15: 240, 2001 (学会報告)
追加提出資料 109 Anticancer Res 9: 1567-1568, 1989
追加提出資料 110 Blood 78: 51-54, 1991
追加提出資料 111 Blood 89: 3857-3963, 1997

遺伝性疾患 (大理石病)

追加提出資料 112 日先天代謝異常会誌 2: 136, 1986
追加提出資料 113 J Pediatr 125: 896-902, 1994

遺伝性疾患 (Hyper IgM 症候群)

追加提出資料 114 日小児血液会誌 11: 313, 1997 (学会報告)
追加提出資料 115 日輸血会誌 46: 2000 (学会報告)
追加提出資料 116 日小児会誌 104: 2000 (学会報告)
追加提出資料 117 日小児会誌 104: 2000 (学会報告)
追加提出資料 118 日小児血液会誌 15: 243, 2001 (学会報告)
追加提出資料 119 N Engl J Med 333: 426-429, 1995

遺伝性疾患 (その他)

追加提出資料 120 小児内科 32: 2019-2023, 2000 (DiGeorge 症候群)
追加提出資料 121 日小児会誌 102: 1998 (学会報告)(プリンヌクレオシド・フォスホリラーゼ欠損症)
追加提出資料 122 厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班 特発性造血障害分科会平成 10 年度研究業績報告書 p91-92, 1999 (発作性夜間色素尿症)
追加提出資料 123 日小児血液会誌 13: 234, 1999 (学会報告)(発作性夜間色素尿症)
追加提出資料 124 Bone Marrow Transplant 27: 589-592, 2001 (発作性夜間色素尿症)

- 追加提出資料 125 Int J Hematol 59: 323, 1994 (学会報告)(慢性肉芽腫症)
- 追加提出資料 126 Bone Marrow Transplant 28: 83-87, 2001 (慢性肉芽腫症)
- 追加提出資料 127 Eur J Pediatr 151: 806-810, 1992 (慢性肉芽腫症)
- 追加提出資料 128 Bone Marrow Transplant 18: 213-215, 1996 (慢性肉芽腫症)
- 追加提出資料 129 Bone Marrow Transplant 24: 567-570, 1999 (慢性肉芽腫症)
- 追加提出資料 130 日小児血液会誌 5: 330, 1991 (学会報告)(慢性皮膚粘膜カンジダ症)
- 追加提出資料 131 日小児血液会誌 11: 266, 1997 (学会報告)(leukocyte adhesion deficiency)
- 追加提出資料 132 日先天代謝異常会誌 12:153, 1996 (学会報告)(GM1-gangliosidosis type 3)
- 追加提出資料 133 日先天代謝異常会誌 16:175, 2001 (学会報告)(GM1-gangliosidosis type 2)
- 追加提出資料 134 日小児血液会誌 7: 361, 1993 (学会報告)(dyskeratosis congenita)
- 追加提出資料 135 日小児血液会誌 13: 233, 1999 (学会報告)(dyskeratosis congenita)

審査報告（２）

平成 15 年 8 月 28 日作成

１．申請品目

[販 売 名] 注射用エンドキサン 100mg、同 500mg
[一 般 名] シクロホスファミド
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 11 月 2 日

[販 売 名] ウロミテキサン注 100mg、同 400mg
[一 般 名] メスナ
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 11 月 2 日

２．審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

臨床試験成績に関する資料について

（１）シクロホスファミドの効能・効果における遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前処置の取扱いについて

遺伝性疾患における造血幹細胞移植の前処置については、疾患毎の症例数が少なく、長期観察例も少ないものの、現時点で唯一の治癒的治療法は同種骨髄移植であるとされていることを踏まえ、添付文書において必要な注意喚起を行った上で、本薬の効能・効果に含めることは妥当とした審査センターの判断は、専門委員から概ね支持された。なお、欧州造血幹細胞移植学会（the European Group for Blood and Marrow Transplantation）の小委員会において疾患毎に同種造血幹細胞移植の位置付けを定めた総説（BMT 17:471-477,1996）があり、遺伝性疾患については、多くの場合「移植を考慮するのが一般的な場合（in routine use for selected patients:R）」と「標準的治療法とはいえ、臨床試験として実施すべき場合（to be under taken in approved clinical research protocol:CRP）」に分類されているが、当該情報を医療機関に提供することが望ましいとの意見があった。また、本邦における使用については、承認後も更にエビデンスを蓄積していくことが望ましいことから、関係学会の協力を得て、遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前処置に本薬を用いた場合の有効性、安全性に関する特別調査を実施することが望ましいとの意見が出された。

審査センターは、これらの議論を踏まえ、申請者に対し、遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前処置に本薬を用いる場合には必要な情報提供を行うと共に、特別調査の実施を指示した。

(2) シクロホスファミドの効能・効果における小児固形癌に対する造血幹細胞移植の前処置の取扱いについて

小児固形癌に対する造血幹細胞移植の前処置について、シクロホスファミドは標準的な治療薬とは位置付けられておらず、有効性、安全性にかかわる情報も必ずしも十分得られていないことから、効能・効果に含めることは困難とする審査センターの判断に対して、専門委員からは当該判断を妥当とする意見がある一方、少ないとはいえ使用経験もあり効能・効果に含めることが望ましいとする意見、また、対象疾患にかかわらず同種造血幹細胞移植の前治療に対する本薬の位置づけは確立されており、移植の対象疾患から小児固形癌を除く必要はないとする意見もあった。

審査センターはこれらの意見を踏まえ、再度国内外における使用状況や使用成績等を確認した。小児固形癌に対する造血幹細胞移植は神経芽細胞腫等において造血幹細胞移植が行われているものの、前治療に用いる主たる薬剤はメルファラン (N Eng J Med 341:1165,1999) であり、シクロホスファミドについては併用レジメンの一部に使われることはあるが適応外使用における医療用医薬品の取り扱いにおける医学薬学上の公知 (平成 11 年 2 月 1 日付医薬審第 104 号厚生省医薬局審査管理課長通知) と判断するには国内外の知見が十分に蓄積されていないことから、審査センターは小児固形癌については効能・効果に含めることは困難と判断した。なお、専門協議で小児固形癌に対する適応拡大を求める意見があったことを踏まえ、申請者には引き続き本邦における使用症例の集積に努めるよう指示した。

(3) その他

効能・効果における「造血幹細胞移植の前処置」の文言については、専門委員から「造血幹細胞移植の前治療」とすることが適切であるとの意見が出され、効能・効果を修正することとした。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、申請時の効能・効果及び用法・用量を以下のように改訂し、以下のように効能・効果に関連する使用上の注意及び用法・用量に関連する使用上の注意を付した上で本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において報告されることが妥当であると判断した。

シクロホスファミド

<効能・効果> (今回申請部分のみ)

2. 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、Wiscott-Aldrich 症候群、Hunter 病等)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には、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薬

を適用すること。

<用法・用量> (今回申請部分のみ)

2. 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

シクロホスファミド(無水物換算)として、通常成人 1 日 1 回 60mg/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

シクロホスファミド(無水物換算)として、通常成人 1 日 1 回 50mg/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

シクロホスファミド(無水物換算)として、通常成人 1 日 1 回 50mg/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: Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等)の場合

シクロホスファミド(無水物換算)として、通常 1 日 1 回 50mg/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 60mg/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。また、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 40mg/kg (5~10mg/kg を 4 日間)を超えないこと。

<用法・用量に関する使用上の注意>

造血幹細胞移植の前治療に本薬を投与する場合には、下記の点に注意すること。

(1) 肥満患者に対し、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。

(2) 投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように、1 日 3L 以上の輸液を行うとともにメスナを併用することが望ましい。なお、患者の年齢及び状態を考慮し、輸液の量を調節すること。

メスナ

<効能・効果> (今回下線部追加)

イホスファミド投与又はシクロホスファミド(造血幹細胞移植の前治療)投与に伴う泌尿器系障害(出血性膀胱炎、排尿障害等)の発現抑制

<用法・用量> (今回追加部分のみ)

2. シクロホスファミド(造血幹細胞移植の前治療)投与

通常、成人にはメスナとして、シクロホスファミド 1 日量の 40%相当量を 1 回量とし、1 日 3 回(シクロホスファミド投与時、4 時間後、8 時間後) 30 分かけて静注点滴する。