

審査報告書

平成 27 年 5 月 18 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

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水和物
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 27 年 2 月 27 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中にシクロホスファミド水和物 106.9mg 又は 534.5mg (無水物として 100mg 又は 500mg) を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請 迅速審査 (平成 27 年 3 月 2 日付け薬食審査発 0302 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 5 月 18 日

[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水和物

[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 2 月 27 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の悪性リンパ腫に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (取消線部削除、下線部追加)

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、膀胱癌、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. 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)
3. 褐色細胞腫
4. 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)
5. 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、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

[用法・用量] (下線部追加)

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
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、回復を待って再び継続投与する。
間欠的には、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 750mg/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。

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

(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 600mg/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 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 600mg/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 500mg/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. 褐色細胞腫

ビ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 750mg/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。

4. 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 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

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 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：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 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。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。

5. 治療抵抗性のリウマチ性疾患

成人：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500～1000mg/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。

小児：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/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。

審査報告 (1)

平成 27 年 4 月 9 日

I. 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水和物
[申請者名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 27 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にシクロホスファミド水和物 106.9mg 又は 534.5mg (無水物として 100mg 又は 500mg) を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果] (取消線部削除；効能・効果の一部抜粋)

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

- [申請時用法・用量] (下線部追加；用法・用量の一部抜粋)

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

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 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、回復を待って再び継続投与する。

間欠的には、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 750mg/m² (体表面積) を静脈内投与する。原則として投与間隔を 2 週間以上とする。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 1,200mg/m² (体表面積) とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」、及び「臨床に関する資料」のうち、臨床薬理試験成績は提出されていない。

1. 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

(1) 申請品目の概要

シクロホスファミド水和物（以下、「本薬」）は、ドイツ Asta Werke 社（現ドイツ Baxter 社）により開発されたナイトロジェンマスタード系のアルキル化剤である。本薬は、生体内で活性化され、腫瘍細胞の DNA をアルキル化し、DNA 合成を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、1962年3月に、「白血病（急性骨髄性、慢性骨髄性）、肉腫（細網肉腫、リンパ肉腫、骨腫瘍、神経腫瘍、筋肉腫）、癌腫（咽頭癌、肺癌、乳癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、結腸癌、子宮癌、卵巣癌、皮膚癌）、癌性腹膜炎、ホジキン病、赤血球増多症、ゼミノーム、悪性絨毛上皮腫の自覚的ならびに他覚的症状の緩解」を効能・効果として、「注射用エンドキサン（2001年3月に「注射用エンドキサン 100mg」として代替新規承認）」が承認された。加えて、1965年12月に、含量違いの製剤である「注射用エンドキサン 500mg」が承認された。その後、1982年8月の再評価結果に伴い、効能・効果が「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）、骨腫瘍及び他の抗悪性腫瘍剤との併用で慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膀胱癌、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、悪性黒色腫の自覚的並びに他覚的症状の緩解」のように整理された。また、2003年10月に、「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）における造血幹細胞移植の前治療」、2005年9月に、「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）」、2011年2月に、「治療抵抗性の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」、2013年3月に、「褐色細胞腫」に係る効能・効果及びそれぞれの用法・用量が承認されている。

海外では、2015年2月時点において、本薬は悪性リンパ腫に関する効能・効果にて、100以上の国又は地域で承認されている。

(2) 開発の経緯等

本薬は、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）に対する間欠投与の場合の用法・用量として、他の抗悪性腫瘍剤と併用投与する場合には 300～500mg を週 1～2 回静脈内投与し、適宜減量する旨が承認されている。なお、当該用量は、国内外の診療ガイドライン及び教科書において推奨されている本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用レジメンにおける本薬の用量と比較して低用量である。

申請者は、悪性リンパ腫患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、国内外の教科書、診療ガイドライン、公表論文等を基に検討を行った結果、本薬の悪性リンパ腫に係る申請効能・効果及び用法・用量は、副作用の管理が可能で、かつ有効性が期待できると判断し、今般、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号・医薬審第 104 号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、本薬の効能・効果及び用法・用量に係る承認事項一部変更承認申請を行った。

また、厚生労働省医薬食品局審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛に発出されている（平成 27 年 3 月 2 日付け薬食審査発 0302 第 1 号）。

2. 臨床に関する資料

有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本承認申請においては、新たな評価資料は提出されなかった。また、参考資料として、悪性リンパ腫の治療薬としてシクロホスファミド水和物（以下、「本薬」）の有用性が医学薬学上公知であることを示すために、申請者が実施した診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査結果が提出された。加えて、造血幹細胞移植併用大量化学療法（以下、「HDT/SCT」）の適応とならない病期Ⅱ～Ⅳ期の未治療のマントル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）患者を対象に、ボルテゾミブ、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）、本薬、ドキシソルビシン塩酸塩（以下、「ドキシソルビシン」）及びプレドニゾンの併用投与（以下、「VcR-CAP レジメン」）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験（以下、「LYM3002 試験」）の結果が提出された。

(1) 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

1) 診療ガイドライン及び教科書

以下の代表的な国内外の診療ガイドラインにおいて強く推奨*されている本薬の併用レジメン、並びにその対象疾患及び本薬の用法・用量は下表のとおりであった。また、当該レジメンに関する、国内外の教科書における記載の有無等は下表のとおりであった。

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology（以下、「NCCN ガイドライン」）
 - Non-Hodgkin's Lymphomas（v.1.2015）
 - Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma（v.2.2015）
 - Hodgkin Lymphoma（v.2.2014）
- European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines（以下、「ESMO ガイドライン」）
 - Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma（2014 年）
 - Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma（2014 年）
 - Hodgkin's Lymphoma（2014 年）
 - Waldenström's Macroglobulinemia（2013 年）
 - Gastric marginal zone lymphoma of MALT type（2013 年）
 - Diffuse Large B-Cell Lymphoma（2012 年）
- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編（金原出版株式会社、2013 年）（以下、「国内ガイドライン」）

*：NCCN ガイドラインにおいては、「Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.」、ESMO ガイドラインにおいては、「Grade of recommendation A: Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended」又は国内ガイドラインにおいては、「推奨カテゴリー1：高レベルのエビデンス（例：ランダム化比較試験）に基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。」と定義

代表的な国内外の診療ガイドラインにおいて強く推奨されている本薬の併用レジメン

対象疾患	推奨レジメン	本薬の用法・用量	教科書での記載の有無				引用文献
			新臨床腫瘍学	Cancer: Principles & Practice of Oncology	Clinical Hematology	Hematology	
DLBCL	R-CHOP	750mg/m ² Q3W	○	○	○	○	N Engl J Med 2002; 346: 235-42 J Clin Oncol 2005; 23: 4117-26 Blood 2010; 116: 2040-5 Lancet Oncol 2006; 7: 379-91
	R-ACVBP	1,200mg/m ² Q2W	—	—	○	—	Lancet 2011; 378: 1858-67
FL	R-CHOP	750mg/m ² Q3W	○	○	○	○	J Clin Oncol 2004; 22: 4711-6 Blood 2005; 106: 3725-32
	R-CHOP+R maintenance		—	○	—	○	Lancet 2011; 377: 42-51 J Clin Oncol 2010; 28: 2853-8
	R-CVP		○	○	○	○	J Clin Oncol 2008; 26: 4579-86 J Clin Oncol 2013; 31: 1506-13
	R-CVP+R maintenance		—	○	—	—	Lancet 2011; 377: 42-51
MCL	R-CHOP	750mg/m ² Q3W	○	○	○	○	J Clin Oncol 2002; 20: 1288-94 J Clin Oncol 2005; 23: 1984-92
	R-CHOP+R maintenance		—	○	○	—	N Engl J Med 2012; 367: 520-31

DLBCL：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、FL：濾胞性リンパ腫、MCL：マントル細胞リンパ腫、新臨床腫瘍学：新臨床腫瘍学改訂第3版 日本臨床腫瘍学会編（南光堂、2012年）、Cancer: Principles & Practice of Oncology：DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA）、Clinical Hematology：Wintrobe's Clinical Hematology, 13th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA）、Hematology：Williams Hematology 8th edition（McGraw-Hill Companies, Inc, 2010, USA）、Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、○：記載有り、—：記載なし

2) 公表論文

申請者は、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) (2015年2月4日時点) を用いて、"cyclophosphamide" and "lymphoma" and "japan" and "randomized controlled trial" の検索条件で24報の公表論文を抽出し、重複した報告、症例報告及びレトロスペクティブな調査報告を除外した結果、日本人悪性リンパ腫患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用レジメンの有効性及び安全性を検討した公表論文10報が抽出された。

エビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に対する公表論文

公表論文	対象患者	登録例数	レジメン	本薬の用法・用量
J Clin Oncol 2011; 29: 3990-8	未治療進行期の低悪性度のB細胞リンパ腫	300	①R-CHOP	①750mg/m ² Q3W
		①149	②Biweekly R-CHOP	②750mg/m ² Q2W
		②151		
Ann Oncol 2011; 22: 1382-91	未治療進行期中～高悪性度のNHL	323	①R-CHOP	①750mg/m ² Q3W
		①161	②Biweekly R-CHOP	②750mg/m ² Q2W
		②162		
Cancer Sci 2006; 97: 305-12 Cancer Sci 2010; 101: 2579-85	未治療進行期の低悪性度のB細胞リンパ腫	69	①R-CHOP (同時投与)	①②750mg/m ² Q3W
		①34	②R-CHOP (逐次投与)	
		②35		
J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64	未治療の高悪性度のATL	118	①mLSG15	①350mg/m ² Q4W
		①57	②Biweekly CHOP	②750mg/m ² Q2W
		②61		

公表論文	対象患者	登録例数	レジメン	本薬の用法・用量
Int J Hematol 2005; 81: 246-54	65歳以上の未治療のNHL	486 ①171 ②151 ③164	①THP-COP ②CHOP ③THP-COPE	①②③500mg/m ² Q4W
Int J Hematol 2004; 80: 341-50	未治療進行期中～高悪性度のNHL	447 ①230 ②217	①LSG9 ②mLSG4	①350mg/m ² を第1、8、15及び22日目並びに600mg/m ² を第50日目に投与 Q10W ②350mg/m ² を第1、8、15及び22日目並びに600mg/m ² を第78日目に投与 Q14W
J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130: 107-13	未治療進行期中悪性度のNHL	80* ①40 ②40	①Biweekly CHOP ②Biweekly THP-COP	①②750mg/m ² Q2W
Ann Oncol 2002; 13: 1347-55	未治療進行期中～高悪性度NHL	70 ①35 ②35	①Biweekly CHOP ②Dose-escalated CHOP	①750mg/m ² Q2W ②1,500mg/m ² Q3W
J Clin Oncol 1988; 6: 128-41	未治療進行期のNHL	163* ①81 ②82	①VEPA ②VEPA-M	①②350mg/m ² Q1W

NHL：非ホジキンリンパ腫、ATL：成人T細胞性白血病リンパ腫、Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、Q4W：4週間間隔投与、Q10W：10週間間隔投与、Q14W：14週間間隔投与、Q1W：1週間間隔投与、*：有効性及び安全性の解析対象集団の症例数

上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- J Clin Oncol 2011; 29: 3990-8：R-CHOP群で13例及びBiweekly R-CHOP群で14例の死亡が認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例（R-CHOP群及びBiweekly R-CHOP群各10例）を除く患者の死因は、R-CHOP群では急性骨髄性白血病、くも膜下出血及び尋常性天疱瘡に対する副腎皮質ステロイド投与中の肺炎各1例、Biweekly R-CHOP群では結腸癌、急性リンパ芽球性白血病、脳出血及び自殺各1例であった。
- Ann Oncol 2011; 22: 1382-91：Biweekly CHOP群において、死亡が2例に認められ、死因は突然死及びニューモシスティス肺炎による呼吸不全各1例であった。
- Cancer Sci 2006; 97: 305-12、Cancer Sci 2010; 101: 2579-85：試験期間中又は試験終了後6カ月以内の死亡は認められなかった。長期経過観察にて、R-CHOP（同時投与）群の1例、R-CHOP（逐次投与）群の2例で病勢進行による死亡が認められた。
- J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64：mLSG15群において、死亡が3例に認められ、死因は敗血症2例、好中球減少症に関連した間質性肺臓炎1例であった。
- Int J Hematol. 2004; 80: 341-50：LSG9群の7例及びmLSG4群の4例に治療関連死亡が認められた。
- Ann Oncol 2002; 13: 1347-55：Dose-escalated CHOP群において、死亡が1例に認められ、死因は致死的な不整脈であった。
- J Clin Oncol 1988; 6: 128-41：VEPA群及びVEPA-M群において、治験薬投与との関連が否定できない死亡が3例に認められ、死因は敗血症2例及び肺炎1例であった。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (26866138-LYM3002 試験<2008年5月～実施中 [データカットオフ：2013年12月2日]>)

HDT/SCTの適応とならない病期Ⅱ～Ⅳ期の未治療のMCL患者（目標症例数：486例）を対象に、VcR-CAPレジメンの有効性及び安全性をリツキシマブ、本薬、ドキソルビシン、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンの併用投与（以下、「R-CHOPレジメン」）と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む28カ国128施設で実施された。

用法・用量は、VcR-CAPレジメンでは、21日間を1サイクルとして、ボルテゾミブ1回1.3mg/m²を第1、4、8及び11日目に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²、本薬750mg/m²及びドキソルビシン50mg/m²を第1日目に静脈内投与並びにプレドニゾン100mg/m²を第1～5日目に経口投与することとされた。一方、R-CHOPレジメンでは、21日間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m²、本薬750mg/m²、ドキソルビシン50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（最大2mg）を第1日目に静脈内投与並びにプレドニゾン100mg/m²を第1～5日目に経口投与することとされた。また、VcR-CAPレジメン及びR-CHOPレジメンの投与期間は、疾患進行又は中止基準に合致するまで最大6サイクル（6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は最大8サイクル）投与することとされた。

本試験に登録された487例（VcR-CAP群243例、R-CHOP群244例）全例がintent-to-treat（以下、「ITT」）集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、いずれかの治験薬を1回以上投与された482例（VcR-CAP群240例、R-CHOP群242例）が安全性の解析対象とされた。

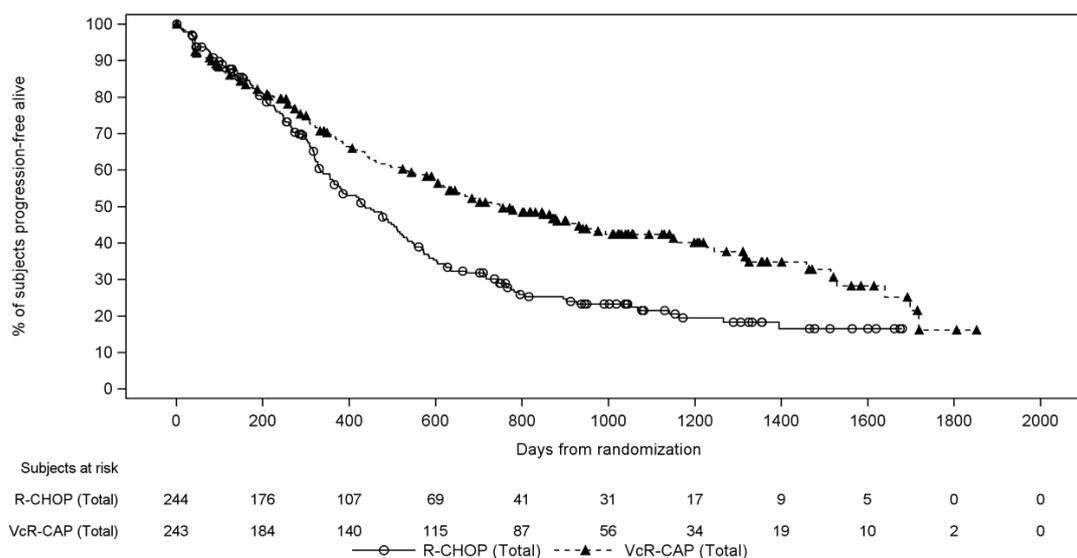
本試験の主要評価項目は、独立判定委員会（以下、「IRC」）判定に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」）と設定された。また、本試験では、173件（目標イベント数は295件）のPFSイベントが発生した時点で有効性の評価を目的とした中間解析が実施され、独立データモニタリング委員会から試験の継続が勧告された。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、IRC判定に基づくPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

PFSの解析結果（ITT集団、IRC判定、2013年12月2日データカットオフ）

	VcR-CAP 群	R-CHOP 群
例数	243	244
死亡又は増悪数 (%)	133 (54.7)	165 (67.6)
中央値 [95%信頼区間] (日)	751 [604, 969]	437 [365, 513]
ハザード比 [95%信頼区間] *1	0.63 [0.50, 0.79]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1：層別因子（国際予後指標（以下、「IPI」）及び病期）により調整したCox回帰、*2：IPI及び病期を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準両側0.048



PFSのKaplan-Meier曲線（ITT集団、IRC判定、2013年12月2日データカットオフ）

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡は、VcR-CAP群11例、

R-CHOP群14例に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例（VcR-CAP群2例、R-CHOP群1例）を除く患者の死因は、VcR-CAP群では、肺炎及び肺塞栓症各2例、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症/肺炎/敗血症/心不全、死亡（死因不明）、誤嚥性肺炎及び左室機能不全/誤嚥各1例、R-CHOP群では、心筋虚血、腫瘍崩壊症候群/急性左室不全、肺炎/心肺停止、急性呼吸不全/気管支肺炎、敗血症、胸水/心肺停止、心臓死、心肺不全/呼吸困難/頻脈、急性心不全、死亡（死因不明）、心房細動/左室不全、呼吸困難/胸痛及び低血圧/下痢/腎不全/呼吸窮迫/痙攣/心停止各1例であった。このうち、VcR-CAP群の肺炎2例、肺塞栓症、発熱性好中球減少症/肺炎/敗血症/心不全及び左室機能不全/誤嚥各1例、R-CHOP群の腫瘍崩壊症候群、肺炎、急性呼吸不全/気管支肺炎、敗血症、急性心不全、心房細動/左室不全及び低血圧/下痢/腎不全/呼吸窮迫/痙攣各1例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 悪性リンパ腫の治療における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の公知性について

申請者は、悪性リンパ腫の治療における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の公知性について、以下のように説明している。

MCLに対するR-CHOPレジメン、濾胞性リンパ腫（以下、「FL」）に対するR-CHOPレジメン及びR-CVPレジメン並びにびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（以下、「DLBCL」）に対するR-CHOPレジメン及びR-ACVBPレジメンは、国内外の診療ガイドライン及び教科書において推奨され、悪性リンパ腫に対する標準的な治療の一つとして確立されている。また、本薬は、海外において悪性リンパ腫に関する効能・効果を有しており、R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン及びR-ACVBPレジメンにおける本薬の用法・用量は、いずれも海外において承認された用法・用量の範囲内である。

以上より、悪性リンパ腫に対するR-CHOPレジメン、R-CVPレジメン及びR-ACVBPレジメンの有用性は示されており、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有用性は医学薬学上公知であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

MCLに対するR-CHOPレジメン、FLに対するR-CHOPレジメン及びR-CVPレジメン並びにDLBCLに対するR-CHOPレジメンについて、申請者の説明に加え、日本人患者に対する使用実績も蓄積されていること（「<提出された資料の概略> (1) 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査」の項参照）から、悪性リンパ腫に対するR-CHOPレジメン及びR-CVPレジメンの有用性は示されており、悪性リンパ腫に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有用性については、医学薬学上公知であると判断した。一方、DLBCLに対するR-ACVBPレジメンについては、日本人患者における使用実績が確認できず、医学薬学上公知とまでは言えないと判断した。

(2) 安全性について

申請者は、悪性リンパ腫患者に対して申請用法・用量で本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与する際に、新たに注意すべき安全性の懸念等について、以下のように説明している。

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン及びR-ACVBPレジメンに関する国内外の診療ガイドラインの引用文献において認められた主な有害事象は、血液毒性、感染症、脱毛症、消化器毒性、心毒性及びリツキシマブの注入に伴う反応であった。

また、エビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に関する公表論文において認められた有害事象は、血液毒性、感染症及び消化器毒性であった。

さらに、未治療のMCL患者を対象としたLYM3002試験のVcR-CAP群で認められた主な有害事象は、血液毒性、消化器毒性、全身障害、神経毒性及び呼吸器毒性であり、VcR-CAP群の日本人患者で認められた主な有害事象は、血液毒性、消化器毒性、全身障害、神経毒性及

び代謝・栄養障害であった。

以上より、悪性リンパ腫患者に対して申請用法・用量で本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有害事象は、いずれも本薬又は併用投与される他の抗悪性腫瘍剤で既知の有害事象の範囲内であり、悪性リンパ腫患者に対して申請用法・用量で本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与する際に、新たに注意すべき安全性の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の説明を了承した。また、本邦において、申請用法・用量で本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した相当の使用実績がある状況を踏まえると、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、悪性リンパ腫患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能であると判断した。

なお、R-ACVBP レジメンについては医学薬学上公知とまでは言えないと判断したこと（「(1) 悪性リンパ腫の治療における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の公知性について」の項参照）から、R-ACVBP レジメンに関する安全性情報を除いて本薬の安全性を確認したが、結論に影響はなかった。

(3) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認効能・効果である「悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）」から「（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）」を削除し、「悪性リンパ腫」と設定されていた。

機構は、「(1) 悪性リンパ腫の治療における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の公知性について」及び「(2) 安全性について」、並びに以下に示す本項での検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「悪性リンパ腫」と設定することが適切と判断した。

申請効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果を「悪性リンパ腫」と設定した理由について、以下のように説明している。

本薬の効能・効果は、1962年3月の承認時に白血病等とされたが（「1. (1) 申請品目の概要」の項参照）、1982年の再評価に伴い「悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）」に変更された。再評価当時において、悪性リンパ腫はホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫及び巨大濾胞性リンパ芽腫に分類されており（臨床科学 1968; 4: 625-36）、現在のFLに該当する巨大濾胞性リンパ芽腫は、本薬の既承認効能・効果に含まれていない。

しかしながら、FLに対しては、代表的な国内外の診療ガイドライン及び教科書において、R-CHOPレジメン及びR-CVPレジメンが標準的な治療として確立していること（「<提出された資料の概略> (1) 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査」の項参照）から、既承認の「悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）」に加えて、FLに対しても本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性が期待できると判断した。

以上より、本薬の申請効能・効果を「悪性リンパ腫」と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

(4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は、以下のように設定されていた。

<用法・用量>

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750mg/m²（体表面積）を静脈内投与する。原則として投与間隔を2週間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は1,200mg/m²（体表面積）とする。
(下線部追加)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

悪性リンパ腫に用いる場合、本薬の投与量、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。
(下線部追加)

機構は、「(1) 悪性リンパ腫の治療における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の公知性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに以下に示す本項での検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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750mg/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。
(下線部追加)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

悪性リンパ腫に用いる場合、本薬の投与量、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。
(下線部追加)

申請用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

悪性リンパ腫に対する本薬の用法・用量について、①国内外の診療ガイドラインの引用文献、②エビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に関する公表論文、及び③LYM3002試験で使用された本薬の用法・用量にはばらつきがあるものの、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薬の1回投与量は750mg/m²とされていること、及び本薬の投与間隔は2～3週間であったことから、申請用法・用量は、「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750mg/m²（体表面積）を静脈内投与する。原則として投与間隔を2週間以上とする」と設定した。また、公表論文において、本薬の投与により有害事象等が発現した場合には本薬の用法・用量の調節を行う旨が記載されていること、並びに国内外の診療ガイドラインにおいて推奨されている本薬を含む併用レジメンのうち、本薬の用量が最も高いR-ACVBPレジメンにおける本薬の1日最大投与量は1,200mg/m²（体表面積）であったこと（「<提出された資料の概略> (1) 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査」の項参照）から、「なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は1,200mg/m²（体表面積）とする。」と設定した。

なお、公表論文において、本薬の投与により血液毒性等の有害事象が発現した場合には本薬の減量又は投与を中止することが記載されていることを考慮し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「悪性リンパ腫に用いる場合、本薬の投与量、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。」と注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、投与間隔については、①エビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に対する公表論文において、2週間よりも短い間隔で本薬を投与するレジメンが報告されていること、②造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって適宜調節されること等を考慮すると、用法・用量として明確に設定することは困難であることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、悪性リンパ腫に用いる場合には、本薬の投与量、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必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。また、R-ACVBP レジメンは、医学薬学上公知とまでは言えないと判断したこと（「(1) 悪性リンパ腫の治療における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の公知性について」の項参照）から、上記の1日最大投与量については用法・用量として明確に設定することは適切ではないと判断した。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後の検討事項について、以下のように考える。

悪性リンパ腫に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が、標準的な治療法の一つとして医療現場で実施されている状況であること、及び当該併用投与において認められる有害事象は、既承認の用法・用量の安全性プロファイルと明らかな差異はないと考えること（「(2) 安全性について」の項参照）から、現時点では、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低いと考える。したがって、今般の承認取得後には、副作用情報の収集、文献調査等の通常的安全性監視活動を実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討することで差し支えないと判断した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本承認申請においては適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

IV. 総合評価

提出された資料（公表論文等）から、悪性リンパ腫に対する本薬の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 18 日

I. 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水和物
[申請者名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 2 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 悪性リンパ腫の治療における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の公知性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. <審査の概略> (1) 悪性リンパ腫の治療における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の公知性について」の項における検討の結果、悪性リンパ腫患者に対して、既承認用法・用量を超える申請用法・用量でシクロホスファミド水和物（以下、「本薬」）と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性は広く認知されており、医学薬学上公知であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、悪性リンパ腫患者に対して申請用法・用量で本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際に発現した有害事象は、いずれも本薬又は併用投与される他の抗悪性腫瘍剤で既知の有害事象の範囲内であり、悪性リンパ腫患者に対して申請用法・用量で本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与する際に、新たに注意すべき安全性の懸念は認められていないと判断した。また、本邦において、申請用法・用量で本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した相当の使用実績がある状況を踏まえると、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、悪性リンパ腫患者に対して、申請用法・用量で本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の忍容は可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. <審査の概略> (3) 効能・効果について」における検討の結果、悪性リンパ腫のうち、既承認の効能・効果である「悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）」に含まれない濾胞性リンパ腫患者に対しても、申請用法・用量で本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有用性は医学薬学上公知であることから、本薬の効能・効果を申請どおり「悪性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のとおり効能・効果を設定するよう申請者に指示し、申請者はこ

れに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 2. <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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750mg/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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

悪性リンパ腫に用いる場合、本薬の投与量、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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 2. <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低く、今般の承認取得後には、副作用情報の収集、文献調査等の通常的安全性監視活動を引き続き実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討する事で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (取消線部削除、下線部追加)

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、膀胱癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

2. 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)

3. 褐色細胞腫
4. 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）
5. 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、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

[用法・用量]（下線部追加）

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
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、回復を待って再び継続投与する。
間欠的には、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750mg/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。
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
 - (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600mg/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600mg/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500mg/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. 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750mg/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。

4. 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
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：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。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。

5. 治療抵抗性のリウマチ性疾患

成人：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500～1000mg/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。

小児：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/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。

[警告]（変更なし）

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。]
2. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
3. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、下記の点に注意すること。
 - (1) 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。
 - (2) 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) 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - 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。
 - (3) 「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に投与すること。
4. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

[禁忌]（変更なし）

1. ペントスタチンを投与中の患者
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
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。]

[効能・効果に関連する使用上の注意] (変更なし)

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剤を適応すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤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。
 - (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。
2. 褐色細胞腫患者において、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。
3. 悪性リンパ腫に用いる場合、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。
4. 注射液の調製法
シクロホスファミド (無水物換算) 100mg あたり 5mL 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。