

## 審査報告書

平成 31 年 2 月 5 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 100 mg、同 500 mg
- [一 般 名] シクロホスファミド水和物
- [申 請 者] 塩野義製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 30 年 8 月 31 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 100 mg 又は 500 mg）を含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（10 の 3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの）
- [特 記 事 項] 「再生医療等製品の前処置薬に係る承認事項一部変更承認申請の取扱いについて」（平成 30 年 8 月 27 日付け事務連絡）に基づく承認申請  
迅速審査（平成 30 年 10 月 16 日付け薬生薬審発 1016 第 2 号、平成 30 年 10 月 16 日付け薬生薬審発 1016 第 3 号）
- [審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

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、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. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

### 56. 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、多発血管炎性グエーゲ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、~~Churg-Strauss~~症候群、高安動脈炎、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

（下線部追加、取消線部削除）

## [用法及び用量]

### 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 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 3,000～8,000 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 200～1,000 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 1,000～2,000 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/m<sup>2</sup>（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) ドキソルピ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/m<sup>2</sup>（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) エピルピ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/m<sup>2</sup>（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) エピルピシン塩酸塩、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/m<sup>2</sup>（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750 mg/m<sup>2</sup>（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。

### 5. 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。

#### 56. 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500～1000 mg/m<sup>2</sup>（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500 mg/m<sup>2</sup>（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。

（下線部追加、取消線部削除）

## 審査報告

平成 31 年 2 月 4 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] 注射用エンドキサン 100 mg、同 500 mg
- [一般名] シクロホスファミド水和物
- [申請者] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 8 月 31 日
- [剤形・含量] 1 パリアル中にシクロホスファミド水和物 106.9 mg 又は 534.5 mg（無水物として 100 mg 又は 500 mg）を含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果]
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、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
  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. 再生医療等製品の処置
  56. 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、多発血管炎性グエーゲ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、高安動脈炎、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

(下線部追加、取消線部削除)

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3,000～8,000 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200～1,000 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1,000～2,000 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/m<sup>2</sup>（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600 mg/m<sup>2</sup>（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600 mg/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>（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750 mg/m<sup>2</sup>（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。

### 5. 再生医療等製品の処置

承認された再生医療等製品の用法及び用量に基づき使用する。

### 56. 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500～1000 mg/m<sup>2</sup>（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500 mg/m<sup>2</sup>（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。

（下線部追加、取消線部削除）

## 1. 総合評価

今般、再生医療等製品であるキムリア点滴静注の前処置として、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、エトポシド、シタラビン及びベンダムスチン塩酸塩を用いたリンパ球除去化学療法を実施することが推奨されると判断された（「平成31年2月4日付け審査報告書 キムリア点滴静注」参照）。

添付文書による注意喚起が製造販売後に適切に実施され、また、シクロホスファミド水和物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、がん化学療法に十分な知識・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、承認申請された効能・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。なお、シクロホスファミド水和物の用法・用量の詳細については、再生医療等製品であるキムリア点滴静注の用法及び用量又は使用方法に設定する。

なお、本製造販売事項一部変更承認申請は、「再生医療等製品の処置薬に係る承認事項一部変更承認申請の取扱いについて」（平成30年8月27日付け事務連絡）に基づくものである。

[効能・効果]（下線部追加、取消線部削除）

### 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、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. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

### 56. 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、多発血管炎性ヴェゲナ肉芽腫症<sup>1)</sup>、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 Churg-Strauss 症候群<sup>1)</sup>、高安動脈炎 大動脈炎症候群<sup>1)</sup>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

<sup>1)</sup> 「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」（平成30年4月24日付け薬生薬審発0424第1号/薬生安発0424第1号）に基づき、本製造販売承認事項一部変更承認申請において、「ヴェゲナ肉芽腫症」、「Churg-Strauss 症候群」及び「大動脈炎症候群」はそれぞれ「多発血管炎性肉芽腫症」、「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」及び「高安動脈炎」に変更された。

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

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3,000～8,000 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200～1,000 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1,000～2,000 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/m<sup>2</sup>（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600 mg/m<sup>2</sup>（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600 mg/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>（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750 mg/m<sup>2</sup>（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 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。

#### 5. 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。

#### 5.6. 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 500～1000 mg/m<sup>2</sup>（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 500 mg/m<sup>2</sup>（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いき、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] (変更なし)

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 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。
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  $\alpha$  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）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。

以上