(5) **ショック、アナフィラキシー**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、瘙痒感、発疹、顔面潮紅、発汗、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(6) 肝動脈内投与において、**肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等)**があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。なお、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**2) その他の副作用**

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 腎　臓 | | 蛋白尿 | 血尿、浮腫、高血圧 |
| 肝　臓 | | | 肝障害 |
| 消化器 | 食欲不振、悪心・嘔吐 | 口内炎 | 下痢、便秘、腹部不快感 |
| 過敏症 | | 発疹 | |
| ※ 泌尿器(膀注時) | 膀胱炎、血尿 | | 尿意切迫、排尿困難、頻尿、膀胱刺激症状、膀胱の萎縮 |
| その他 | 倦怠感 | 脱毛 | 発熱 |

**5. 高齢者への投与**

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄機能抑制があらわれやすく遷延化するおそれがあり、また腎障害があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(マウス)で発育抑制、口蓋裂、矮小尾、小顎症、欠趾症等の催奇形作用が認められている。]
2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

**7. 小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[「重要な基本的注意」の項4)5)参照]

**8. 適用上の注意**

**1) 投与時**

(1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
(2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結、壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。
(3) 動脈内投与により、動脈支配領域に疼痛、発赤、紅斑、水疱、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚・筋壊死にまで至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(4) 肝動脈内投与において、標的とする部位以外の動脈への流入により胃・十二指腸潰瘍、出血、穿孔等を起こすことがあるので、造影等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**2) 調製方法**

pHの低い溶解液を使用する場合には力価の低下を来すおそれがあるので、溶解後速やかに使用することが望ましい。また、pHの低い注射剤との配合は避けることが望ましい。

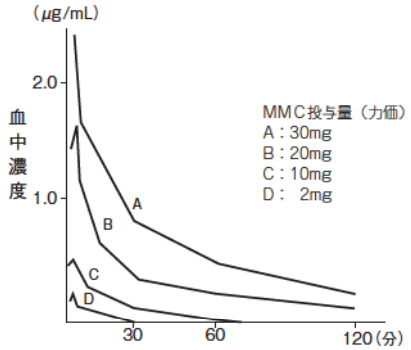
**9. その他の注意**

マウスに皮下投与した実験及びラットに腹腔内、静脈内投与した実験で各種の腫瘍が発生したとの報告がある。

## 【薬　物　動　態】

**1. 血中濃度[1)]**

癌患者にマイトマイシンC(MMC)2～30mg/bodyをone shot静注して得られた血中濃度は下図のとおりである。




**薬物動態パラメータ[1)]**

| パラメータ / 投与量 | 半減期(min) $T_{1/2\alpha}$ | 半減期(min) $T_{1/2\beta}$ | $AUC_{0\sim\infty}$ (μg/mL·min) |
|---|---|---|---|
| 10mg/body | 1.3 | 32.9 | 10.0 |
| 20mg/body | 4.7 | 41.2 | 42.8 |
| 30mg/body | 5.2 | 50.2 | 98.9 |

(参考:米国での試験成績)[2)]

| 投与量 (mg/m²) | n | CL (mL/min/m²) | $V_1$ (L/m²) | $V_2$ (L/m²) |
|---|---|---|---|---|
| 6～8 | 9 | 314.7 | 9.0 | 23.0 |
| 10 | 9 | 320.8 | 9.6 | 32.2 |
| 15～20 | 12 | 355.6 | 10.1 | 23.6 |

**2. 分布**

● **体組織への分布**(参考:マウスでのデータ)[1)]
担癌マウスにMMC 8mg/kgを静脈内投与5分後の主要組織内濃度を測定したところ、肺＞皮膚＞腎臓＞筋肉＞心臓＞小腸＞脾臓＞腫瘍＞胃＞肝臓の順での分布が認められた。

● **蛋白結合率**(平衡透析法)

| 添加濃度 (μg/mL) | 0.1 | 1.0 | 10.0 |
|---|---|---|---|
| 血漿蛋白結合率 (%) | 12.8 | 9.4 | 8.4 |

**3. 代謝**(参考:米国での*in vitro*データ)[3)]
主として肝臓で代謝され、還元型(OH体)を経て活性化、若しくは不活性化されると推定されている。

**4. 排泄[4)]**
癌患者にMMC10～30mg/bodyをone shot静注後4時間までに尿中へ排泄された未変化体は4.3～8.8%であった。

## 【臨　床　成　績】[5)～7)]

国内49施設で行われた臨床成績の概要は次のとおりである。
効果判定可能症例は2,680例で、有効率は39.1%(1,049/2,680)であった(Karnofskyの効果判定基準で1-A以上、癌治療学会効果判定基準で軽快、及びそれに準ずる症例を有効と算定した)。
(医薬品再評価資料,1982年)
本剤単独使用例の有効率は39.4%(488/1,239)で、癌種別には下表のとおりである。

| 疾患名 | 有効率(有効例／症例) |
|---|---|
| 胃　癌 | 29.7%(131/441) |
| 結腸・直腸癌 | 34.4%( 11/ 32) |
| 肺　癌 | 36.7%( 87/237) |
| 肝　癌 | 29.4%( 5/ 17) |
| 子宮癌 | 67.2%( 90/134) |
| 乳　癌 | 50.0%( 18/ 36) |
| 頭頸部腫瘍 | 40.0%( 8/ 20) |
| 膀胱腫瘍 | 76.9%( 40/ 52) |
| 慢性白血病 | 95.0%( 19/ 20) |

また、他治療との併用例の有効率は38.9%(561/1,441)であった。
なお、注入経路別の有効率は静脈内投与例35.8%(867/2,419)、動脈内投与例66.5%(129/194)、膀胱内注入等の局所注入例79.1%(53/67)であった。

## 【薬　効　薬　理】

**1. 抗腫瘍性[8)9)]**

マウス、ラット移植癌にMMC1～2mg/kgを腹腔内投与して検討した実験で、MMCは広い抗癌スペクトラムを示し、Ehrlich carcinoma、Sarcoma 180、Leukemia P388、吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を発揮した。

**2. 作用機序[10)11)]**

腫瘍細胞のDNAと結合し、二重鎖DNAへの架橋形成を介してDNAの複製を阻害し抗腫瘍効果を示すと考えられている。なお、DNA合成前期($G_1$)後半からDNA合成期(S)前半の細胞は本剤に高い感受性を示すことが確認されている。

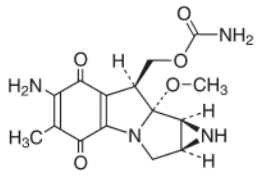
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：マイトマイシンC　Mitomycin C

化学名：(1a*S*, 8*S*, 8a*R*, 8b*S*)-6-Amino-4,7-dioxo-8a-methoxy-5-methyl-1,1a, 2, 8, 8a, 8b-hexahydroazirino [2′,3′:3,4] pyrrolo [1,2-*a*] indol-8-ylmethyl carbamate

分子式：$C_{15}H_{18}N_4O_5$=334.33

化学構造式：



性　状：青紫色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性：*N*, *N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

安定性：結晶の状態では常温で安定である。
水溶液の状態ではpHによる影響を受けやすく、pH8.0では安定であるが、pH7.0以下ではpH値が低くなるにつれて、その安定性が低下する。

分配係数：$\log P'_{OCT} = -0.53$
（測定法：フラスコシェイキング法
*n*-オクタノール/pH7.4緩衝溶液）

## 【包　　装】

マイトマイシン注用2mg：10瓶

## 【主要文献及び文献請求先】


| 〈主要文献〉 | 〈文献請求No.〉 |
|---|---|
| 1) 藤田　浩：癌と化学療法, **9**, 1362, (1982) | 002-768 |
| 2) Hazel G. A., et al：Cancer Treat. Rep., **67**, 805, (1983) | 003-563 |
| 3) Szybalski W., et al：Fed. Proc., **23**, 946, (1964) | 012-077 |
| 4) 藤田　浩, 他：癌の臨床（別冊－癌と化学療法）, 80, (1966) | 001-705 |
| 5) 武正勇造, 他：診断と治療, **57**, 1832, (1969) | 005-004 |
| 6) 坂部　孝, 他：日大医学会誌, **29**, 352, (1970) | 005-005 |
| 7) 古江　尚, 他：癌の臨床, **16**, 896, (1970) | 005-006 |
| 8) Sugiura K.：Cancer Res., **19**, 438, (1959) | 005-000 |
| 9) Kanamori H., et al.：J. Antibiotics, Ser. A., **10**, 120, (1957) | 005-001 |
| 10) Iyer V. N., et al.：Proc. N. A. S., **50**, 355, (1963) | 002-767 |
| 11) Ohara H., et al.：GANN, **63**, 317, (1972) | 003-940 |



※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

※※製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
IG

※※2021年 9月改訂（第19版）
※2017年 9月改訂
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること



AD003

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 874235 |

抗悪性腫瘍剤

劇薬、
処方箋医薬品*

日本薬局方　注射用ドキソルビシン塩酸塩

# アドリアシン®注用10
# アドリアシン®注用50

ADRIACIN® Injection

*注意－医師等の処方箋により使用すること

| | 10mg注 | 50mg注 |
|---|---|---|
| 承認番号 | 21800AMX10312 | 22200AMX00787 |
| 薬価収載 | 2006年 6月 | 2010年11月 |
| 販売開始 | 1975年 3月 | 2010年11月 |
| 効能追加 | 2014年12月 | |
| 警告設定 | 2004年 1月 | ― |

## 【警　　告】

1) 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。
2) 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) 心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれることがある。］
2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

## 【組　成・性　状】

### 1. 組成

アドリアシン注用10、アドリアシン注用50は、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

| 品名 | | アドリアシン注用10 | アドリアシン注用50 |
|---|---|---|---|
| 有効成分 | 日局ドキソルビシン塩酸塩 | 10mg（力価） | 50mg（力価） |
| 添加物 | 日局乳糖水和物 | 100mg | 500mg |
| | 日局パラオキシ安息香酸メチル | 1mg | 5mg |
| | pH調整剤 | | |

### 2. 製剤の性状

| 品名 | 外　観 | 規格pH域 | 浸透圧比 |
|---|---|---|---|
| アドリアシン注用10 | だいだい赤色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤） | 5.0～6.0 | 約1（注射用水1mLに溶解） |
| アドリアシン注用50 | | | 約1（注射用水5mLに溶解） |

安定性：水溶液はpHによって安定性が左右され、酸性側ではほぼ安定であるが、アルカリ側では不安定であり経時的に力価が低下する。

## 【効能・効果及び用法・用量】

### ◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法

#### 【効 能・効 果】

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解
悪性リンパ腫、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫

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）、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

#### 【用 法・用 量】

肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫の場合
1) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として10mg（0.2mg/kg）（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
2) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg（0.4mg/kg）（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2～3日間静脈内にワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
3) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20～30mg（0.4～0.6mg/kg）（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
4) 総投与量はドキソルビシン塩酸塩として500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

悪性リンパ腫の場合
5) 上記1)～3)に従う。
6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。
(1) ドキソルビシン塩酸塩として1日1回25～50mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。
(2) ドキソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg（力価）/m²（体表面積）、8日目は30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

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の場合
7) シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。
この方法を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。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
8) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシ

ン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

9）イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20～30mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3～4週毎繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。
本剤単剤では3）、4）に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

10）シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

11）ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキソルビシン塩酸塩として9mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3～4週毎繰り返す方法を1クールとする。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

12）他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

（1）1日20～40mg（力価）/m²（体表面積）を24時間持続点滴
1コース20～80mg（力価）/m²（体表面積）を24～96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m²（体表面積）とする。

（2）1日1回20～40mg（力価）/m²（体表面積）を静注または点滴静注
1コース20～80mg（力価）/m²（体表面積）を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m²（体表面積）とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

膀胱腫瘍の場合

13）1日量、ドキソルビシン塩酸塩として30～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解し、1日1回連日または週2～3回膀胱腔内に注入する。
また、年齢・症状に応じて適宜増減する。
（ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法）
ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩30～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2時間膀胱把持する。

◇M-VAC療法

【効 能・効 果】

尿路上皮癌

【用 法・用 量】

メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内に注射する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m²及びシスプラチン70mg/m²を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²以下とする。

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

1. 24時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
2. 悪性リンパ腫に対して本剤を投与する際には、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

## 【使用上の注意】

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

1）骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。］
2）肝障害又は腎障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］
3）感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。］
4）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
5）水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］

**2. 重要な基本的注意**

1）本剤はドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤の代替として使用しないこと。また、本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の用法・用量で投与しないこと。
2）**骨髄機能抑制、心筋障害等**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、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）**を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。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。なお、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
3）アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の**総投与量が500mg/m²**を超えると**重篤な心筋障害**を起こすことが多くなるので注意すること。また、胸部あるいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること。
4）本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがあるので注意すること。
5）**感染症、出血傾向**の発現又は悪化に十分注意すること。
6）24時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。
7）小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
8）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。

### 3. 相互作用
**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 |
|---|---|---|
| **投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射<br>潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤<br>アントラサイクリン系薬剤等** | 心筋障害が増強されるおそれがある。 | 心筋に対する蓄積毒性が増強される。 |
| **他の抗悪性腫瘍剤<br>放射線照射** | 骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。 | 副作用が相互に増強される。 |
| **パクリタキセル** | 本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。 | 本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。 |

### 4. 副作用
**〈全身投与例〉**

承認時及び副作用頻度調査において、1,196例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,103例（発現率 92.2%）で、3,516件であった。

主な副作用は脱毛737件（61.6%）、白血球減少519件（43.4%）、悪心・嘔吐513件（42.9%）、食欲不振475件（39.7%）、口内炎266件（22.2%）、血小板減少187件（15.6%）、貧血・赤血球減少175件（14.6%）、心電図異常145件（12.1%）であった。

**〈膀胱腔内注入例〉**

承認時及び副作用頻度調査において、919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は327例（発現率 35.6%）で、796件であった。

主な副作用は膀胱刺激症状312件（33.9%）、発熱11件（1.2%）、食欲不振10件（1.1%）、白血球減少9件（1.0%）、萎縮膀胱、残尿感、脱毛各8件(0.9%）であった。

**1）重大な副作用**

（1）**心筋障害**、更に**心不全**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。また、総投与量が**500mg/m²**を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。

（2）**汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血**があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（3）**ショック**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（4）**間質性肺炎**があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

（5）膀胱腔内注入療法によって**萎縮膀胱**(0.9%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**2）その他の副作用**

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| **心　臓** | **心電図異常、頻脈** | **不整脈、胸痛** | |
| 肝　臓 | | 肝障害 | |
| 腎　臓 | | 蛋白尿 | |
| 消化器 | 食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢 | | |
| 皮　膚 | 脱毛 | 色素沈着 | |
| 精神神経系 | | 倦怠感、頭痛 | |
| 泌尿器（膀注時） | 頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿 | 残尿感 | |
| 呼吸器 | | | 気胸・血胸（肺転移症例） |
| 過敏症 | | 発疹 | |
| その他 | 発熱 | 鼻出血 | |

### 5. 高齢者への投与
高齢者では特に心毒性、骨髄機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験（ラット）で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。]

2）授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

### 7. 小児等への投与
小児では、本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告があるため、治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。

なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[「警告」、「重要な基本的注意」の項7）8）参照]

### 8. 適用上の注意
**1）投与経路**

（1）皮下、筋肉内投与はしないこと。

（2）腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。

**2）投与時**

（1）静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

（2）静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

**3）調製時**

（1）本剤は溶解時のpHにより安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ（注射筒）を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。

（2）本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキソルビシン塩酸塩として10mg（力価）当たり 1mL以上で速やかに行うこと。[微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある。]

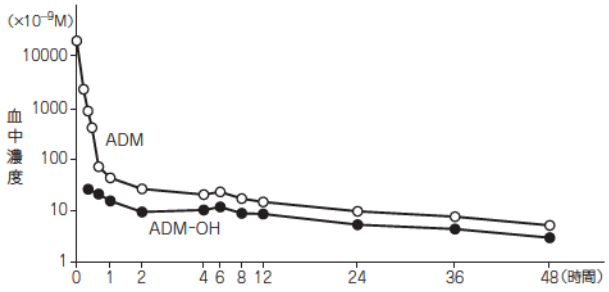
（3）溶解後速やかに使用すること。

### 9. その他の注意
1）ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。

2）本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

## 【薬　物　動　態】
### 1. 血中濃度（参考：欧州での試験成績）[1)]
癌患者8名にアドリアマイシン（ADM）50mg/m²を急速静脈内投与した場合の未変化体（ADM）と活性代謝物アドリアマイシノール（ADM-OH）の血中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。

（ただし、血中濃度推移は代表的患者の成績である。）




**薬物動態パラメータ**

| 半減期(hr) | | | CL | Vd | $AUC_{0\sim\infty}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| $T_{1/2\alpha}$ | $T_{1/2\beta}$ | $T_{1/2\gamma}$ | (L/hr) | (L/kg) | (nmol·min/mL) |
| 0.041 ±0.02 | 0.79 ±1.13 | 25.8 ±11.4 | 60.4 ±23.4 | 24.0 ±12.0 | 1.79 ±1.17 |

mean±S.D.

**2. 分布**

**●体組織への分布**(参考:ラットでのデータ)[2]
ラットに$^3$H-アドリアマイシン(2.3μCi/mg)を静脈内投与し経時的に臓器内濃度を測定した。
臓器内濃度は脾臓>肺>腎臓>肝臓>心臓の順に高く、脳への分布は極めて少なかったが、他の臓器へは強く吸着され、持続的であった。

**●蛋白結合率**

| 添加濃度(μg/mL) | 0.1 | 1 |
|---|---|---|
| 血漿蛋白結合率(%) | 83.0 | 83.9 |

**3. 代謝**(参考:米国での試験データ)[3~5]
アドリアマイシンは、細胞内に存在するNADPH依存性のaldo-keto reductase及びmicrosomal glycosidaseによりそれぞれadriamycinolとdeoxyadriamycin aglyconeを生じる。更にdeoxyadriamycinol aglycone、demethyldeoxyadriamycinol aglyconeに代謝され、硫酸、グルクロン酸抱合体を形成する。なお、adriamycinolは未変化体よりも弱い活性を有する。
また、代謝物は投与後速やかに血中に出現し、肝機能障害を有する患者では未変化体及び代謝物の血中濃度が肝機能障害のない患者に比して高く、かつ持続することが認められている。

**4. 排泄**(参考:イタリアでの試験成績)[6]
癌患者7名に$^3$H-アドリアマイシン 0.5mg/kgを静脈内投与し、尿中及び糞中の放射能を測定したところ、尿中排泄は最初の24時間で投与量の11.5%、次の24時間で3.5%が排泄され、7日間の総排泄率は22.7%であった。また、糞中への7日間の総排泄率は14~45%であった。

## 【臨 床 成 績】

全国29施設における単独使用例448例中190例(42.4%)に臨床効果が認められた。疾患別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率はKarnofsky判定基準の「0-C」以上、日本癌治療学会判定基準及び腫瘍縮小効果に自覚症状の改善を加味した施設毎の判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。[7~9]
(医薬品申請時資料,1973年)
膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入法においては、膀胱鏡所見に基づき腫瘍縮小効果の統一基準を設定し、50%以上の腫瘍縮小を有効例として算定した。[10,11] (効能・効果追加申請時資料,1978年)
また、骨肉腫においては肺転移に対する効果をKarnofsky判定基準の「1-A」以上を有効例として算定した。[12~14]
(効能・効果追加申請時資料,1981年)

| 対象疾患 | | 有効率(有効例/評価例) | 対象疾患 | 有効率(有効例/評価例) |
|---|---|---|---|---|
| 悪性リンパ腫 | リンパ肉腫 | 46.7% ( 7/15) | 結腸癌 | 22.2% ( 2/ 9) |
| | 細網肉腫 | 23.1% ( 6/26) | 肝臓癌 | 16.7% ( 1/ 6) |
| | ホジキン病 | 40.0% ( 2/ 5) | 膵臓癌 | 40.0% ( 2/ 5) |
| 肺 癌 | | 34.2% (25/73) | 乳 癌 | 50.0% (10/20) |
| 胃 癌 | | 29.7% (22/74) | 膀胱腫瘍 | 59.3% (102/172) |
| 胆のう・胆管癌 | | 60.0% ( 3/ 5) | 骨肉腫 | 25.9% ( 7/27) |
| 直腸癌 | | 9.1% ( 1/11) | | |

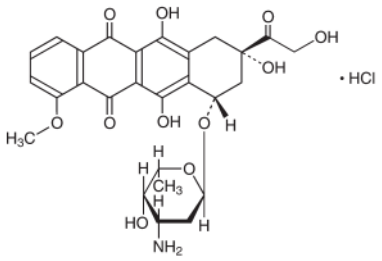
## 【薬 効 薬 理】

**1. 抗腫瘍性**[15,16]
移植癌に対して広い抗癌スペクトラムを有し、Ehrlich ascites carcinoma、Sarcoma180、Hepatoma MH-134、Lymphoma 6C$_3$HED・OG、L-1210、吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を示す。
また、本剤はマイトマイシンC、5-FU等の他剤に耐性となった吉田肉腫に対しても抗腫瘍効果を示した。

**2. 作用機序**[17,18]
腫瘍細胞のDNAとcomplexを形成することによって、DNA polymerase反応、RNA polymerase反応を阻害し、DNA、RNAの双方の生合成を抑制することによって抗腫瘍効果を示す。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ドキソルビシン塩酸塩 Doxorubicin Hydrochloride
慣用名:アドリアマイシン Adriamycin
化学名:(2*S*,4*S*)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride
分子式:$C_{27}H_{29}NO_{11}$・HCl=579.98
化学構造式:




性 状:赤だいだい色の結晶性の粉末である。
溶解性:水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。
分配係数:log$P'_{OCT}$=1.4
[測定法:フラスコシェイキング法
*n*-オクタノール/pH7.4緩衝溶液]

## 【包 装】

アドリアシン注用10:10瓶
アドリアシン注用50:1瓶

## 【主要文献及び資料請求先】

**〈主要文献〉**


1) K. Mross, et al.: J. Clin. Oncol., **6**, (3), 517, (1988)
2) 根岸嗣治, 他:基礎と臨床, **7**, (3), 425, (1973)
3) S.Takanashi, et al.: Drug Metab. Disp., **4**, (1), 79, (1976)
4) R. Benjamin, et al.: Cancer Research, **37**, 1416, (1977)
5) R. Benjamin, et al.: Cancer Chemotherapy Reports, **58**, (2), 271, (1974)
6) G. Di Fronzo, et al.: Biomedicine, **19**, 169, (1973)
7) 小川一誠, 他:癌の臨床, **18**, (11), 806, (1972)
8) 横山正和, 他:癌の臨床, **20**, (7), 536, (1974)
9) 伊勢 泰, 他:小児科診療, **37**, (5), 576, (1974)
10) 宇山 健, 他:西日本泌尿器科, **39**, (6), 916, (1977)
11) 窪田吉信, 他:癌と化学療法, **5**, (suppl. 1), 275, (1978)
12) 山脇憤也, 他:癌の臨床, **22**, (11), 848, (1976)
13) 阿部光俊, 他:整形外科, **27**, (2), 119, (1976)
14) 前山 巌, 他:癌と化学療法, **7**, (10), 1832, (1980)
15) 北浦皓三, 他:Jpn. J. Antibiotics, **XXV**, (2), 65, (1972)
16) 太田和雄, 他:医学のあゆみ, **91**, (4), 161, (1974)
17) A. Di Marco: Cancer Chemother. Rep., **6**, (2), 91, (1975)
18) 根岸嗣治, 他:薬学雑誌, **93**, (11), 1498, (1973)


※※〈資料請求先〉
※

サンド株式会社 カスタマーケアグループ
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1
フリーコール 0120-982-001
FAX:03-6257-3633


※※販 売
**サンド株式会社**
東京都港区虎ノ門1−23−1
URL:https://www.sandoz.jp/

※※製造販売
※
**サンドファーマ株式会社**
東京都港区虎ノ門1−23−1
URL:https://www.sandoz.jp/

U03200
エーザイ株式会社

＊2021年8月改訂（第1版、効能変更、用量変更、用法変更）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 874211 |

| 承認番号 | 21900AMX01512000 |
|---|---|
| 販売開始 | 1992年10月 |

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

アルキル化剤
# 日本薬局方　シクロホスファミド錠
劇薬、処方箋医薬品注)
# エンドキサン®錠50mg
## Endoxan® Tablets

シオノギ製薬

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

## 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]
1.2 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
〈全身性ALアミロイドーシス〉
＊1.3 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性ALアミロイドーシス治療の経験を持つ医師のもとで使用すること。
〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉
1.4 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
〈ネフローゼ症候群〉
1.5 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

## 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］
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
2.3 重症感染症を合併している患者

## 3. 組成・性状
### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | エンドキサン錠50mg | | |
|---|---|---|---|
| 性状・剤形 | 白色の円形の糖衣錠である。 | | |
| 外形 | <br>表面 | <br>裏面 | <br>側面 |

| 販売名 | エンドキサン錠50mg |
|---|---|
| 大きさ | 直径　約8.1mm<br>厚さ　約4.6mm |
| 質量 | 約0.24g |

## 4. 効能・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（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌
急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍
ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。
慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫
＊○ 全身性ALアミロイドーシス
○ 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
○ ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

## 5. 効能・効果に関連する注意
〈ネフローゼ症候群〉
診療ガイドライン[2)～4)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

## 6. 用法・用量
〈自覚的並びに他覚的症状の緩解〉
(1) 単独で使用する場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日100～200mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合
単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。
＊〈全身性ALアミロイドーシス〉
他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週1回300mg/m²（体表面積）を経口投与する。投与量の上限は、1回量として500mgとする。
〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日50～100mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
〈ネフローゼ症候群〉
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日50～100mgを8～12週間経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日2

エンドキサン錠（2）

～3mg/kg を 8～12 週間経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常 1 日 100mg までとする。原則として、総投与量は 300mg/kg までとする。

## 7. 用法・用量に関連する注意

〈ネフローゼ症候群〉

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

## 8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。［9.1.1、11.1.2、11.1.3、11.1.9、11.1.10 参照］

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］

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

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。［8.1、11.1.2 参照］

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］

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。

### 9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。

### 9.3 肝機能障害患者

肝障害が増悪するおそれがある。

### 9.4 生殖能を有する者

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

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 5.1mg/kg を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[6)]。

### 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 2.5mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている[7)]。［9.4.2 参照］

### 9.6 授乳婦

9.6.1 授乳を避けさせること。乳汁中に分泌されることが報告されている。

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

### 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。

### 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。

## 10. 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］

### 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<br>コホリン<br>［1.1、2.1 参照］ | 骨髄移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（$LD_{50}$ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（$LD_{50}$ 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1)]。 | 明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1)]。 |

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

## 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。

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）
血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれることがある。

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

**11.1.3 出血性膀胱炎、排尿障害**（いずれも頻度不明）
[8.1参照]

**11.1.4 イレウス、胃腸出血**（0.1～5%未満注）

**11.1.5 間質性肺炎、肺線維症**（0.1～5%未満注）

**11.1.6 心筋障害、心不全**（0.1～5%未満注）

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

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

**11.1.9 肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）
[8.1参照]

**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]

**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。

**11.2 その他の副作用**

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

注）再評価結果に基づく。

## 14. 適用上の注意

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

## 16. 薬物動態

**16.3 分布**
シクロホスファミドの血漿蛋白結合率は12～24%であった[10]（外国人データ）。

**16.4 代謝**

**16.4.1** 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[11]（*in vitro*）。[10.参照]

**16.4.2** 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1]、アルドホスファミド[注1]、ホスファミドマスタード[注1]、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[10]。

注1）活性代謝物

**16.5 排泄**

**16.5.1** 各種の悪性腫瘍患者26例に、$^{14}$C-標識シクロホスファミド6.8～80mg/kgを静脈内投与[注2]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[12]（外国人データ）。

注2）本剤の成人に対する承認用法・用量は1日最高200mg（全身性ALアミロイドーシスでは週1回最高500mg）を経口投与である。

**16.5.2** 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[10]、活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1%[13]、未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10%であった[14]（外国人データ）。

## *17. 臨床成績

**17.1 有効性及び安全性に関する試験**

**〈全身性ALアミロイドーシス〉**

**17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験**
未治療の全身性ALアミロイドーシスを有する18歳以上の患者388例（日本人28例を含む）を対象にシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（CyBorD療法）とダラツムマブを上乗せしたDCyBorD療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。いずれの療法も28日間を1サイクルとし、CyBorD群ではシクロホスファミド300mg/m$^2$（無水物換算、経口又は静脈内）[注]、ボルテゾミブ1.3mg/m$^2$（皮下）及びデキサメタゾン40mg（経口）を1週間間隔で投与し、最大6サイクルまで施行した。DCyBorD群ではCyBorDに上乗せしダラツムマブ1800mg（皮下）をサイクル1～2は1週間隔、サイクル3～6は2週間隔、サイクル7以降は4週間隔で投与し、最大24サイクルまで施行した。各薬剤は症状に応じ適宜減量した。
有効性主要評価項目である血液学的完全奏功（CR）率はDCyBorD群（195例）53.3%（95%信頼区間：46.1-60.5）、CyBorD群（193例）18.1%（95%信頼区間：13.0-24.3）であり、両群間のオッズ比は5.13（95%信頼区間：3.22-8.16）、p<0.0001でありDCyBorD群が統計的に有意に高かった（層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準0.04999）。日本人サブグループ解析においても全体と同様の傾向であった。
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。

エンドキサン錠（4）

心臓障害関連の有害事象は、心不全 8.3%、動悸 5.7%、心房細動 5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全 6.2%、心停止 3.6%、心房細動 2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性 AL アミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験では Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stage Ⅲb（NT-proBNP＞8500pg/mL）、NYHA 分類クラスⅢB 又はⅣの患者は除外された[15]。

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 500mg（無水物換算）とした。また、経口投与（錠剤）時には 1 回用量を 50mg 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。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。

18.1.1 マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 75mg/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 の合成をより著明に抑制した[16]。

18.1.2 マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 30、60、120mg/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 $G_2$ 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、120mg/kg 投与群においては S 期（DNA 合成期）にも作用した[17]。

### 18.2 抗腫瘍効果

#### 18.2.1 動物移植性腫瘍に対する効果

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

#### 18.2.2 細胞学的効果

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

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シクロホスファミド水和物
(Cyclophosphamide Hydrate)（JAN）［日局］

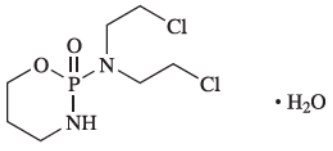
化学名：*N*,*N*-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

分子量：279.10

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく、エタノール（95）、無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

化学構造式：




融点：45～53℃

分配係数：4.27［1-オクタノール/水］

## 22. 包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］

## 23. 主要文献

〔文献請求番号〕

1) Gryn, J. et al.: Bone Marrow Transplantation. 1993;12:217-220〔199302440〕
2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版: 日本小児腎臓病学会雑誌. 2005;18:170〔201101118〕
3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針: 日本腎臓学会誌. 2011;53:78-122〔201101119〕
4) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009: 日本腎臓学会編. 2009〔201101194〕
5) Philibert, D. et al.: Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008;4:550-559〔201101120〕
6) Trasler, J. M. et al.: Nature. 1985;316:144-146〔198503489〕
7) 永岡隆晴ほか: 基礎と臨床. 1982;16:517-541〔198200663〕
*8) Durodola, J. I.: J. Natl. Med. Assoc. 1979;71:165-166〔202100094〕
*9) Amato, D. et al.: Med. J. Aust. 1977;1:383-384〔202100095〕
10) 藤田浩: 抗癌剤の薬理動態. 1986;9-22: メディカルレビュー社, 大阪
11) Chang, T. K. H. et al.: Cancer Res. 1993;53:5629-5637〔199302712〕
12) Bagley, C. M. et al.: Cancer Res. 1973;33:226-233〔197300522〕
13) Wagner, T. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1981;100:95-104〔198101631〕
14) Wagner, T. et al.: Contr. Oncol. 1987;26:69-75〔198702357〕
*15) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験(試験番号 AMY3001 試験)(2021/8/25 承認、ダラツムマブ皮下注製剤 申請資料概要 2.7.6.1)〔202100080〕
16) Liss, E. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1965;493-496〔196500117〕
17) Palmc, G. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1965;497-502〔196500116〕
18) Sugiura, K. et al.: Cancer Res. 1961;21:1412-1420〔196100101〕
19) 山口健二ほか: 基礎と臨床. 1982;16:2997-3008〔198200661〕
20) 桜井欽夫ほか: 最新医学. 1961;16:1729-1732〔196100102〕
21) Venditti, J. M. et al.: Cancer Res. 1959;19:986-995〔195900062〕
22) 海老名敏明ほか: 日本臨牀. 1961;19:1990-1998〔196100005〕

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
https://www.shionogi.co.jp/med/

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

### 26.2 提携

ドイツ バクスター社



®：バクスター社登録商標

＊＊2021 年 8 月改訂（第 3 版，使用上の注意の項等の自主改訂等）
＊2015 年 3 月改訂

貯　　法：2～8℃（冷蔵庫）で保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 874211 |

| 承認番号 | 22400AMX00603 |
|---|---|
| 薬価収載 | 2012年6月 |
| 販売開始 | 2012年7月 |

アルキル化剤

劇薬，処方箋医薬品[注1)]

# 経口用エンドキサン®原末100 mg

シクロホスファミド水和物散

Endoxan®

シオノギ製薬

## 【警告】

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。［外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1)]。］
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. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
4. ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. ペントスタチンを投与中の患者[1)]［「相互作用」の項参照］
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

## 【組成・性状】

### 1. 組成

| 販売名 | 経口用エンドキサン原末 100mg |
|---|---|
| 有効成分（1 瓶中） | シクロホスファミド水和物 106.9mg（無水物として 100mg に相当） |

### 2. 性状

| 販売名 | 経口用エンドキサン原末 100mg |
|---|---|
| 性状・剤形 | 白色の結晶又は結晶性の粉末である。（散剤） |

## 【効能・効果】【用法・用量】＊＊

| 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|
| 1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解<br>多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌<br>急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍<br>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。<br>慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 | (1) 単独で使用する場合<br>本剤を溶解し，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200mg を経口投与する。<br>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<br>単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。 |
| 2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患<br>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 | 本剤を溶解し，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を経口投与する。<br>なお，年齢，症状により適宜増減する。 |
| 3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。） | 本剤を溶解し，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を 8～12 週間経口投与する。<br>なお，年齢，症状により適宜増減する。 |
| | 本剤を溶解し，通常，小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3mg/kg を 8～12 週間経口投与する。<br>なお，年齢，症状により適宜増減するが，通常 1 日 100mg までとする。原則として，総投与量は 300mg/kg までとする。 |

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

注 1）注意－医師等の処方箋により使用すること

経口用エンドキサン原末（2）

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

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

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

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

## 【使用上の注意】**，*

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

(1) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］

(2) 腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］

(3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］

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

(5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］

(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

**2. 重要な基本的注意**

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

(2) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

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

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

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

**3. 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。

**(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<br>コホリン | 骨髄移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また，動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（$LD_{50}$ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（$LD_{50}$ 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1)]。 | 明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1)]。 |

**(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<br>アロプリノール<br>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。 |
| 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。 |
| 副腎皮質ホルモン<br>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。 |
| 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。 |
| 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 |
| 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。 |
| アントラサイクリン系薬剤<br>ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等 | 心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。 | 明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。 |
| 脱分極性筋弛緩剤<br>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。 |

**4. 副作用**

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

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

**(1) 重大な副作用**

1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

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

3) **出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明）**：出血性膀胱炎，排尿障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

4) **イレウス，胃腸出血（0.1~5%未満）**：イレウス，胃腸出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) **間質性肺炎，肺線維症（0.1~5%未満）**：間質性肺炎，肺線維症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) **心筋障害，心不全（0.1~5%未満）**：心筋障害，心不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，

高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

8）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

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

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

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

**(2) その他の副作用**

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

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

**5. 高齢者への投与**

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

**6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与**

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

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

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

**7. 小児等への投与**

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

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

**8. 過量投与**

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

**処置**：本剤は特有の解毒剤を有していないが，血液透析により除去されるとの報告がある[13]。本剤の過量投与が疑われた場合は投与を中止し，中毒症状の出現など患者の状態により血液透析を考慮するとともに，輸血，血液造血因子の投与等の対症療法を行うこと。

**9. 適用上の注意**

**(1) 調製時：**

1）本剤は，細胞毒性を有するため，調製時には手袋等を着用し，安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に薬液が付着した場合には，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

2）本剤はバイアル入りの散剤である。調製する際は，バイアルを開栓せずに溶解すること。

3）バイアルに精製水等を注入する際及び溶解時は，できる限り泡立たないように注意すること。

4）溶解後，単シロップ等で経口液剤を調製すること。

**(2) 薬剤交付時：**

1）経口液剤に調製後，速やかに交付すること。

2）時間とともに有効成分の含量が低下するおそれがあるので，経口液剤は冷蔵庫で保管するよう指導すること。また，調製後 4 週間以内に服用させること。

3）経口液剤が皮膚及び粘膜等についた場合は，流水でよく洗い流すよう指導すること。

## 【薬物動態】

**1. 代謝**

(1) 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[14]。(*in vitro*)

(2) 代謝物[15]：4-ヒドロキシシクロホスファミド※，アルドホスファミド※，ホスファミドマスタード※，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
（※：活性代謝物）

**2. 排泄**

（外国人によるデータ）
（参考）

(1) 各種の悪性腫瘍患者 26 例に，$^{14}$C-標識シクロホスファミド 6.8～80mg/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[16]。（※：一部承認外の高用量を含む。）

(2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[15]，活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%[17]，未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった[18]。

**3. その他**

血漿蛋白結合率：シクロホスファミド 12～24%[15]（外国人によるデータ）

経口用エンドキサン原末（4）

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用

抗腫瘍効果

(1) 動物移植性腫瘍に対する効果（*in vivo*）

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[19)～22)]。

(2) 細胞学的効果（*in vitro*）

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[23)]。

### 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 75mg/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[24)]。

(2) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 30，60，120mg/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 $G_2$ 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，120mg/kg 投与群においては S 期（DNA 合成期）にも作用した[25)]。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

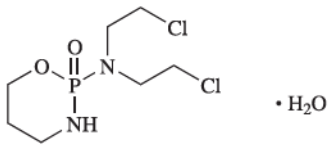
一般的名称：シクロホスファミド水和物（JAN）［日局］
Cyclophosphamide Hydrate

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

分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

分子量：279.10

化学構造式：




$\cdot H_2O$

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく，エタノール（95），無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく，水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45～53℃

分配係数：4.27［1-オクタノール/水］

## 【包装】

経口用エンドキサン原末 100mg：10 瓶

## 【主要文献】**，*

〔文献請求番号〕


1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, **12**, 217 〔199302440〕
2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会．小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版：日本小児腎臓病学会雑誌，2005, **18**(2), 170 〔201101118〕
3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会．ネフローゼ症候群診療指針：日本腎臓学会誌，2011, **53**(2), 78 〔201101119〕
4) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009：日本腎臓学会編，2009 〔201101194〕
5) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, **4**(10), 550 〔201101120〕
6) 森本健ほか：社内資料（乳癌の術後再発予防における使用経験，1988）〔198801998〕
7) 吉田穣：社内資料（早期乳癌の術後再発予防における使用経験，1988）〔198801999〕
8) 中里博昭ほか：社内資料（胃癌の術後再発予防等における使用経験，1988）〔198801997〕
9) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床，1982, **16**(2), 517 〔198200663〕
10) Trasler, J. M., et al. : Nature, 1985, **316**, 144 〔198503489〕
11) Durodola, J. I. : J. Natl. Med. Assoc., 1979, **71**(2), 165 〔202100094〕
12) Amato, D. et al. : Med. J. Aust., 1977, **1**(11), 383 〔202100095〕
13) Wang, L. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1981, **29**(3), 365 〔199901496〕
14) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, **53**(23), 5629 〔199302712〕
15) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態，1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社，大阪
16) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, **33**, 226 〔197300522〕
17) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, **100**, 95 〔198101631〕
18) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, **26**, 69 〔198702357〕
19) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, **21**, 1412 〔196100101〕
20) 山口健二ほか：基礎と臨床，1982, **16**(6), 2997 〔198200661〕
21) 桜井欽夫ほか：最新医学，1961, **16**(6), 1729 〔196100102〕
22) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, **19**, 986 〔195900062〕
23) 海老名敏明ほか：日本臨牀，1961, **19**(10), 1990 〔196100005〕
24) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493 〔196500117〕
25) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497 〔196500116〕


## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。


塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
https://www.shionogi.co.jp/med/


ドイツ　バクスター社提携


製造販売元
塩野義製薬株式会社
〒 541-0045　大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号


Ⓡ：バクスター社登録商標

＊2021年8月改訂（第1版、効能変更、用量変更、用法変更）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 874211 |

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：3年

アルキル化剤
# 注射用シクロホスファミド水和物
劇薬、処方箋医薬品注）

| | 100mg | 500mg |
|---|---|---|
| 承認番号 | 21300AMY00054000 | 14000AZY00518000 |
| 販売開始 | 1962年8月 | 1966年7月 |

# 注射用エンドキサン®100mg
# 注射用エンドキサン®500mg
## Endoxan® for Injection

シオノギ製薬

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

## 3. 組成・性状
### 3.1 組成

| 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<br>シクロホスファミド水和物106.9mg<br>（無水物として100mgに相当） | 1瓶中<br>シクロホスファミド水和物534.5mg<br>（無水物として500mgに相当） |

### 3.2 製剤の性状

| 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） |
| pH | 4.0～6.0<br>20mg（無水物換算）/mL生理食塩液 | 4.0～6.0<br>20mg（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<br>20mg（無水物換算）/mL生理食塩液 | 1.1～1.4<br>20mg（無水物換算）/mL生理食塩液 |

## 4. 効能・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

## 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。

## 6. 用法・用量
〈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3000～8000mg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


エーザイ株式会社

注射用エンドキサン（2）

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 200～1000mg 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 1000～2000mg 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/m$^2$（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 600mg/m$^2$（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/m$^2$（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/m$^2$（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〉**

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/m$^2$（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 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。

**〈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 300mg/m$^2$（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 500mg 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 500～1000mg/m$^2$（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 500mg/m$^2$（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。

## 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 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。[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。

## 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]
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]
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)]。

**〈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]
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）

**〈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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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］

#### 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］

#### 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。

〈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。

### 9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。

### 9.3 肝機能障害患者

肝障害が増悪するおそれがある。

### 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)]。

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5.1mg/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)]。

### 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2.5mg/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)]。

### 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。

### 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。

## 10. 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］

### 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<br>コホリン<br>［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)]。 |

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

## 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。

### 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。