

審査報告書

令和4年9月27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] 注射用エンドキサシ 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] 令和4年2月8日
[剤形・含量] 1 瓶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
[申請区分] 医療用医薬品（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
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、乳癌に対するドキソルビシン塩酸塩との併用における本品目の2週間間隔投与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。

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. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

6. 全身性 AL アミロイドーシス

7. 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

（変更なし）

[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/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/m²（体表面積）を静脈内投与後、13日間又は20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
- (2) エピル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/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/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750 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

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。

6. 全身性 AL アミロイドーシス

他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m²（体表面積）を静脈内注射する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

7. 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 500～1,000 mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

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/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。

（下線部追加）

審査報告(1)

令和4年8月16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] 注射用エンドキサシ 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] 令和4年2月8日
- [剤形・含量] 1 瓶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]
- 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

（変更なし）

[申請時の用法・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/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/m²（体表面積）を静脈内投与後、13日間又は20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

(2) エピル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/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

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

なお、年齢、症状により適宜減量する。

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/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。

6. 全身性 AL アミロイドーシス

他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週1回 300 mg/m²（体表面積）を静脈内注射する。投与量の上限は、1回量として 500 mg とする。

7. 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 500～1,000 mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

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/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。

（下線部追加）

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 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	12
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	12

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

CPA 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。CPA 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、CPA 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狀の緩解」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、破壊胎状奇胎、胎状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫の自覚的並びに他覚的症狀の緩解」のように整理された。また、CPA は、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」、2019 年 3 月に「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」、2021 年 8 月に「全身性 AL アミロイドーシス」を効能・効果として承認されている。さらに、2015 年 6 月に悪性リンパ腫に係る効能・効果が「悪性リンパ腫」に、2019 年 3 月に全身性血管炎に係る効能・効果が「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）」に変更されている。

1.2 開発の経緯等

本邦において、CPA は、乳癌患者に対する ADM との併用療法として、1 日 1 回 600 mg/m² の Q3W 投与の用法・用量にて承認されている。なお、海外では、CPA は乳癌（又は乳癌を含む悪性腫瘍）に係る効能・効果にて、米国、英国、フランス、ドイツ等で承認されており、用法・用量は、米国では、40～50 mg/kg を 2～5 日間で分割投与、英国では、600～1,500 mg/m² の 10～20 日間間隔投与（Q2W 投与を含む）、フランスでは 500～4,000 mg/m² の 3～4 週間間隔投与、ドイツでは 500～600 mg/m² の 3～4 週間間隔投与等でそれぞれ承認されている。

今般、申請者により、国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を根拠として、「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、乳癌患者に対する ADM との併用における CPA の Q2W 投与（dose-dense AC 投与）に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、評価資料の提出はなく、乳癌における術前又は術後薬物療法としての dose-dense AC 投与の有用性及びその用法・用量が医学薬学上公知であることを示すために、参考資料として、申請者が実施した国内外の診療ガイドライン、公表論文等を用いたエビデンス調査結果が提出された。

7.1 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

7.1.1 診療ガイドライン及び教科書

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、乳癌における術前又は術後薬物療法としての dose-dense AC 投与（AC の Q2W 投与）に係る記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v.4.2022）：
乳癌における術前又は術後薬物療法として、dose-dense AC 及び PTX の逐次投与が推奨される。
- ESMO ガイドライン（2019 年版）：
特に増殖能の高い乳癌では、G-CSF 製剤による支持療法下で、術前又は術後化学療法として dose-dense AC 投与を含む Q2W 投与が推奨される。根拠となる公表論文として、dose-dense AC 投与等が設定された CALGB 9741 試験¹⁾（J Clin Oncol 2003; 21: 1431-9）等が引用されている。
- St. Gallen International Consensus Guidelines（2021 年版）：

¹⁾ 腋窩リンパ節転移を有する乳癌の術後患者を対象に、ADM、PTX 及び CPA の逐次投与（Q3W 及び Q2W 投与）と AC と CPA の逐次投与（Q3W 及び Q2W 投与）の有効性及び安全性を比較した無作為化比較試験。表 1 の文献番号 1 と同一の公表論文。

Stage II/IIIのホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌における術前又は術後薬物療法として、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の Q2W 投与が推奨される。

- 国内診療ガイドライン（2022 年版）：
化学療法を行う周術期乳癌に対して、リンパ節転移陽性やホルモン受容体陰性等の再発リスクが高い場合は、AC 等の Q2W 投与が強く推奨される。再発リスク抑制効果と有害事象を考慮して適応となる患者を決定することが勧められる。用法・用量としては、ADM 60 mg/m² 及び CPA 600 mg/m² を Q2W（dose-dense AC）で静脈内投与し、第 2～4 日目のいずれかにペグフィルグラスチムを皮下投与する。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology 11th ed. (J.B.Lippencott Company, 2018, USA)
CALGB 9741 試験 (J Clin Oncol 2003; 21: 1431-9) において、AC と PTX の逐次投与における AC の Q3W 投与と Q2W 投与の有効性等が比較され、Q2W 投与は再発リスクを低下し、生存を改善した。
- 新臨床腫瘍学（改訂第 6 版、日本臨床腫瘍学会編、2021 年）
Dose-dense 薬物療法として、最初に報告されたのが CALGB 9741 試験である。また、dose-dense 薬物療法は 2003 年以降、主に米国の周術期乳癌に対する標準的治療である。Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) によるメタアナリシス (Lancet 2019; 393: 1440-52) において、周術期化学療法の dose-dense (Q2W) 投与は、Q3W 又は Q4W 投与と比較して、10 年時点の再発リスク及び乳癌死亡リスクをそれぞれ有意に低下させることが示された。

7.1.2 公表論文

申請者により、乳癌における術前又は術後薬物療法としての dose-dense AC 投与の有効性等を検討した以下の 9 報の公表論文等が提出され、概要は表 1 のとおりであった。

- PubMed (2021 年 11 月 16 日時点) を用いて、乳癌に対する dose-dense AC 投与に関連する検索条件で抽出された公表論文のうち、dose-dense AC 投与と、AC 等の Q3W 投与の有効性等を検討した無作為化比較試験は 5 報あり、うち、患者登録が 2 例であった 1 試験を除く 4 報が提出された（文献番号 1～4）。
- PubMed (2021 年 11 月 16 日時点) を用いて、本邦での乳癌に対する dose-dense AC 投与に関連する検索条件で抽出された公表論文のうち、症例報告及び総説を除く 4 報が提出された（文献番号 5～8）。
- 本邦での乳癌に対する dose-dense AC 投与に関連する報告として、1 報の学会報告が提出された（文献番号 9）。

表1 乳癌における術前又は術後薬物療法としての dose-dense AC 投与の有効性等が検討された公表論文等

文献番号	標題	公表論文等	対象患者 / 介入の有無等	例数	用法・用量*1	有効性に係る主な結果
1	Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741.	J Clin Oncol 2003; 21: 1431-9	腋窩リンパ節転移を有する乳癌の術後患者 / 無作為化比較試験	1,973 ①484 ②493 ③501 ④495	①ADMをQ3Wで4回、その後PTXをQ3Wで4回、その後CPAをQ3Wで4回投与 ②ADMをQ2Wで4回、その後PTXをQ2Wで4回、その後CPAをQ2Wで4回投与*2 ③ACをQ3Wで4回、その後PTXをQ3Wで4回投与 ④ACをQ2Wで4回、その後PTXをQ2Wで各4回投与*2	DFSのリスク比*7:0.74 OSのリスク比*7:0.69
2	A randomized pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer.	Br J Cancer 2009; 100: 305-10	乳癌の術前又は術後患者 / 無作為化比較試験	126 (うち、術前42) ①42 (19) ②42 (23) ③19 ④23	①ACをQ3Wで4回投与 ②ACをQ2Wで4回投与*3 ③ECをQ3Wで4回投与 ④ECをQ2Wで4回投与*3	pCR率*8: ①11% ②13%
3	Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial.	J Clin Oncol 2013; 31: 3197-204	腋窩リンパ節転移を有する乳癌の術後患者 / 無作為化比較試験	4,894 ①1,630 ②1,634 ③1,630	①TACをQ3Wで6回投与*4 ②ACをQ2Wで4回投与、その後PTXをQ2Wで4回投与*4 ③ACをQ2Wで4回、その後PTX/GEMをQ2Wで4回投与*4	5年DFS率: ①80.1% ②82.2% ③80.6%
4	Adjuvant dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide for high-risk breast cancer: First results of the randomised MATADOR trial (BOOG 2004-04).	Eur J Cancer 2018; 102: 40-8	乳癌の術後患者 / 無作為化比較試験	664 ①332 ②332	①ACをQ2Wで6回投与*3 ②TACをQ3Wで6回投与*3	5年RFS率: ①86.9% ②87.9%
5	The efficacy and feasibility of dose-dense sequential chemotherapy for Japanese patients with breast cancer.	Breast Cancer 2018; 25: 717-22	日本人の腋窩リンパ節転移を有するHER2陰性乳癌の術前患者 / 非対照試験	52	AC又はECをQ2Wで4回、その後PTXをQ2Wで4回投与*5	pCR率: 17.3%
6	Safety and Relative Dose Intensity of Dose-dense Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Dose-dense Paclitaxel.	Anticancer Res 2019; 39: 4379-83	日本人のHER2陰性乳癌の術前又は術後患者 / 非介入研究	44 (うち、術前19)	ACをQ2Wで4回、その後PTXをQ2Wで4回投与*6	cCR率*8: 15.8%
7	Efficacy of reduced dose of pegfilgrastim in Japanese breast cancer patients receiving dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide therapy.	Jpn J Clin Oncol 2017; 47: 12-7	日本人の乳癌の術前又は術後患者 / 非介入研究	①41 (うち、術前4) ②56 (6)	①ACをQ2Wで4回投与*5 ②ECをQ3Wで4回投与	該当なし (安全性の結果のみ)
8	Efficacy and Safety of Bi-weekly Pegfilgrastim for Dose-dense Chemotherapy-induced Neutropenia in Breast Cancer Patients.	Anticancer Res 2018; 38: 4381-6	日本人の乳癌の術前又は術後患者 / 非介入研究	①13 (うち、術前7) ②13	①ACをQ2Wで4回投与*5 ②TCをQ3Wで4回投与*5	該当なし (安全性の結果のみ)

文献番号	標題	公表論文等	対象患者/介入の有無等	例数	用法・用量*1	有効性に係る主な結果
9	Nationwide questionnaire regarding the dose-dense AC-P as perioperative chemotherapy: JSMO and JBCS joint survey.	日本臨床腫瘍学会 2019: MO3-8-1	日本人の乳癌の術前又は術後患者 /非介入研究	1,898*9	AC又はECをQ2Wで4回投与、その後PTX又はDTXをQ2Wで4回投与	該当なし (臨床使用実態)

*1: 各薬剤は、以下の1回投与量を、各サイクルの第1日目に静脈内投与することとされた。

ADM: 60 mg/m² (TACの場合は50 mg/m²)、CPA: 600 mg/m² (TACの場合は500 mg/m²)、PTX: 175 mg/m²、EPI: 90 mg/m²、DTX: 75 mg/m²、GEM: 1,200 mg/m²

*2: 各サイクルの第3~10日目にフィルグラスチムが投与された、*3: 各サイクルの第2日目にペグフィルグラスチムが投与された、*4: 各サイクルでペグフィルグラスチム又はフィルグラスチムが投与された、*5: 各サイクルの第2~4日目のいずれかにペグフィルグラスチム 3.6 mg が皮下投与された、*6: 各サイクルの第3日目にペグフィルグラスチム 3.6 mg が皮下投与された、*7: Q3W投与 (①及び③) に対する Q2W投与 (②及び④) の比、*8: 術後患者における有効性の結果は報告されていない、*9: 手術が施行された乳癌患者 20,688 例のうち、7,991 例が周術期化学療法を受け (うち 3,092 例が再発高リスク群に分類)、そのうち、dose-dense 化学療法が施行された症例数 (いずれかの dose dense 化学療法が施行されたのべ数)。

また、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 2003; 21: 1431-9: 試験治療後 6 カ月以内に、脳梗塞による死亡 1 例が認められたが、試験治療との因果関係は否定された。
- J Clin Oncol 2013; 31: 3197-204: TAC 群で 13/1,607 例 (血液感染 3 例、血栓症/血栓/塞栓症 2 例、心虚血/梗塞、小腸壊死、肝機能不全、肺感染、感染、好中球数正常時における感染、低血糖及び肺毒性各 1 例)、AC と PTX の逐次投与群で 5/1,623 例 (心膜炎、腹腔感染、好中球正常時における感染、肺臓炎及び不明各 1 例)、AC と PTX/GEM の逐次投与群で 7/1,612 例 (肝機能不全 2 例、糖尿病、大腸炎、中枢神経出血、好中球数正常時における感染及び肺毒性各 1 例) の死亡が認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 dose-dense AC 投与の用法・用量の公知性について

機構は、以下に示す検討の結果、乳癌に対する本一変申請に係る用法・用量については、医学薬学上公知であると判断した。

7.R.1.1 有効性について

申請者は、乳癌に対する本一変申請に係る用法・用量の有効性について、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容 (7.1.1 参照)、並びに国内外の乳癌患者に対する dose-dense AC 投与の有効性等が検討された公表論文 (7.1.2 参照) を踏まえると、乳癌における術前又は術後化学療法としての dose-dense AC 投与の有効性は医学薬学上公知であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 安全性について

申請者は、乳癌患者に対する dose-dense AC 投与を行った際に新たに注意すべき安全性上の懸念等について、以下のように説明している。

乳癌患者に対する dose-dense AC 投与の有効性等が検討された国内外の公表論文 (7.1.2 参照) で報告されている主な有害事象は、骨髄抑制、感染症、心筋障害等であり、いずれも既知の事象であった。な

お、当該報告のいずれにおいても、dose-dense AC 投与に際して G-CSF 製剤の一次予防投与が併用されており、Q3W 投与の化学療法と比較して発熱性好中球減少症等の発現率の増加は認められなかった。

以上より、dose-dense AC 投与に際し、新たに注意すべき安全性の懸念は認められないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、乳癌患者に対する dose-dense AC 投与は忍容可能であると判断した。ただし、dose-dense AC 投与の有用性が検討された臨床試験において G-CSF 製剤の一次予防投与が併用されており、dose-dense AC 投与を行うに当たっては、G-CSF 製剤の一次予防投与が国内外のガイドライン等において推奨されていること、また、国内外の公表論文に基づく臨床使用実態においても G-CSF 製剤が併用されていたことを考慮すると、dose-dense AC 投与に当たっては G-CSF 製剤を併用することが適切と判断した（7.R.2.1 参照）。

7.R.2 用法・用量について

ADM 及び CPA について、本一変申請に係る用法・用量は下表のとおりそれぞれ設定されていた。なお、乳癌に係る用法・用量に関連する注意の項は、いずれも設定されていなかった。

	用法・用量（既承認の内容に下線部追加）
ドキシソルビシン塩酸塩	<p>〈ドキシソルビシン塩酸塩通常療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量、ドキシソルビシン塩酸塩として 60 mg（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、<u>13 日間又は 20 日間</u>休薬する。</p> <p>この方法を 1 クールとし、4 クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は 500 mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。</p>
シクロホスファミド水和物	<p>〈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〉</p> <p>ドキシソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、<u>13 日間又は 20 日間</u>休薬する。これを 1 クールとし、4 クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>

機構は、「7.R.1.1 有効性について」及び「7.R.1.2 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、ADM 及び CPA の用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定した上で、ADM 及び CPA の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

	用法・用量 (既承認の内容に下線部追加)	用法・用量に関連する注意 (既承認の内容に下線部追加)
ドキシソルピシン 塩酸塩	<p>〈ドキシソルピシン塩酸塩通常療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として 60 mg（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、<u>13日間又は20日間</u>休薬する。この方法を1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は 500 mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>ドキシソルピシン塩酸塩の投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考</u>にすること。
シクロホスファミド水和物	<p>〈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〉</p> <p>ドキシ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/m²（体表面積）を静脈内投与後、<u>13日間又は20日間</u>休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>シクロホスファミド水和物の投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考</u>にすること。

7.R.2.1 dose-dense AC 投与の用法・用量について

申請者は、乳癌に対する dose-dense AC 投与に係る用法・用量について、以下のように説明している。

乳癌患者に対する AC 投与について、用法として Q3W 投与が既に承認されている。乳癌患者に対する dose-dense AC 投与の有効性等が検討された国内外の公表論文（7.1.2 参照）において、用法・用量は、ADM 60 mg/m² 及び CPA 600 mg/m² の Q2W 投与が設定され、当該公表論文の結果に基づいて、国内外の診療ガイドライン及び教科書において、乳癌患者に対する dose-dense AC 投与が推奨されている（7.1.1 参照）。

以上より、乳癌に対する dose-dense AC 投与に係る ADM 及び CPA の申請用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、周術期の乳癌に対する種々の既存の薬物療法が存在し、再発リスク等を考慮して治療を選択することが推奨されているため、dose-dense AC 投与の対象となる患者を選択するにあたっては、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考にすることが適切であると考ええる。また、「7.R.1.2 安全性について」の項で検討したとおり、dose-dense AC 投与にあたっては国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、G-CSF 製剤を適切に使用する必要があると考える。以上より、当該内容を下表のとおり用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

	用法・用量に関連する注意 (既承認の内容から下線部追加)
ドキシソルピシン塩酸塩	<ul style="list-style-type: none"> <u>ドキシソルピシン塩酸塩の投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考</u>にすること。
シクロホスファミド水和物	<ul style="list-style-type: none"> <u>シクロホスファミド水和物の投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考</u>にすること。

7.R.3 製造販売後の検討事項について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

乳癌患者に対する、本一変申請に係る用法・用量において認められた有害事象は、既知の有害事象の範囲内であり、新たな安全性上の懸念は認められないこと（7.R.1.2 参照）等を考慮すると、現時点で乳癌患者を対象とした ADM 及び CPA の製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動にて安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

8. 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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料（公表論文等）から、乳癌に対する dose-dense AC 投与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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年9月27日

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] 令和4年2月8日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 dose-dense AC 投与の用法・用量の公知性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 dose-dense AC 投与の用法・用量の公知性について」の項における検討の結果、乳癌における術前又は術後化学療法としての dose-dense AC 投与の有用性は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。

1.2 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 用法・用量について」の項における検討の結果、ADM 及び CPA の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した（下線部追記）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
ドキシソルビシン塩酸塩	<p>〈ドキシソルビシン塩酸塩通常療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として 60 mg（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、<u>13日間又は20日間</u>休薬する。</p> <p>この方法を1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は 500 mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ドキシソルビシン塩酸塩の投与スケジュールの選択、<u>G-CSF製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</u>
シクロホスファミド水和物	<p>〈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〉</p> <p>ドキシソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 600 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、<u>13日間又は20日間</u>休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> シクロホスファミド水和物の投与スケジュールの選択、<u>G-CSF製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</u>

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。

1.3 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 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承認取得後直ちに行う必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集すること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。

2. 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、CPA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、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する。

[効能・効果]（変更なし）

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. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
6. 全身性 AL アミロイドーシス
7. 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

[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 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/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/m²（体表面積）を静脈内投与後、13日間又は20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
- (2) エピル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/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/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750 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

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。

6. 全身性 AL アミロイドーシス

他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m²（体表面積）を静脈内注射する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

7. 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 500～1,000 mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

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/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）

〈効能共通〉

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

〈造血幹細胞移植の前治療〉

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。
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。
 - 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。
 - 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。
5. 「禁忌」、「重要な基本的注意」、「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〉

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〉

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。

[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〉

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・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈造血幹細胞移植の前治療〉

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. 泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後 24 時間は 150 mL/時間以上の尿量を保つように、1 日 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。

〈褐色細胞腫〉

3. 本剤を含む化学療法施行後に高血圧クレーゼを含む血圧変動が報告されていることから、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〉

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

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

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AC		ADM と CPA との併用
ADM	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
CALGB	Cancer and Leukemia Group B	
cCR	clinical complete response	臨床的完全奏効
CPA	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
CR	complete response	完全奏効
dose-dense AC 投与		AC の Q2W 投与
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EC		EPI と CPA との併用
EPI	epirubicin hydrochloride	エピルビシン塩酸塩
DFS	disease free survival	無病生存期間
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathologic complete response	病理学的完全奏効
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
PTX/GEM		PTX と GEM との併用
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RFS	recurrence free survival	無再発生存期間
St. Gallen International Consensus Guidelines	Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021	
TAC		DTX、ADM 及び CPA の併用
TC		DTX と CPA との併用
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編