

審査報告書

令和 5 年 12 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 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 5 年 8 月 24 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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 5 年 7 月 24 日付け薬生薬審発 0724 第 1 号）に基づく申請
「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、令和 5 年 7 月 24 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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 血縁者間同種造血細胞移植（HLA 半合致移植）時の移植片対宿主病の抑制」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制に関する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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. 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
6. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
7. 全身性 AL アミロイドーシス
8. 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

（下線部追加・変更）

[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. 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

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、移植後3日目及び4日目、又は移植後3日目及び5日目の2日間投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

6. 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。

7. 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。

8. 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/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・変更）

審査報告

令和5年12月18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] 令和5年8月24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]

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. 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

6. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

7. 全身性 AL アミロイドーシス

8. 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

（下線部追加・変更）

[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、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. 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

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、移植後3日目及び4日目、又は移植後3日目及び5日目の2日間投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

6. 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。

7. 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。

8. 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/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・変更）

[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 | 4 |
| 2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略 | 4 |
| 3. 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 | 5 |
| 4. 総合評価 | 5 |

[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

シクロホスファミド水和物（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。本薬は本邦において、1962 年に承認され、その後、1982 年 8 月の再評価に伴い、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、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、悪性黒色腫の自覚的並びに他覚的症狀の緩解」と変更されて以降、造血幹細胞移植の前治療、治療抵抗性のリウマチ性疾患、全身性 AL アミロイドーシス等の複数の効能・効果が追加承認されている。

造血幹細胞移植において移植片対宿主病（GVHD）は移植関連死の主要な一因であり、GVHD 発症の観点からはヒト白血球型抗原（HLA）適合が重要となるが、HLA 適合ドナーが得られない場合には HLA 半合致移植が考慮される。HLA 半合致移植の GVHD 抑制に関し、海外の診療ガイドライン（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 2113-23、Haematologica 2017; 102: 1810-22 等）及び国内の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン HLA 不適合血縁者間移植 第 2 版 一般社団法人日本造血細胞移植学会¹⁾ 編）には、移植後に本薬を用いる HLA 半合致移植が治療選択肢として記載されている。また、成人及び小児の HLA 半合致移植において、GVHD の抑制のため、移植後に本薬を用いるレジメンの有用性が国内外で報告されている。

このような状況を踏まえ、一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会から、本薬の血縁者間同種造血細胞移植（HLA 半合致移植）時の GVHD の抑制に係る効能追加の開発要望が出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（検討会議）において医療上の必要性が高いと判断され申請者に開発要請が行われた（令和 4 年 9 月 13 日付け医政研発 0913 第 2 号、薬生薬審発 0913 第 4 号）。その後、検討会議において「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 血縁者間同種造血細胞移植（HLA 半合致移植）時の移植片対宿主病の抑制」（公知申請の該当性報告書）が取りまとめられた。当該報告書に基づき、令和 5 年 7 月 24 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて事前評価が行われ、造血幹細胞移植における GVHD の抑制に係る効能・効果及び用法・用量の追加に関して公知申請を行って差し支えないと判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 5 年 7 月 24 日付け薬生薬審発 0724 第 1 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（令和 4 年 11 月 29 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医薬安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際して新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

¹⁾ 現「一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会」

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 効能・効果について

機構は、令和5年7月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、申請効能・効果は適切と判断した。また、申請時の添付文書（案）のとおり、効能・効果に関連する注意において、HLA 半合致移植を実施する場合に本薬の適応を考慮する旨を記載することは適切と判断した。

2.R.2 用法・用量について

機構は、令和5年7月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、申請用法・用量は適切と判断した。また、申請時の添付文書（案）のとおり、用法・用量に関連する注意において、投与量、投与スケジュール等については、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にする旨を記載することは適切と判断した。

2.R.3 添付文書（案）について

申請者は、申請効能・効果の対象患者及び申請用法・用量における1回投与量は、本薬の既承認効能・効果である「造血幹細胞移植の前治療」の対象患者及びその用法・用量における1回投与量と同様であること等を踏まえ、添付文書（案）の警告、禁忌、用法・用量に関連する注意、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及び重大な副作用において、「造血幹細胞移植の前治療」と同様の注意喚起を本申請の効能・効果に対して行う旨を説明した。

機構は、本申請に係る対象患者や1回投与量は「造血幹細胞移植の前治療」と同様であり、同様のリスクが想定されることを踏まえると、添付文書（案）において、申請効能・効果に対し、「造血幹細胞移植の前治療」と同様の注意喚起を行うことは適切と判断した。

3. 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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和5年7月24日付け薬生薬審発0724第1号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和5年7月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、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]

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. 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
6. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
7. 全身性 AL アミロイドーシス
8. 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

（下線部追加・変更）

[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、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、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. 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

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、移植後3日目及び4日目、又は移植後3日目及び5日目の2日間投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

6. 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。

7. 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。

8. 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/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・変更）

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|-------------|---------------------------|--|
| GVHD | Graft-versus-host disease | 移植片対宿主病 |
| HLA | Human leukocyte antigen | ヒト白血球型抗原 |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 検討会議 | — | 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 |
| 公知申請の該当性報告書 | — | 「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 血縁者間同種造血細胞移植（HLA 半合致移植）時の移植片対宿主病の抑制」 |
| 本薬 | — | シクロホスファミド水和物 |