

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  
 全身性血管炎の寛解導入効果 等の適応追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：シクロホスファミド水和物	
	販売名：エンドキサン錠 50mg、注射用エンドキサン 100mg・同 500mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	日本リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班 等	
要望内容	効能・効果	<p>① 全身性血管炎の寛解導入効果</p> <p>② 全身性エリテマトーデスの難治性病態の寛解導入効果</p> <p>③ 多発性血管炎およびヴェゲナ肉芽腫症</p> <p>④ 強皮症</p> <p>⑤ 血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎，混合性結合組織病等）</p> <p>注）①および②は日本リウマチ学会（経口・静注剤）、③は厚生労働省難治性血管炎研究班（静注剤）の要望。①～③を含め④および⑤は小児薬物療法検討会議（静注剤）での検討。</p>
	用法・用量	<p>&lt;日本リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎研究班&gt;</p> <p>[経口] 連日投与 50～200mg/日、必要に応じ適宜増。</p> <p>[注射] 成人、小児とも連日投与 3～6mg/kg/日；間歇投与（2～5日間歇）10～15mg/kg/日；大量間歇投与（21～28日間歇）20～40mg/kg/日、白血球が減少してきた場合には、2～3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少した場合には一時休薬し、回復を待つて再び継続投与する。</p> <p>&lt;小児薬物療法検討会議&gt;</p> <p>通常、成人および小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1回 500mg/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週とすること。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし

備考	平成 21 年 7 月 29 日に開催された小児薬物療法検討会議において、①、②、③に加え、④強皮症、⑤血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎，混合性結合組織病）に対し効能追加が検討されていたため、本報告書に併記した。
----	--

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### 1) 適応疾病の重篤性

#### 【日本リウマチ学会の①の要望に対する見解】

本疾患の詳細を成書、医療実態を文献等で調査したところ、本疾患が大型・中型の血管に発現した場合、障害された血管に対応した臓器が障害され、腎臓の中型以上の血管障害では、急激に進行する高血圧と腎機能障害を呈すること、小型血管炎では進行すると運動障害や腎臓では重篤な腎炎が発現することから、生命維持に著しい影響を及ぼす疾患であると考えられ、「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）（区分 ア）」と位置づけた。

#### 【日本リウマチ学会の②の要望に対する見解】

全身性エリテマトーデス（SLE）は、臓器病変として腎障害を 80%以上の割合で併発し（ループス腎炎）し、高率に持続性蛋白尿や細胞性円柱を認め、治療の時期を失するとネフローゼ症候群や腎不全に至ることが報告されている。その重篤性に鑑みると医療上、必要性は高いと判断し、「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）（区分 ア）」と位置づけた。

#### 【厚生労働省研究班の③の要望に対する見解】

本疾患は治療が行われないと死に至る疾患であるが、早期に診断し早期に十分な治療が行われれば寛解状態に誘導することが可能である。しかし、高度に進行した場合は腎不全となり血液透析を必要とする。その重篤性に鑑みると「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）（区分 ア）」と位置づけた。

#### 【小児薬物療法検討会議の①、②、③、④および⑤に対する見解】

自己免疫疾患に属するこれらの疾患は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状（皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等）と炎症所見を呈し、早期診断、早期治療が重要である。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果（腎不全、多臓器不全）に至ることから、重篤性の区分はア（生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患））と判断した。

（小児薬物療法検討会議の報告書抜粋）

シクロホスファミド静注療法（IVCY）の成人リウマチ性疾患への応用は 1980 年代後半から試みられ、ループス腎炎や血管炎に対する有効性はすでに確立している（1965 年ドイツで承認されている）。びまん性増殖性ループス腎炎に対しては、1960 年代ステロイド薬単剤で治療が行われ、その 5 年生存率は 20%以下と報告されていた。IVCY はステロイド薬単剤に比べ腎機能の低下を抑えること、従来を経口シクロホスファミド療法よ

り有効性が高く副作用が少ないことより、びまん性増殖性ループス腎炎の基本的な治療法となっており、また SLE の難治性病変に対しても有効であるという報告もなされている。

小児における IVCY は、教科書的にも難治性小児リウマチ性疾患に対して、ステロイド薬と並ぶ、あるいはより優れた標準治療薬として、単剤あるいはステロイド薬との併用で有効であるとされている (Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology, 5th ed. 2006. pp379, 431, 459, 485, 515, 555-556)。ドイツでは進行性自己免疫疾患が適応とされているが、このうち小児リウマチ性疾患で適応取得が必要と考えられるものは SLE、強皮症、全身性血管炎および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患である。ドイツでは全身性血管炎 (ネフローゼ症候群を伴う場合も含む) も適応とされているが、これには大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎も含まれるべきである。更に、血管炎としての類似性と本治療の類推される作用機序、また代替治療が無くかつ個別疾患での評価が難しい希少疾病であることを踏まえ、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患、例えば若年性皮膚筋炎 (皮膚や筋肉に多発性に炎症を起こし早期に免疫複合体型血管炎を呈する) や混合性結合組織病 (SLE および若年性皮膚筋炎の臨床症状を有し血管炎が認められる) についてもあわせて適応拡大が必要と考えられる。これら疾患には、小児と成人の切り分けは困難なものが多く、小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高い。小児のみでなく合わせて成人の適応拡大を行うことが、我が国における進行性自己免疫疾患の適正な治療に必要であると考えられる。

## 2) 医療上の有用性

### 【日本リウマチ学会の①の要望に対する見解】

成書には、全身性血管炎は適切な治療を行わなければ死に至る病であるが、早期の治療により寛解状態に至ることが多いとの記載がある。しかし腎障害が高度に進行した場合は腎不全となり血液透析が必要となる。血管炎に対しては、シクロホスファミドを含む免疫抑制剤が、欧米だけでなく国内でも日常診療における標準的療法に位置づけられていることから、医療上の有用性は高いと判断した (区分 ウ)。

### 【日本リウマチ学会の②の要望に対する見解】

SLE は、症状が腎臓のみならず全身に及ぶため日常生活に著しい影響を及ぼす。シクロホスファミドとステロイドの併用療法、シクロホスファミド間歇大量静注投与は欧米でも標準療法に位置づけられており、医療上の有用性は「区分 ウ」と判断した。

### 【厚生労働省研究班の③の要望に対する見解】

多発性血管炎、ヴェゲナ肉芽腫は腎臓や肺等の主要臓器に血管炎による障害を引き起こす。血管炎の活動性を完全に抑制する寛解導入治療に本剤は公知の薬剤として広く使用され、欧米においては標準的療法に位置づけられていることから、医療上の有用性は高いと判断した (区分 ウ)。

### 【小児薬物療法検討会議の①、②、③、④および⑤に対する見解】

小児薬物療法検討会議において検討されていた、SLE、強皮症、全身性血管炎、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患は、その多くが治療に抵抗して死亡率が高く、または重い障害を残すような難治性病態を特徴とする。治療の主体はステロイド剤ではあるが、ステロイド抵抗性や副作用の問題もあり、現在、寛解導入を目的としてシクロホスファミドとの併用療法が公知の療法として広く用いられている。本剤の使用により、これらの疾患の生命予後は改善し、患者のQOLの向上にも多大に貢献していることから、医療上の有用性は高いと判断した（区分ウ）。

（小児薬物療法検討会議の報告書抜粋）

わが国の全国調査によると、SLEは16歳未満の子供10万人に4.70人、若年性皮膚筋炎は1.74人、混合性結合組織病は0.33人、全身性血管炎（川崎病を除く）は0.19人、強皮症は0.10人であるが、これらの小児リウマチ性疾患がIVCYの対象となる（横田俊平、平成12年度厚生科学研究補助金（H11-子ども-003））。特に、SLEでは、ループス腎炎や中枢神経ループスなどの難治性病変の治療に不可欠な薬剤であり（Clin Rheumatol 2006;25:515-9, リウマチ 2003;43: 932-7, Clin Rheumatol 2004;23:395-9）、実際の治療方式が提案・施行され有効性が示されている（Pediatr Clin North Am1995; 42:1223-38, J Pediatr 2000;136:243-7, Paediatr Drugs 2007;9:371-8, Lupus 2007;16:677-83）。また、強皮症（リウマチ 2003;43: 660-6）、血管炎症候群（J Pediatr 2004;45:517-22, 小児内科 1996;28:530-5）および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患の一つである若年性皮膚筋炎（Neurology 1980;30:286-91, リウマチ 2002;42:895-902）の重症型においても、IVCYの重要性は広く周知されている。安全性についても既存の治療法と比較して優れており、本邦ではすでにリスク・ベネフィットを勘案した上で難治性の各種リウマチ性疾患に広範に使用されている。

本剤の作用機序から鑑みて、副作用の報告も少なくない。短期的なものとしては、骨髄抑制、易感染性、嘔気、脱毛、白血球・血小板減少、出血性膀胱炎、肺障害、心毒性、アレルギー反応等が報告されている。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響、悪性腫瘍の出現が問題にされている。結論として、疾患の重篤性と、より良い代替治療がないことから、リスク・ベネフィットを勘案した上で、臨床的にその必要性は極めて高いと考えられる。

### 3. 欧米4カ国の承認状況等について

#### （1） 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	悪性腫瘍 シクロホスファミドは感受性悪性腫瘍に対しては単独で効果があるが、他の抗悪性腫瘍剤と同時に又は連続してよく使用される。シクロホスファミド治療に感受性のある悪性腫瘍は以下のものがある。

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 悪性リンパ腫（ANN Arbor 分類でのⅢ期とⅣ期）、ホジキン病、リンパ球性リンパ腫（小結節又は広汎性）、混合細胞型リンパ腫、組織球性リンパ腫、バーキットリンパ腫</li> <li>2. 多発性骨髄腫</li> <li>3. 白血病：慢性リンパ球性白血病，慢性顆粒球性白血病（急性転化には通常無効である） 小児においては急性骨髄性と単球性白血病，急性リンパ芽球性（stem-cell）白血病（寛解期に投与されるシクロホスファミドは第1寛解期の延長に効果を有する）</li> <li>4. 菌状息肉腫（進行性）</li> <li>5. 神経芽腫（播種性）</li> <li>6. 卵巣癌</li> <li>7. 網膜芽腫</li> <li>8. 乳がん</li> </ol> <p>非悪性腫瘍</p> <p>腎生検で診断された小児の微小変化型ネフローゼ症候群</p> <p>シクロホスファミドは、腎生検で診断された小児の微小変化型ネフローゼ症候群の注意深く選択された症例において使用する。しかし、初回治療として使用してはならない。</p> <p>十分な副腎皮質ステロイド治療にて適切な効果が得られなかったか、副作用が認容できなかったこの疾患の小児に使用するシクロホスファミドは、寛解を導入するかもしれない。シクロホスファミドは、成人のネフローゼ症候群又は他の腎疾患への適応はない。</p>
用法・用量	<p>悪性疾患の治療 成人・小児 抗腫瘍薬として使用する場合、血液学的に異常のない患者には、40-50mg/kg を2日から5日に分割し静脈内投与する。別の静脈内投与方法として、10-15mg/kg を7日から10日毎に、あるいは3-5mg/kg を週2回投与する。経口投与の場合は、初回投与および維持投与ともに1-5mg/kg/日の範囲で投与する。静脈内投与や経口投与に関しては、他に多くの用法・用量が報告されている。用法・用量は、抗腫瘍活性の程度と白血球減少症の両方あるいはいずれかの状態を勘案して調整する。白血球数の2000個/mm<sup>3</sup>以下の一過性の減少（短期治療後）、あるいは継続した3000個/mm<sup>3</sup>以下の減少（継続療法）は、顕著な顆粒球減少症や重篤感染のリスクが無ければ、認容する。他の細胞毒性薬と併用される場合、他の薬剤同様、本剤の減量を考慮する。</p> <p>「最低限」生検で確認されている小児のネフローゼ症候群に対しては、</p>

	毎日 2.5-3mg/kg を経口で 60-90 日間投与することが推奨されている。
承認年月（または米国における開発の有無）	②の疾患の一部を除き、①、③、④、⑤ともに未承認 (2010年6月4日現在)
備考	
2) 英国	
効能・効果	本剤は細胞障害性薬で、成人・小児の悪性腫瘍治療に用いる。単剤で幅広い悪性腫瘍の縮小にある程度の効果を有する。本剤は他の細胞障害性薬、放射線あるいは手術と併用して使用される。
用法・用量	投与量、投与経路、投与間隔は腫瘍の種類、ステージ、患者の一般状態、他の化学療法あるいは放射線療法との併用の有無により決定する。多くの適用症で用いられる用法・用量は以下のとおり。治療は明確な回復や改善が認められるまで継続する。なお、白血球減少症の程度が容認できない場合は中断する。 一般的な用法・用量：80-300mg/m <sup>2</sup> を毎日単回静脈内投与、或は分割して経口投与する。300-600mg/m <sup>2</sup> を週1回静脈内投与する。 高用量での用法・用量：600-1500mg/m <sup>2</sup> を単回静脈内投与あるいは短時間の点滴で、10-20日間隔で投与する。
承認年月（または英国における開発の有無）	①、②、③、④、⑤ともに未承認 (2010年6月4日現在)
備考	
3) 独国	
効能・効果	シクロホスファミドは、他の化学療法と併用又は単独にて下記疾患に使用 白血病： 急性又は慢性リンパ性および骨髄性白血病 悪性リンパ腫： ホジキン，非ホジキン悪性リンパ腫，形質細胞腫 転移性および原発性悪性固形腫瘍： 卵巣癌，睾丸腫瘍，乳癌，肺小細胞癌，神経芽腫，ユーイング肉腫 自己免疫疾患の増悪期： 例えば、関節リウマチ，乾癬性関節炎， <u>全身性エリテマトーデス</u> ， <u>強皮症</u> ， <u>全身性血管炎</u> （例 ネフローゼ症候群），糸球体腎炎の特定のタイプ（例 ネフローゼ症候群），重症筋無力症，自己免疫性溶血性貧血，寒冷凝集素疾患

	臓器移植時の免疫抑制治療
用法・用量	50mg 錠 1日1-4錠(50-200mg)以上 100mg、200mg、500mg、1g 注射液 成人・小児とも連日投与:1日3-6mg/kg(120-240mg/m <sup>2</sup> )、間歇投与(2-5日間隔):10-15mg/kg(400-600mg/m <sup>2</sup> )、大量間歇投与(21-28日間歇):20-40mg/kg(800-1600mg/m <sup>2</sup> )、白血球が減少してきた場合は、一時休業し、回復を待って再び継続投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
承認年月(または独 国における開発の有 無)	①、②、③、④、⑤ともに承認(2010年6月4日現在)
備考	
4) 仏国	
効能・効果	転移性乳癌(腺癌)のアジュバント治療 卵巣癌、肺小細胞癌および肺非小細胞癌、セミノーマ、睾丸胎児性癌、 神経芽腫、ホジキン、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、急性白血 病、特にリンパ性白血病 高用量では、自家および同種の骨髄移植の前処置 低用量では、リウマチ、 <u>全身性エリテマトーデスのいくつかの重篤な 症状</u> 、ステロイド抵抗性の自己免疫ネフローゼ
用法・用量	シクロホスファミド経口投与の主な適応症は自己免疫性疾患である。 しかし、特定の抗腫瘍化学療法のプロトコールにも錠剤が記載されて いる。 成人および小児の通常用量は <u>100-200mg/m<sup>2</sup>/日</u> (すなわち、 <u>2.5-5mg/kg/ 日</u> )の1-14日間サイクルである。投与を2-4週ごとに反復する。長期 療法では、それより低い用量 <u>40-100mg/m<sup>2</sup>/日</u> (すなわち <u>1-2.5mg/kg/ 日</u> )を中断せずに使用できる。 錠剤は朝に空腹状態で服薬し、服薬時および服薬直後に十分量の飲み 物を摂取する。
承認年月(または仏 国における開発の有 無)	②の疾患を除き、①、③、④、⑤ともに未承認 (2010年6月4日現在)
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業が申請を前提に実施した海外臨床試験は捕捉されなかった。

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

以下に文献の検索方法を示した。

進行性自己免疫疾患のうち、要望のあった疾患（全身性血管炎、SLE、多発性血管炎、ウェゲナ肉芽腫症、強皮症、若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病）と皮膚筋炎と密接に関連すると考えられた多発性筋炎に対するシクロホスファミドの使用実態を調査するため、成人、小児を区別せず、海外文献についてはMEDLINE および EMBSE のデータベースを用いて検索した。MEDLINE は捕捉数が少なかったため、EMBSE での結果を検索式とともに以下に示した。

#### 文献検索（EMBSE, 1974年～2010年5月10日 現在）

Cyclophosphamide 132,657

- + Systemic Vasculitis（全身性血管炎）1,397
- + Wegener Granulomatosis（ヴェゲナ肉芽腫症）7,862
- + Systemic Lupus Erythematosus（全身性エリテマトーデス）49,229
- + Microscopic Polyangiitis（顕微鏡的多発血管炎）587
- + Periarthritis Nodosa（結節性動脈周囲炎）213
- + Polyarteritis Nodosa（結節性多発動脈炎）6,180
- + Scleroderma（強皮症）15,963
- + Dermatomyositis（皮膚筋炎）9,192
- + Polymyositis（多発性筋炎）153
- + Mixed Connective Tissue Disease（混合性結合組織病）2,479

以上の検索結果に、更に human と Randomized Controlled Trial で絞込みをかけたところ、178 文献が捕捉され、うち、3 件が二重盲検比較試験の報告であった。

国内文献については医中誌のデータベースを用い検索を行った。

#### 文献検索（医中誌, 1983年～2010年5月20日 現在）

シクロホスファミド 635

- + 血管炎 53
- + 全身性エリテマトーデス 27
- + 皮膚筋炎 15
- + 多発性筋炎 10
- + 混合性結合組織病 3
- + 強皮症 14

以上の検索結果に“無作為化試験”の検索語を加えたところ、捕捉されなかった。そこで、シクロホスファミドが上記の疾患の治療に用いられた文献全てを調査した。ちなみに、捕捉件



数は血管炎 53 件、SLE27 件、皮膚筋炎 15 件、多発性筋炎 10 件、混合性結合組織病 3 件、強皮症 14 件であり、少数症例を対象とした報告が多かった。

小児に関しては、厚生労働省が主管する小児薬物療法検討会の報告書（平成 21 年 7 月 29 日）に、文献調査の結果が記載されていた。

文献検索（Pub Med, 2007 年 1 月 28 日現在）

Cyclophosphamide 47,610

+ pulse（間歇）936

+ rheumatic disease（リウマチ性疾患）67

+ child or pediatrics（小児）11

なお、二重盲検比較試験の公表論文は捕捉されなかったとの報告であった。

#### 1) 有効性を示す文献（二重盲検比較試験）

成人で捕捉された二重盲検比較試験は、以下の 3 つであった（小児薬物療法検討会議報告書抜粋）。

①重度結節性多発動脈炎および顕微鏡的多発血管炎に対し、コルチコステロイドと併用した 6 回シクロホスファミドパルス投与（1 回投与量記載なし）と 12 回シクロホスファミドパルス投与とで有効性を比較する試験を実施した。平均（±SD）フォローアップ期間は 32±21 ヶ月であった。生存分析の結果、12 回シクロホスファミドパルス投与群で再発率が有意に低く（ $p=0.02$ ，ハザード比 [HR]=0.34）、無事象生存率が有意に高かった（ $p=0.02$ ，HR=0.44）。一方で、死亡率は有意差のない（ $p=0.47$ ）ことが明らかになった。これらの結果から、6 回シクロホスファミドパルス投与の治療効果は、特に再発リスクの点で 12 回シクロホスファミドパルス投与より劣ることが判明した。シクロホスファミドパルスの副作用として、無月経、白血球減少症、軽度血小板減少症、帯状疱疹などがみられた。（*Arthritis Rheum.* 2003;49:93-100）

②ループス腎炎に対する、メチルプレドニゾロンパルス療法とシクロホスファミドパルス療法（長期および短期）との比較試験。シクロホスファミドパルス群（1 回投与量 500～1000mg/m<sup>2</sup>）はメチルプレドニゾロンパルス群より、腎機能の維持に有効であり、より長期間にわたって投与されたほうが、原病の再燃回数も減少させた。長期シクロホスファミドパルス群でみられた副作用として、卵巣不全（5 例/13 例）、骨壊死（4 例/14 例）、白内障（3 例/14 例）があった。（*Lancet* 1992;340:741-5）

③ループス腎炎に対し、メチルプレドニゾロンパルス療法群、シクロホスファミドパルス療法群、両者併用群について、腎性寛解の割合、血漿クレアチニンの上昇、腎不全への進行防止について、比較試験が行われた。シクロホスファミドパルス群（1 回投与量 500～1000mg/m<sup>2</sup>）は、両者併用群より低いが、メチルプレドニゾロン群より明らかに腎性寛解が図れた（62% vs 85% vs 29%）。また、副作用の出現については両者に大きな差異は認められなかった（無月経 11%、複数回の感染症 26%、帯状疱疹 15%）。（*Ann Intern Med.* 1996;125:549-57）

2) 有効性を示す文献 (無作為化試験およびその他)

【成人】

文献による使用実態調査で、有効性、安全性を記載した報告を疾患群ごとに纏めた。

①全身性血管炎

資料番号	雑誌名 公表年	対象疾患 (例数)	目的・レジメン	結論
1	Arthritis & Rheumatism 2005 Vol.52 (8) 2461-9	抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連性血管炎 (95) <sup>1</sup>	経口投与での CYC と MTX の有効性比較 cCYC 群 (46) : 2mg/kg/day 毎日 (最大 150mg/day) 寛解まで (最低 3、最高 6 ヶ月)  MTX 群 (49) : 経口 15mg/week 漸増最大 20-25mg/week、12 週間継続	寛解率 cCYC 群 : 93.5% (43/46) MTX 群 : 89.8% (44/49) 再発率 cCYC 群 : 46.5% MTX 群 : 69.5% 再発までの時間は CYC 群の方が長い
2	Ann Intern Med 2009 Vol.19 (150) 670-80	ANCA 関連血管炎 (149) <sup>2</sup>	CYC の経口投与とパルス投与の比較 pCYC 群 (76) : 15mg/kg、2-3 週毎+PS cCYC 群 (73) : 2mg/kg 毎日+PS	寛解到達時間 両群で差無し 寛解率 (9 ヶ月時点) pCYC 群 88.1% cCYC 群 87.7% 総投与量 : pCYC 群 < cCYC 群
3	Nephrol Dial Transplant 2001 Vol.16 2018-27	ANCA 関連血管炎 (143) <sup>3</sup>	RCT の 3 試験 (メタアナリシス) (経口とパルス比較) pCYC 群 【Trial-1】 15mg/kg/pulse、最初の 3 回は 2 週毎、その後は 3 週毎に投与。 【Trial-2】 700mg/m <sup>2</sup> で寛解まで 3 週毎に投与。翌年は 4、5、あるいは 6 週毎。 【Trial-3】 750mg/m <sup>2</sup> /月で 1 年間。  cCYC 群 【Trial-1】 2mg/kg/day、3 ヶ月 (中央値) 【Trial-2】 2mg/kg/day、寛解後 1 年で 25%まで減量し 4 ヶ月毎投与とする。 【Trial-3】 2mg/kg/day の 1 年間投与。	cCYC 群との比較で pCYC 群の寛解率 (OR 0.29; 95%CI 0.12-0.73)、感染リスク (OR 0.45; 95%CI 0.23-0.89)、白血球減少 (OR 0.36; 95%CI 0.17-0.78)、再発率 (OR 1.79; 95%CI 0.85-3.75) であった。
4	埼玉医科大学雑誌 2002 Vol.29 (4) 221-8	MPO-ANCA 陽性壊死性半月体形成性糸球体腎炎 (20)	CYC パルス療法の有効性の検討 MP のパルス療法 (3 日間、7mg/kg) の後 pCYC 群 : 750mg/回、4 週毎 1 年間、次の 2 年間は 6 ヶ月毎。	治療 3 ヶ月間 MPO-ANCA 値は pCYC 治療群で有意に低下。pCYC 療法は初期から実施することで、腎予後、生命予後の改善に有効。

CYC:シクロホスファミド、pCYC:間歇シクロホスファミド投与 (IVCY)、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

<sup>1</sup> ヴェゲナ肉芽腫症 89 例、顕微鏡的多発血管炎 6 例

<sup>2</sup> ヴェゲナ肉芽腫症 56 例、顕微鏡的多発血管炎 71 例、腎限局性血管炎 22 例

<sup>3</sup> ヴェゲナ肉芽腫症 101 例、顕微鏡的多発血管炎 42 例

②全身性エリテマトーデス

資料番号	雑誌名 公表年	対象となつた臓器障害 (例数)	目的・レジメン	寛解率 (再発率)
5	Am J Med 2006 Vol.119 355.e25-355.e33	ループス 腎炎 (212)	経口とパルス療法の有効性比較 pCYC 群 (109 例) : 初回投与量 500mg/m <sup>2</sup> 、但し 1000mg/m <sup>2</sup> を目途。6 ヶ月間、毎月投与、その後は3 ヶ月毎に6回投与。 cCYC 群 (103 例) : 1-2mg/kg で経口投与、6-9 ヶ月継続。	cCYC 群の方が pCYC 群に比べ、完全寛解率は高かった (P=0.004)。 CYC の総投与量が初期治療効果と卵巣に対する毒性を決定した。cCYC は強毒性のため、high-risk 患者に適用。
6	N Engl J Med 2005 vol.353 (21):pp2219-28	ループス 腎炎 (140)	ループス腎炎に対する pCYC (69 例) と mycophenolate mofetil (MMF, 71 例) の有効性比較 (非劣性試験) pCYC 群 : 500-1000mg/m <sup>2</sup> 3 ヶ月毎+プレドニゾロン (1mg/kg/day) MMF 群 : 500mg を 1 日 2 回経口投与、2 週目は 750mg を 1 日 2 回に増量、更に白血球数を勘案しながら最大 1000mg (1 日 3 回) に増量	24 週目の判定では、ループス腎炎に対する寛解導入効果は MMF の方が効果は高い。また安全性の面も良好。 但し、治験期間中の総有害事象数は pCYC の方が少なかった。
7	Nephrology (Carlton). 2005 Oct;10(5):504-10.	ループス 腎炎 (44)	ループス腎炎に対する pCYC (25 例) と mycophenolate mofetil (MMF, 11 例) の有効性比較。 pCYC 群 : 750-1000mg/m <sup>2</sup> 毎月+プレドニゾロン (1mg/kg/day) MMF 群 : 2g/day、6 ヶ月投与	両治療法ともに有効性、安全性は同等。 寛解率は pCYC 群 52%、MMF 群 58% (P<0.70)。臨床検査値、有害事象発現率に差なし。

CYC:シクロホスファミド、pCYC:間歇シクロホスファミド投与 (IVCY)、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

③強皮症

資料番号	雑誌名 公表年	対象となつた臓器障害 (例数)	目的・レジメン	寛解率 (再発率)
8	Arthritis & Rheumatism 2007 Vol.56 (5) 1676-84	活動性の 肺病変 (158)	cCYC 群と placebo 群の治療 1 年後の health-related quality of life (HRQOL) の比較	統計学的に各種の健康スコアが cCYC 群で有意に改善 (p<0.05)
9	Arthritis Research & Therapy 2008 Vol.10, R124, p1-9	間質性肺 病変 (263)	CYC の経口、静注投与の有効性比較 (3 つの RCT 試験 meta-analysis と 6 つの前方向視的研究のまとめ) pCYC 療法 : 投与間隔、投与量は試験ごとで異なる。投与量の範囲は 600-900mg/m <sup>2</sup> 。 cCYC の場合 : 1-2mg/kg/day	強皮症関連間質性肺炎の症状改善に CYC は有効ではなかった (12 ヶ月)。 努力肺活量、肺拡散能力に変化なし。

10	Arthritis & Rheumatism 2003 Vol.48 pp2256-61	間質性肺病変, 皮膚硬化 (13)	cCYC (2-2.5mg/kg/day) と MP (30mg/day 隔日) の1年間にわたる併用療法の評価 (特に血管内皮機能と臨床所見)	内皮機能スコア (E-selectin, トロンボモジュリン) と臨床検査値で有効性を評価。初期の強皮症に対しては、follow up 終了時、内皮機能スコア、肺機能等が有意に改善 (p<0.05)。
----	--	-------------------	--	--

CYC:シクロホスファミド、pCYC:間歇シクロホスファミド投与、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

④多発性筋炎/皮膚筋炎

資料番号	雑誌名 公表年	対象となった臓器障害 (例数)	目的・レジメン	寛解率 (再発率)
11	Rheumatology 2007;46:124-130	間質性肺炎 (17)	多発性筋炎/皮膚筋炎を伴う進行性間質性肺炎患者のpCYC療法について pCYC : 300-800mg/m <sup>2</sup> (4週毎に6回投与) +PS : 0.5-1mg/kg/day (2週まで、その後は漸減)	有効性を労作性呼吸困難、肺機能試験 (肺活量:VC%)、HRC-Tomography で判定。 VC% : 15%改善 (p=0.0034) HRCT 異常像 : 24→14%に改善 (p=0.0055) 死亡も重篤な毒性も観察されなかった。
12	Inter Med 2008 Vol. 47: 1935-40)	血管炎を伴う皮膚潰瘍 (case report)	pCYC : 10-15mg/kg 3-4週毎、10回投与+PS : 10→7.5→5mg/day (漸減)	pCYC の反復投与療法は血管炎を伴う皮膚筋炎の臨床的寛解に有効。
13	Pediatric Drugs 2002 Vol.4(5): pp315-21	皮膚, 筋症状, 及び間質性肺病変 (総説)	cCYC 群 : 50-75mg/m <sup>2</sup> pCYC 群 : ≥500mg/m <sup>2</sup>	難治性皮膚筋炎に有効。

pCYC:間歇シクロホスファミド投与、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

要望のあった疾患ごとにシクロホスファミドの使用実態を文献調査したところ、本剤はステロイドとの併用で治療が困難な難治性疾患の寛解導入に広く用いられていることを確認した。投与ルートは経口あるいは静脈内 (パルス) で、投与量は経口では、体重換算で1~2mg/kg/日の例が多く、最大2.5mg/kg/日であった。静脈内 (パルス) では、体表面積換算で250~1000mg/m<sup>2</sup>の範囲で、500mg/m<sup>2</sup>の投与例が多かった。投与間隔は、低用量では連日、高用量では白血球数の減少を勘案しながら3~4週間隔で投与されていた。これらの投与量、投与間隔はドイツで承認されている用法・用量を逸脱するものではなかった。

【小児 (小児薬物療法検討会会議報告書抜粋)】

小児については、小児薬物療法検討会議より使用経験のある疾患群ごとに、文献による使用実態調査が行われており、その報告を下表に示した。

疾患名	文献上での用量範囲	後方視的研究数 (有効報告数)	ケースシリーズ数 (有効報告数)	ケースレポート数 (有効報告数)
SLE	500~1,000 mg/m <sup>2</sup>	2件 (2件)	11件 (11件)	9件 (9件)
強皮症	500 mg/m <sup>2</sup>	-	-	2件 (2件)
大動脈炎症候群	1.5~2 mg/kg	-	1件 (0件)	2件 (2件)
結節性多発動脈炎	500~600 mg/m <sup>2</sup>	1件 (1件)	-	5件 (5件)
顕微鏡的多発血管炎	500 mg	-	-	1件(1件)
若年性皮膚筋炎	500~1,000 mg/m <sup>2</sup>	-	1件 (1件)	2件 (2件)
混合性結合組織病	700 mg/m <sup>2</sup>	-	1件 (1件)	3件 (3件)

### 【有効性の疾患ごとのまとめ (成人・小児)】

疾患病態は基本的に成人と小児で同じであるが、成人については上述の文献や代表的な報告をもとに、小児については小児薬物療法検討会議の報告を引用し、有効性について以下に纏めた。

#### ①全身性血管炎 (大動脈炎症候群, 結節性多発動脈炎, 顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症)

成人の報告では、シクロホスファミドとプレドニゾロンとの併用で、抗好中球抗体 (ANCA) が関与する全身性血管炎の治療報告が多数みられ、これらの疾患に対し公知の治療法と考えられた。しかしながら、シクロホスファミドの毒性が問題となることから、シクロホスファミドの代わりにメトトレキサートとの併用で評価が行われている。その結果、メトトレキサートの代替使用は可能だが、難治性 (広範囲の病変で肺も関連している場合) の疾患の寛解誘導には不向きで、再発率もシクロホスファミドより高いとの結果であった。治療 1 年後も免疫抑制を継続する必要性を示唆するものであった。【Arthritis & Rheumatism 2005;52: 2461-9】

シクロホスファミドの投与方法として、ANCA 関連血管炎の患者を対象にパルス投与と連日経口投与の有効性・安全性の比較が行われている。寛解までの時間は、両投与群ともに差はなく (HR 1.098 [95%CI, 0.78-1.55])、9 ヶ月時点での寛解達成率は 88.1% vs 87.7%であった。総投与量は経口投与で 15.9g (11-22.5g)、パルス投与で 8.2g (5.95-10.55g) であり、この投与量の差が副作 (白血球減少症) の発現件数に関わっている。【Ann Intern Med 2009;19:670-80】

シクロホスファミドの経口とパルス療法の有効性・安全性の比較が、メタアナリシスされており、上述の成績を裏付けるものであった。【Nephrol Dial Transplant 2001;16:2018-27】

その他、ケースレポートを中心に有効性を示す報告が公表されている。

小児を対象とした報告では、全身性血管炎のうち、結節性多発動脈炎 (PAN) では後ろ向き研究で評価が行われており、対象の PAN 26 症例 (平均年齢 9.3 歳) のうち、無

治療が 4 例、治療例では経口プレドニゾロン単独 9 例、プレドニゾロンと経口シクロホスファミド (2mg/kg/日、3 ヶ月投与) の併用 13 例 (経口プレドニゾロンのみ 11 例、ステロイドパルス療法と経口ステロイド投与 2 例) の生存率が検討されている。プレドニゾロンとシクロホスファミドの併用群ではそれぞれ 1 年、5 年生存率は 72.5%、60% と良好で、PAN の治療には効果的であり迅速で積極的な治療が必要であることが示されている。(Pediatr Nephrol 2000;14:325-7)

## ②SLE

成人の報告では、ステロイド薬および複数の免疫抑制薬に抵抗性の SLE 患者 14 例 (平均年齢 35±10 歳) に、50mg/kg の大量のシクロホスファミドを連続 4 日間投与した。14 例中 11 例で著明な臨床症状の改善、SLE 疾患活動性インデックス (SLEDAI) の低下およびステロイド薬の減量が図れ、各臓器に対して良好な反応を示した。この結果、5 例が完全寛解に、6 例は部分寛解に到達することができた。(Arthritis Rheum 2003;48:166-173)

また、成人の重度ループス腎炎の報告では、シクロホスファミド (0.75g/m<sup>2</sup>) とメチルプレドニゾロンによる標準的なパルス療法を受けた 38 例の重度ループス腎炎患者 (平均年齢 26±11 歳) を対象に、その転帰を SLE 疾患活動性インデックスの改善度で評価し、不良な予後に関連する変数を特定する目的で前向き研究を行った。8 年間のフォローアップ期間経過時点で、患者のうち 5 例 (13%) で末期腎不全 (ESRD) が、10 例 (26%) で持続性のタンパク尿 (24 時間あたり 1g を超える) が、15 例 (39%) で少なくとも 1 回の再燃がみられた。ESRD に関連する主な変数は、高い慢性指数、間質性線維症 (p=0.04)、持続的高血圧 (p<0.0001)、治療後の低補体血症 (p=0.002) であった。持続性のタンパク尿と関連したのは、尿管萎縮 (p=0.01)、持続的高血圧 (p=0.0001)、治療後の低補体血症 (p=0.0281) であった。持続的な抗二重鎖 DNA 抗体陽性と治療後にも認められる低補体血症 (p=0.0118) が、腎炎再燃と関連していることが判明した。(Lupus 2003;12:287-96)

コルチコステロイドとの併用で、シクロホスファミドパルス静注療法 (IVC) とミコフェノレートモフェチル (MMF) 経口療法の増殖性ループス腎炎に対する寛解誘導効果の比較が無作為化比較試験として行われている。WHO 分類クラスでⅢおよびⅣのループス腎炎患者を IVC 群 (25 例、750-1000mg/m<sup>2</sup>、毎月、6 ヶ月間) と MMF 群 (19 例、2g/日、毎日、6 ヶ月間) に分け、寛解率、臨床検査値を指標に検討したところ、寛解率は IVC 群で 52% (13/25)、MMF 群で 58% (11/19) であった (p=0.70)。なお、完全寛解は IVC 群で 12%、MMF 群で 26%であった (p=0.22)。ヘモグロビン、ESR、血清アルブミン、蛋白尿、腎臓機能、SLE 活動指標スコア等については両群で差はみられなかった。治験終了時点での腎生検では、両群ともに活動指数は顕著に低下していた。慢性化指数は両群で上昇したが、IVC 群だけが顕著であった。副作用は、両群ともほぼ同じであった。これらのことから、シクロホスファミドに代えて、MMF をステロイ

ドとの併用でループス腎炎の中等度から高度の患者に投与することにより寛解誘導が可能との報告であった。【Nephrology (Carlton) 2005;10:504-10】

小児の報告では、後ろ向き研究が 2 件ありいずれも有効性が示されている。一つ目の研究では小児期発症 SLE (30 例) を治療法 (が採用された時期) により 3 群に分類した: I 群 8 例 (平均 10.5±2.9 歳); [寛解導入] メチルプレドニゾロンパルス (mPSL) 療法+[維持療法] プレドニゾロン (PSL) 経口単独、II 群 10 例 (平均 14.6±2.0 歳); [寛解導入] mPSL パルス療法+[維持療法] PSL 経口+ミゾリビン (MZB) またはアザチオプリン (AZP)、III 群 12 例 (平均 11.3±2.4 歳); [寛解導入] mPSL パルス療法+経静脈的シクロホスファミドパルス療法 (500mg/m<sup>2</sup>) +[維持療法] PSL 経口+MZB または AZP。治療開始から 3 年後の C3、C4、血清補体価、抗 DNA 抗体価、SLEDAI スコア、再燃回数が統計学的に比較検討され、結果としては、発症時 3 群間で C3、C4 に有意差はなかった (C3:49.0 vs 65.0 vs 35.5mg/dL, C4: 5.0 vs 8.5 vs 3.5mg/dL) が、III 群で血清補体価は有意に低く (11.7 vs 26.9 vs 10.8U/mL)、抗 DNA 抗体価は有意に上昇していた (31.0 vs 17.5 vs 255.0IU/mL)。3 年後には III 群で C3 (72.0 vs 68.0 vs 87.0mg/dL)、C4 (9.0 vs 10.0 vs 11.0mg/dL)、血清補体価 (28.4 vs 28.6 vs 32.7U/mL) は有意に上昇し、抗 DNA 抗体価 (12.0 vs 6.8 vs 6.3U/mL)、再燃回数 (1.0 vs 0.67 vs 0.33 回) は低下した (いずれも p<0.05)。このことより、小児期発症 SLE の初期および維持療法で PSL に免疫抑制剤あるいはシクロホスファミドを併用することで良好な治療効果が認められたと考えられた。(リウマチ 2003;43:632-7)

もう一つの研究では小児期発症のループス腎炎 33 例 (平均 10.4±3.1 歳) において、臨床的および血液学的データの推移が後ろ向き研究により解析されている。I 群 19 例はコルチコステロイド単独あるいは AZP の併用を行った群、II 群 14 例はコルチコステロイドに経静脈的シクロホスファミドパルス療法 (0.5g/m<sup>2</sup>) を併用した群で、前者と比較して後者が生存率 (死亡例: 6 vs 0)、腎生存率 (糸球体濾過率: 80 vs 91 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) とも優っており、後者では治療を中止できた症例が 1 例みられた。このことより、小児ループス腎炎の経静脈的シクロホスファミドパルス療法は有効であったと述べられている (J Nephrol 2002;15:123-9)。またこれら以外にもケースシリーズ、ケースレポートとして、有効性を報告した論文は多い。

### ③強皮症

成人の報告では、強皮症における微小血管構造の内皮損傷は、血管内皮細胞の接着分子の増加、および E-セレクトインやトロンボモジュリンといった血管内皮細胞に関連するサイトカインの増加と関連していることから、13 例 (平均年齢 37.8±11.3 歳) の初期強皮症患者においてプレドニゾロン・シクロホスファミド (2~2.5mg/kg/日) 併用療法が、血管内皮細胞に関連する E-セレクトインおよびトロンボモジュリンの濃度と患者の臨床症状にどのような影響を与えるかについて調べられた。シクロホスファミドとプレドニゾロンの併用療法によって、E-セレクトイン値は治療前 51ng/mL が治療後

33.4ng/mL に、トロンボモジュリン値は治療前 82ng/mL が治療後 74.6ng/mL と有意に低下した（前者  $p=0.008$ 、後者  $p<0.001$ ）。また、臨床症状や血液検査においては、強皮症の治療評価に一般に使用される skin score は治療前 48 点が治療後 32 点と著明に低下し（ $p=0.007$ ）、肺拡散能（DLco）も治療前 64.3%が治療後 76.3%と有意に改善した（ $p<0.001$ ）。（*Arthritis Rheum* 2003;48:2256-61）【資料 10 と同じ】

強皮症と間質性肺炎に罹患した患者の肺機能へのシクロホスファミドの治療効果についてシステミックレビューとメタアナリシスが行われている。治療 12 ヶ月後の強制肺活量、一酸化炭素拡散能を指標に検討したところ、それぞれ、ベースラインからの変化が 2.83%（95%CI, 0.35-5.31）、4.56%（95%CI, -0.21-9.33）であり、後者においては統計学的有意な差は認めなかった。シクロホスファミド治療は強皮症が関連する間質性肺炎に対して臨床的意義のある改善を示さないとの報告であった。【*Arthritis Research & Therapy* 2008;10: p1-9】

活動性の強皮症に起因する肺障害患者を対象に、シクロホスファミド治療が患者の QOL（HR-QOL）に及ぼす影響について大規模に調査されている（158 例）。79 例ずつ、強皮症の治療でシクロホスファミドの投与を受けた群（投与量の記載無し）とプラセボ群とに分け、QOL への影響を 3 つの健康指標（SF-36、HAQ-DI と Mahler's dyspnea index）と SF-60 を用いて検討した。その結果、HAQ-DI、SF-36、一般状態、精神的活力、精神衛生スコア等において、シクロホスファミドはプラセボに対して有意に改善していた（ $p<0.05$ ）。また、シクロホスファミド投与群では、プラセボ群に比べ以下の項目等で臨床的に重要な改善（MCID）が達成されている：一時的な呼吸困難指標スコア（46.4% vs 12.75%）、SF36 mental component 要約スコア（33.3% vs 18.5%）。シクロホスファミドによる 1 年間の治療により、強皮症による肺障害患者の HR-QOL は改善されたことから、本剤の有用性が示唆される。【*Arthritis & Rheumatism* 2007;56:1676-84】

小児では、ケースレポートのみであるが有効性を示した報告がある。

#### ④多発性筋炎／皮膚筋炎，混合性結合組織病

皮膚筋炎や多発性筋炎は稀な疾患であり、報告数は少ないが、シクロホスファミド（50-75mg/m<sup>2</sup>）の経口連日投与により、治療抵抗性の皮膚筋炎が寛解したとの報告がある。【*Pediatric Drugs* 2002;4: 315-21】

また、多発筋炎/皮膚筋炎を伴う進行性間質性肺炎の治療に本剤のパルス療法が試みられている。17 例に対し、シクロホスファミド（300-800mg/m<sup>2</sup>）と経口プレドニゾン（0.5-1mg/kg/日；後に減量）の併用投与で、肺活量の改善（10%以上、 $p=0.0034$ ）、高解像度-computed tomography（HRCT）の画像改善（10 ポイント以上、 $p=0.0055$ ）があり、有効であったとの報告がある。【*Rheumatology* 2007;46:124-30】

ケースレポートではあるが、プレドニゾン（10→7.5→5mg/日漸減）とシクロホスファミド（10-15mg/kg で 3～4 週毎、10 回投与）の併用投与で、血管炎と皮膚筋炎の患者の臨床的寛解の誘導に有効であったとの報告がある。【*Inter Med* 2008;47:1935-40】



小児では、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病）についても、先の表に示したように、有効性を示す文献が公表されている。

## （2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### 1) Cochran Review

成人での評価はあるが、小児についての評価はない。

#### ①Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis (Review). Suarez-Almazor ME, et al.

シクロホスファミドは抗マラリア薬やサラゾピリンのような疾患修飾抗リウマチ薬と同程度に、またメトトレキサートよりは効果は弱いですが、臨床的にも統計学的にも関節リウマチ患者における疾患活動性の抑制に有効である。しかし、毒性は強く、その使用は有用性が危険性に優る場合に限る。

#### ②Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Review). Trevisani VFM, et al.

中枢神経性ループスにおいては、シクロホスファミド治療はメチルプレドニゾロンパルス治療と比較して有用性が高いことが示唆されているが、明確な結論を得るには大規模で十分なランダム化対照試験を必要とする。

#### ③Treatment for lupus nephritis (Review). Flanc RS, et al.

将来新薬剤が登場しそのランダム化対照試験が完了するまで、ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法が増殖性ループス腎炎の腎機能を保持するための治療として最良の方法である。最少有効量で最短期間の投与が生殖腺の毒性を最小限にする。

#### ④Interventions for renal vasculitis in adult (Review). Walters G, Willis NS, Craig JC

腎血管炎は急速に進行する糸球体腎炎であり、急速に腎機能の消失に至る。ステロイドとシクロホスファミドを併用した免疫抑制療法が標準的な治療として推奨される。シクロホスファミドの間歇静脈内投与は、寛解率は高いが再発のリスクもある。アザチオプリンは、寛解後の維持療法として効果がある。

### 2) その他のレビュー

①SLE の難治性病態の解明と治療の展開－難治性ループス腎炎－ 最新医学 2008, 65 (5) WHO 分類IV型の腎症を中心に、ステロイド大量投与に反応を示さない難治性の病態にシクロホスファミド大量間歇静注療法（IVCY）を行った。体表面積  $1\text{m}^2$  あたり 500mg～1000mg、通常 500～750mg を1～2 ヶ月に1回投与した。投与回数については、6回を目処に中止すると長期的に継続するのでは、腎不全に移行する割合に相違はないが、長期的に継続した方が再発率は有意に低くなると報告されている。しかし、重篤な副作用を呈する場合もあるので、3～5 ヶ月で効果がなければ中止し、長期的にも1～2年の投与を目処とする。副作用については、IVCYの方が持続経口投与に比較して低いと報告されているが、悪性腫瘍における発症率には差がないとする別の報告もある。

② ANCA-associated vasculitides; Pathogenetic aspects and current evidence-based therapy.

J Autoimmunity 2009;32:163-171

「臓器に障害を及ぼすステージにある疾患の寛解誘導」の項に本剤に関する記載がある。クレアチニン値が  $<500\mu\text{mol/L}$  の腎障害を含めて臓器に傷害を及ぼす ANCA 関連血管炎 (AAV) を全身性疾患として定義している。1990 年に実施された幾つかのオープン試験の成績で、臓器障害性の疾患に対する本剤の有効性が示されている。3 つの無作為化対照試験で、シクロホスファミドの経口投与と静脈内投与の寛解導入効果が検討された。この治験では、寛解率はどちらもほぼ同じであり、静脈内投与はシクロホスファミドの総投与量が少なく、感染や白血球減少症などの副作用も少なかった。しかし、メタアナリシスの結果、静脈内投与は再発率が高いと報告されている。別の試験で、全身性に疾患のある 160 例の AAV 患者にコルチコステロイドとの併用で、シクロホスファミドを経口 ( $2\text{mg/kg/日}$ ) あるいは静脈内 ( $15\text{mg/kg}$  で最初の 3 パルスは 2 週毎、その後は 3 週毎) のいずれかで投与したところ、寛解率はどちらもほぼ同じで、副作用も差はなかったと報告し、シクロホスファミドを全身性 AAV 患者の寛解導入のための第 1 選択薬として位置付けた。近年の研究で、経口の方が静脈内投与に比べ、より有効であることが示されたが、経口は総投与量が増え、副作用や毒性も高まる。近年、少数例 (35 例) ではあるが、Mycophenolate Mofetil (MMF) がシクロホスファミドの代替となるか検討されている。MMF とシクロホスファミドの完全寛解率と腎臓の回復率を比較したところ、それぞれ MMF で 77.8%、44%、シクロホスファミドで 47%、15%であったとの報告があったが、その後実施した大規模試験で IVCY を凌ぐ成績は得られていない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 最新 膠原病・リウマチ学 宮坂 信之 朝倉書店 2001 年

①SLE

多くの症例では、副腎皮質ステロイド薬が有効である。病態に応じて、ステロイド量を決定する。重篤な病態には大量ステロイド薬を 3 日間点滴静注するステロイドパルス療法を実施することがある。ステロイド薬で効果がない場合には、免疫抑制薬を用いる。アザチオプリン、シクロホスファミド、ミゾリビン、シクロスポリンなどが使用される。重症例では、 $500\sim 1000\text{mg}$  のエンドキサンを点滴するエンドキサンプルス療法も行なわれる。

2) 新・膠原病 診断と治療の最新ポイント 竹原 和彦他 診断と治療社 2004 年

免疫抑制剤が膠原病疾患に応用される場合は、副腎皮質ステロイド剤治療不応性の患者に使用されることが多い。シクロホスファミドは経口投与では、通常  $1\sim 2\text{mg/kg}$  で連日投与される。点滴静注によるパルス療法では、 $500\sim 1000\text{mg}$  を半年間は月 1 回、その後は 3 か月に 1 回投与する。寛解が得られた後も 1 年程度継続することが多い。

①血管炎（結節性多発動脈炎，顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，

Churg-Strauss 症候群）

結節性多発動脈炎では、免疫抑制剤の併用により再発が有意に抑えられる。シクロホスファミドまたはアザチオプリン 1～2mg/kg/日が投与される。シクロホスファミドの大量間歇療法（500～750 mg/m<sup>2</sup>/月、6 ヶ月）が経口投与と同程度に有効であり、かつ、副作用が少ない。

結節性多発動脈炎，ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，Churg-Strauss 症候群）では、診断確定後、ステロイド大量投与とシクロホスファミドが併用される。

②SLE

副腎皮質ステロイドに対して抵抗性あるいは副作用のために副腎皮質ステロイドの増量を避けたい症例に対しては、免疫抑制剤（シクロホスファミド 50～100mg/日、アザチオプリン 50～100mg/日）を併用する。内服では効果発現までに 2～4 週間を要する。WHO 分類の IV 型のループス腎炎に対しては、副腎皮質ステロイド内服に加えて、シクロホスファミド 750～1000mg の点滴静注を最初の 6 ヶ月間は 1 ヶ月に 1 回、その後は 3 ヶ月に 1 回を約 2 年間にわたって行う方法（シクロホスファミドパルス療法）が長期予後の面からも有用性が高いことが証明された。

③強皮症

早期肺病変に対するシクロホスファミドパルス療法に期待が寄せられている。

④皮膚筋炎・多発性筋炎

筋炎に対しシクロホスファミド経口療法や大量静注療法が有効であったとする少数例での報告はあるが、対照試験の報告はない。特に血管炎や間質性肺炎の合併症に対して有効と思われる。通常、経口では 50～100mg/日、大量静注療法では 500～750mg/日を 3～4 週ごとに投与する。

3) Textbook of Pediatric Rheumatology（第 5 版），pp.342-567,2006

①血管炎

大動脈炎症候群：本剤について記載なし。

結節性多発動脈炎：ステロイドが不応な例では経口でシクロホスファミドあるいはアザチオプリンが使われる。IVCY は腹腔・腸間膜血管に動脈瘤を形成するような、より重症型で適応と考えられている。

顕微鏡的多発血管炎：治療の詳細な記載はない。

②SLE

シクロホスファミド（500mg/m<sup>2</sup>）は重症型、特に重症ループス腎炎や中枢神経系ループスの管理のためには重要な薬剤であり、重症腎炎や中枢神経型では第 2 選択薬として位置づけられている。本薬剤には毒性があるため、SLE の軽症型には使用せず、経験豊かな臨床医がリスク・ベネフィットを思慮しながら使用すべきである。IVCY は経

ロプレドニゾロンと併用することによって、再燃の予防や腎機能の保持を図ることができ、経口シクロホスファミドより副作用が少ない。7回毎月投与したあと、3ヵ月毎に2年間IVCYを施行する方式は優れており、成人・小児例ともに適用されている。IVCYは重症の中樞神経系の治療に威力を発揮し、他剤が無効な症例でも劇的な改善をみることがある。

③強皮症

シクロホスファミドは肺線維症の治療に使用されている。多くの後ろ向き研究で、その有用性が示唆されている。

④若年性皮膚筋炎

シクロホスファミドはステロイド抵抗性あるいは依存性症例に対して使用する免疫抑制薬のうちの一つである。シクロホスファミド報告例は公表されているものが少ないが、ステロイドに反応しない慢性潰瘍型に対して推奨する報告がある。

⑤混合性結合組織病

重症な筋炎、腎や臓器障害を伴う患者では大量のステロイド薬を用いるが、とりわけ肺高血圧症のような生命を脅かす状況においてはシクロホスファミドを用いる。

4) Adolescent Rheumatology (第3版), pp.119-120, 312-314, 1999

①血管炎

大動脈炎症候群：通常高用量のステロイドが使用されるが、ステロイドで改善がみられない症例ではシクロホスファミドやメトトレキサートなどの免疫抑制薬が併用される。

結節性多発動脈炎：ステロイド薬の投与にかかわらず重篤な臓器障害や病態の進行が認められる場合、シクロホスファミド(2 mg/kg/日)内服かシクロホスファミドパルス療法が施行される。

顕微鏡的多発血管炎：糸球体腎炎や他の主要臓器障害を有する症例では、高用量のステロイドとシクロホスファミドの連日投与が推奨されている。ステロイドパルス療法とシクロホスファミドパルス療法の併用も行われている。

②SLE

ループス腎炎や大脳炎のような重篤な症例では、シクロホスファミドが通常使用される。疾患活動性や治療反応性によって、IVCY(6ヵ月連続投与後、2~3ヵ月に1度投与を行い計2年間)が行なわれている施設が多い。本薬剤による男性および女性不妊に関わる問題は十代の患者では問題とされていたが、上記の投与計画で治療すれば25歳以下の患者の80%は不妊を免れるとの報告が存在する。

③強皮症

本剤に関する記載はない。

④若年性皮膚筋炎

筋原性酵素が正常化しても重症な状態に依然あるような場合、3週毎のシクロホスフ

アミド静注 (500mg/m<sup>2</sup>) が考慮される。その際、適当な水分投与と膀胱保護のための薬剤の使用が必要である。

5) Rheum Dis Clin North Am 20:265-99, 1994

SLE に対する免疫抑制薬療法についての総論。

シクロホスファミドはリウマチ性疾患の治療に広く使われるアルキル化剤で、種々の論文から SLE においてループス腎炎、中枢神経症状に有効な薬剤の一つであることが示されている。小児ループス腎炎では、シクロホスファミド 0.5~1.0g/m<sup>2</sup> を 1 ヶ月に 1 回 (いくつかの症例ではその後 3 ヶ月ごとに 3 年間) 投与し、1 年後に腎機能の改善と蛋白尿の減少がみられたが、間歇的投与後に治療を中止した 5 例中 3 例では疾患活動の再燃が認められた。ループス腎炎のシクロホスファミド治療期間は月単位よりも年単位で継続することを考慮する必要もある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 血管炎症候群の診療ガイドライン (循環器病の診断と治療に関するガイドライン: 2006-2007 年度合同研究班報告) <sup>14)</sup>

血管炎症候群の治療薬として、副腎皮質ステロイド剤に加えシクロホスファミドは難治性血管炎の治療に欠かせないと以下の記載がある。「DNA をアルキル化して DNA の複製を阻害し、細胞死をもたらす。血球減少、肝障害、感染症などに注意する。また、本薬剤の代謝産物が膀胱粘膜を刺激して出血性膀胱炎を誘発するため、投与中は水分摂取を多くし、尿排泄を頻回にするとともに、間歇静注療法に際しては、予防薬としてメスナを投与する。総投与量が 5~10g 以上になると発癌性が増加する。また、精巣・卵巣障害にも注意する。血管炎に対する保険適用はないため、十分なインフォームド・コンセントを得ることが勧められる」。具体的には、大動脈炎 (高安動脈炎): ステロイド療法がゴールデンスタンダードであるが、ステロイド抵抗例、あるいは副作用により減量を余儀なくされる症例では、シクロホスファミドの経口 (50~100mg/日) あるいは静脈内点滴投与 (300~750mg/m<sup>2</sup>) が行われる。結節性多発動脈炎: 寛解導入療法として、副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン 0.5~1mg/kg/日 [40~60mg/日]) を重症度に応じて経口投与するが、ステロイド治療に反応しない場合: シクロホスファミド点滴静注療法 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) 又はシクロホスファミド経口投与 (0.5~2mg/kg/日) を行う。IVCY は、シクロホスファミド 10~15mg/kg/1 回 (500mg~600mg/回) + 生理食塩水または 5%ブドウ糖溶液 500ml を 2~3 時間かけて点滴静注し、4 週間間隔、計 6 回を目安に行う。IVCY 治療中は白血球減少に注意し 3000/mm<sup>3</sup> 以下にならないように次の IVCY 量を減量する。なお、シクロホスファミドは腎排泄性のため腎機能低下に応じて減量投与を行う。小型血管炎 (顕微鏡的多発血管炎・ヴェゲナ肉芽腫症, Churg-Strauss 症候群): 副腎皮質ステロイド剤に免疫抑制剤を併用する治療により、本症の生命予後は著しく改善した。本症の病型別に免疫抑制療法を行い、感染症、呼吸不全が多い点、再

発・再燃が多い点に留意し、治療・管理にあたることが重要である。

2) 全身性強皮症・診療ガイドライン [竹原和彦他 日本皮膚科学会ガイドライン：日皮会誌：2007;117: 2431-43]<sup>15)</sup>

全身性強皮症に対してはプレドニゾロン（初期量：20～30mg/日）での治療が基本となるが、副作用などでステロイドが使用できない場合、あるいはステロイド以外の治療が皮膚硬化に対して臨床的に必要と判断される場合や、上記の適応基準を満たさなくても、皮膚硬化に対する治療が必要と判断される場合などには、シクロスポリン、シクロホスファミドなどの他の免疫抑制剤あるいは免疫調節剤の投与を考慮してもよい。なお、シクロホスファミド内服は全身性強皮症に伴う肺線維症に対する二重盲検試験において、皮膚硬化に対する有効性が示されている。

3) 血管炎・血管障害ガイドライン [日本皮膚科学会ガイドライン．日皮会誌 2008;118: 2095-2187]<sup>16)</sup> p2116, 2129, 2124, 2148, 2156

ヴェゲナ肉芽腫症の治療法として、全身型で腎症状のある場合、シクロホスファミド 50～100mg/日、プレドニゾロン 40～60mg/日の 8～12 週間の経口投与が、また、限局性ヴェゲナ肉芽腫症で活動初期の例に対しては、プレドニゾロン 15～30mg/日、シクロホスファミド 25～75mg/日、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤 2～3 錠/日を 8 週間行うことが推奨されている。また、プライマリな全身血管炎に対する治療法の記載として、「全身血管炎は元来、無治療では死に至る病気であったが、ステロイドの使用で予後は改善され、1970 年代に NIH によりシクロホスファミドとステロイドの併用療法が導入されてから死亡率は劇的に改善された。厚生労働省難治性血管炎研究班による MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコール (2004) でも、初期治療にはステロイドとシクロホスファミド併用で 6 ヶ月以内に寛解導入するのが標準的な方法とされている。ステロイド単独よりも、ステロイドとシクロホスファミドの併用のほうが、腎不全になる確率を改善し再発率を下げ、five-factor score (FFS) 2 以上の重症患者の長期間生存率を有意に改善したとされる。しかし、ステロイドとシクロホスファミドの併用では特に 65 歳以上で感染症との関連が強く、シクロホスファミドは用量依存性に膀胱癌の発症率を上昇させ、また用量依存性に生殖機能不全を誘発するので、投与期間と総投与量の少ないシクロホスファミドパルス療法が多く試みられるようになった。重要な臓器疾患のない全身血管炎患者に対しては、シクロホスファミドの代わりにメトトレキサートが推奨されている。寛解率はシクロホスファミドで 93.5%、メトトレキサートで 89.8%と差はないが、再発率はシクロホスファミドで 46.5%、メトトレキサートで 69.5%とメトトレキサートで高くなる。Goek らは、再発率が高いのは、併用するグルココルチコイドの量と継続期間が短い (12 ヶ月以内に off している) ことも関係していると述べている。結節性多発動脈炎に対しても、「免疫抑制剤の全身投与は、副腎皮質ステロイド剤を含め他の治療に抵抗性の難治例においては考慮してもよいが、副作用につい

て十分留意する必要がある」との記載がある。

#### 4) 難病情報センター：SLE 診断・治療指針

SLE の免疫異常を是正するためには副腎皮質ステロイド剤の投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行ない、疾患の重症度により初回量を決定する。軽症例ではプレドニゾロン換算で1日 15~30mg、腎症のあるものは 40mg 以上、治療抵抗性のものは 60~80mg が用いられる。初回量は 2~4 週間前後継続したのち、臨床症状、理学的所見、検査所見などの改善を指標として 2~4 週毎に 10%を目安に漸減する。疾患活動性の指標としては、血清補体価、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、抗 DNA 抗体価（特に抗体 ds-DNA 抗体）が有用であるほか、血沈、尿蛋白、尿沈渣、血算などの検査所見が参考となる。ステロイド抵抗性の症例では、メチルプレドニゾロン 1日 500~1,000mg を 3 日間点滴静注するステロイドパルス療法が用いられる。ステロイド剤の維持量には、プレドニゾロン換算で1日 10mg 以下が望ましい。ステロイド抵抗性の症例やステロイド剤に対する重篤副作用が出現する症例においては免疫抑制剤の投与が考慮される。免疫抑制剤としては、アザチオプリン（1日量 50~100mg）あるいはシクロホスファミド（1日量 50~100mg）の経口投与がよく用いられる。しかし最近では、シクロホスファミド 500~750mg を 1~3 ヶ月ごとに点滴静注するエンドキサン・パルス療法が難治性病態に対してよく用いられる。本法は有効性が高いだけでなく、出血性膀胱炎、骨髄抑制などの副作用の発現が経口投与に比較して少ない。

#### 5) 小児薬物療法検討会議（抜粋）：Lehman TJA, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. J Pediatr 1989;114:1055-60

SLE に対する治療方式が Lehman らによって提案・施行されその治療法と有効性は国際的に専門家から支持されている。SLE の重症例は寛解導入療法として、IVCY（1回 500mg/m<sup>2</sup>）を毎月 12~24 ヶ月間を単独で施行するか、抗凝固療法とともにメチルプレドニゾロン・パルス療法により炎症抑制を行った後に同様の IVCY を導入する（Pediatr Clin North Am 1995;42:1223-38, J Pediatr 2000;136:243-7, Paediatr Drugs 2007;9:371-8, Lupus 2007;16:677-83）。SLE 以外の強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患においても、同じ治療量および治療方式が施行されている。

わが国では、現在日本小児リウマチ学会の活動計画として。SLE、強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患の診療ガイドラインの作成を順次行っているが、ステロイド薬に次ぐ第 2 選択薬としてシクロホスファミド（500mg/m<sup>2</sup>）を 1 月 1 回静脈内注射する治療プロトコルを周知させることを念頭においている（横田俊平、武井修治、森 雅亮。『GUIDELINE 膠原病・リウマチー治療ガイドラインをどう読むか』 診断と治療社。2005）

#### 6) 難病情報センター：多発性筋炎／皮膚筋炎，混合性結合組織病 診断・治療指針

定型的な多発性筋炎／皮膚筋炎に対しては副腎皮質ホルモンの経口投与が行われる。プレドニゾロン換算で1日40～60mgが初回投与量として用いられる。2～4週間にわたって初回投与量を継続したのち、理学的所見、検査所見の改善を確認した後、2週間に10%の割合で漸減する。ステロイド剤に反応が悪い場合には、免疫抑制剤の併用が試みられる。メトトレキサート（週5～15mg、経口投与あるいは筋注）あるいはアザチオプリン（1日50～100mg経口投与）が用いられることが多い。γ-グロブリン大量静注療法の有効性も指摘されているが、保険適応ではない。進行性の間質性肺炎を合併している症例では、早期よりシクロホスファミド大量静注療法を反復して行うことが試みられている。混合性結合組織病の治療に関して本剤の記載はないが、混合性結合組織病に関する調査研究班の報告書に、「シクロスポリンとシクロホスファミドとの併用で完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったとの報告（Dahl M. J. Rheumatol 1992; 19:11, 1807-9）」が紹介されている。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内では要望内容に係る開発は未実施。

注射用エンドキサン 100mg・同 500mg（シクロホスファミド水和物）およびエンドキサン錠<sup>注</sup>は1962年8月より販売され、販売開始後48年経過している。国内では当初より抗悪性腫瘍剤として開発されており、今回の要望疾患に対する開発は実施されていない。

注）エンドキサン錠は、1992年に製剤工夫したエンドキサンPとして変更発売されたが、その後、メディケーションエラー防止対策として名称変更され、現在に至っている。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内の成人および小児における本剤の使用実態調査の成績を記載する。

#### 【成人】

国内の文献調査では無作為化比較試験の報告は捕捉されなかったが、少数症例での報告や研究的なケースレポートがあり、いずれの要望疾患に対しても本剤が使用されている実態があった。特に、SLEや血管炎については多数の報告があった。いずれの疾患に対しても、投与量は研究的治療を除いて、概ね、経口では1～2mg/kg、静注では250～1000mg/m<sup>2</sup>の範囲で500mg/m<sup>2</sup>を主体に、投与間隔は経口では連日、静注では2～4週間隔で投与していた。シクロホスファミドは分裂細胞に作用してDNAをクロスリンクする（アルキル化作用）ことで、ターゲット細胞の細胞分裂を阻害するが、正常細胞にも同様に作用し、リンパ球、特にB細胞を強く減少することが報告されている。このため、静注では白血球数の回復をみながら2～4週間隔で間歇投与されている。これに加え、本剤は若年患者に対し卵巣障害、無精子症など性腺への影響や発癌率の上昇も懸念されることから、寛解導入目的の使用は6ヵ月を目処とし、長期投与を控える報告が多かった。



## 【小児】

小児リウマチ性疾患の難治症例を中心に本剤が投与されており、症例報告として有効性を示唆するものが存在する。今回新たに行った IVCY の使用実態調査では、鹿児島大 16 例、横浜市大 83 例、大阪医大 5 例の計 104 例のうちで、IVCY 初回投与時に 15 歳未満であった 92 症例で検討を行った。診断名は、SLE 40 例、強皮症 7 例、血管炎症候群 13 例、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 32 例（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病を含む）であった。

投与量はほぼ全例 500mg/m<sup>2</sup>/回で、投与回数は 5～10 回が 66.3%を、投与間隔（投与開始～6 ヶ月まで）は 3～5 週未満が 95.7%を占めていた。安全性については、15 歳未満の 92 症例のうち発現した有害事象は 37 例（40.2%）62 件であった。このうち嘔気・嘔吐の出現頻度が最も高く 62 件中 29 件（46.8%）でみられた。有効性に関しては、主治医の判断であるが 96.7%で有効性があったと報告している（小児薬物療法検討会議 報告書:シクロホスファミド静注用小児リウマチ性疾患 2009 年）。

## 7. 公知申請の妥当性について

### （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

すでに 5 項で述べたように、海外ではランダム化無作為試験を含め、多くの総説や教科書、ガイドラインに①～⑤の要望疾患に関する記載があり、その中で、シクロホスファミドはステロイドとの併用で経口あるいは静注で上記の難治性疾患に対する寛解導入の目的で使用が推奨され、多くの文献でその有効性と安全性が検証されている。近年の難治性自己免疫疾患の治療法の進歩により、シクロホスファミドに代わる免疫抑制剤が検討されてはいるが、検討例数が少なく、有効性、安全性に関する確固たるエビデンスが得られていない。したがって、シクロホスファミドは難治性疾患の寛解導入において使用される免疫抑制剤として第 1 選択薬の座を当分の間、堅持すると考えられる。

国内では、臨床研究として少数症例での報告はあるものの、大規模な RCT 試験の報告がないためエビデンス面で若干弱い。いずれの要望疾患に対してもシクロホスファミドでの治療が試みられており、多くの奏功例が報告されている。本剤の有効性は、前述した文献や教科書のみならず、学会のガイドラインにも記載されている。国内では教科書「新・膠原病 診断と治療の最新ポイント」や「循環器病の治療に関するガイドライン（2006-2007 年度合同研究班報告）」、「血管炎・血管障害ガイドライン（日本皮膚科学会ガイドライン 日皮会誌 2008 ;118, 2095-2187）」等に記載されていることから、臨床現場では本剤は公知の治療薬として位置付けられている。

以上、海外、国内の本剤の使用状況を踏まえ総合的に評価すると、日本リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班および小児薬物療法検討会議で検討されていた①全身性血管炎の寛解導入効果、②全身性エリテマトーデスの難治性病態の寛解導入効果、③多発性血管炎およびヴェゲナ肉芽腫症、④強皮症、⑤血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若

年性皮膚筋炎、混合性結合組織病等) に対して、本剤は有効性を示すことが期待される。多発性筋炎については、シクロホスファミドの皮膚筋炎に対する国内外の使用実態の調査過程で、多発性筋炎と皮膚筋炎は小児、成人の区別なく発症し、その病態も近似し、難治症例(進行性の間質性肺炎合併症例等) に対する治療法もほぼ同じであることが明らかとなった。成書や総説には、両疾患は並列で記載され、シクロホスファミドを用いた治療法も記載されていることから、多発性筋炎に対しても、有効性が期待される。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外の文献調査では、主な副作用として脱毛、無精子症、月経障害、白血球減少、感染症、嘔気・嘔吐、出血性膀胱炎、悪性腫瘍が報告されている。文献調査で日本人に発現した副作用は、海外で報告されたものとほぼ同じであった。

本剤は安全性確保の点から、重要な基本的注意として、既に添付文書に本剤が細胞毒性薬(アルキル化剤) であり使用にあたっては、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、②感染症、出血傾向の発現又は増悪に注意すること、③肝中心静脈閉塞の発現に注意すること、④性腺に対する影響を考慮すること、⑤二次性悪性腫瘍の発生に注意すること等を記載しており、文献調査でも特段の副作用は捕捉されなかった。

(小児薬物療法検討会会議報告書抜粋)

小児に対しておこなった使用実態調査では、有害事象が 92 例中 37 例(40.2%) で認められたが、このうち嘔気・嘔吐の出現頻度が高く 29 例(31.5%) で観察された。重篤例は 2 例で、1 例は糖尿病で併用したステロイド薬による一過性尿糖、もう 1 例は腰椎圧迫骨折で長期のステロイド薬投与による副作用と考えられ、経過観察目的で入院加療が行なわれたが、いずれもステロイド薬漸減により回復しており、本剤との直接的な因果関係は否定的である。その他、肝機能障害、出血性膀胱炎、白血球減少、帯状疱疹、感染症合併、口唇ヘルペス、腎不全がみられたが、その程度は軽度～中等度で、全例で軽快あるいは回復していた。結論として、副作用の危惧を考慮しても、その有効性は十分に認められ、重症で生命を脅かす状態に対して使用に踏み切る必要性が強く示唆された。

以上から、リウマチ性疾患に十分な知識と経験を有する医師のもとで、リスク・ベネフィットを勘案し、副作用の発現に十分注意して使用することにより、临床上の問題はないと考える。

## (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

(1) および (2) の要望内容に係る本剤の外国人および日本人における有効性、安全性について総合評価を行ったところ、外国人と日本人で異なる点はなく、本剤とステロイドを用いた治療法は、要望疾患に対する公知の治療法として用いられていることを確認した。

日本リウマチ学会および厚生労働省調査研究班より要望のあった①、②、③および小児薬物療法問題検討会で効能追加が検討されていた④強皮症については、既に外国(ドイツ)で

効能・効果が承認されており、国内外の治療ガイドラインにも記載されている。⑤の多発性筋炎／皮膚筋炎、混合性結合組織病等については、ドイツの添付文書中に具体的疾患名は記載されていないが、「自己免疫疾患の増悪期」での使用を承認されていること、更に、成書や教科書に加え、使用実績を示す信頼できる文献もあることから、本剤の要望に対する有効性および安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

シクロホスファミドの使用実態を海外および国内の文献、成書、ガイドライン等により調査したところ、本剤はリウマチ性疾患の SLE（特にループス腎炎）、及び ANCA 関連血管炎、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等の全身性血管炎の寛解導入に広く用いられている実態があった。また、本剤は、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、及び混合性結合組織病等においても、ステロイド薬との併用で広く用いられていた。このように、これらの疾患に対する本剤の臨床上的有用性は高いと考えられることから、効能・効果は下記のとおりとすることが妥当と判断した。

なお、効能・効果の記載について、本剤の使用は、生命及び主要臓器の機能維持に必須と考えられる患者に限定されるべきであることから「治療抵抗性」の文言を設定した。全身性血管炎については、比較的使用頻度が高いと推測される ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群）、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群の 5 疾患名を明記した。また、多発性筋炎／皮膚筋炎においては、小児、成人の区別なく発症し、その病態も近似し、難治症例（進行性の間質性肺炎合併症等）に対する治療法もほぼ同じと考えられることから、要望のあった若年性皮膚筋炎については、成人とは区別せず、多発性筋炎／皮膚筋炎に含めることとした。

注射用エンドキサン 100mg、同 500mg、エンドキサン錠 50mg

#### 【効能・効果】

治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、成人と小児で用量が異なることなどから、成人と小児で書き分けることが妥当であると判断した。また投与間隔については使用実態等を考慮し、成人、小児ともに 4 週間に設定した。

成人の注射剤の用法用量について、要望のあった用法・用量には、ドイツの用法・用量（大量間

歇投与（21-28 日間歇）：20~40mg/kg/日（800-1600mg/m<sup>2</sup>/日）がそのまま記載されていたが、国内の文献等から評価して、500~1000mg/m<sup>2</sup>とすることが妥当と判断した。用量については、臨床現場では500~1000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）で使われており、単位も体表面積換算で問題ないとする。

錠剤については、要望のあった用法・用量は50~200mg/日であったが、文献調査により国内では50~100mg/日の投与であったことから、50~100mg/日とすることが妥当と判断した。

注射用エンドキサン 100mg、同 500mg

**【用法・用量】**

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

エンドキサン錠 50mg

**【用法・用量】**

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。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

### （1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

要望内容の疾患はいずれも希少疾患で、患者は極めて少なく、国内の発生患者数はSLE（平成8年度、43,177人）、強皮症（推定6,000人以上）、皮膚筋炎・多発性筋炎（平成15年度、6,257人）、混合性結合組織病（平成20年度、8,600人）が難病申請患者数として把握されている。

文献調査の結果、要望内容に関して公表された最も古い年代の文献は、1970年代であり、その後も論文が公表され、これらの論文により成書や治療ガイドラインでシクロホスファミドが治療薬として推奨されていることから、臨床現場では十分に使用実態があると推測される。

一方、安全性は、疾患は異なるものの既に再評価も終了しており、十分に蓄積され添付文書に反映されているものと判断しているが、現在、塩野義製薬株式会社が継続して調査中である。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

## 10. 備考

特になし

## 11. 参考文献一覧<sup>4</sup>

- 1) Kirsten de Groot, et al. Randomized Trial of Cyclophosphamide Versus Methotrexate for Induction of Remission in Early Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52: 2461-9
- 2) Kirsten de Groot, et al. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Ann Intern Med* 2009;19: 670-80
- 3) Kirsten De Groot, et al. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018-27
- 4) 高平修司. MPO-ANCA 陽性壊死性半月体形性糸球体腎炎患者における副腎皮質ステロイドホルモン単独療法とシクロホスファミド併用療法の5年間にわたる比較研究. *埼玉医科大学雑誌* 2002;29:221-8
- 5) Chi Chiu Mok, et al. Long-term Outcome of Diffuse Proliferative Lupus Glomerulonephritis Treated with Cyclophosphamide. *Am J Med* 2006;119: 355.e25-355.e33
- 6) Ellen M, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28
- 7) Loke M Ong, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:504-10
- 8) Dinesh Khanna, et al. Impact of Oral Cyclophosphamide on Health-Related Quality of Life in Patients With Active Scleroderma Lung Disease. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:1676-84
- 9) Carlotta Nannini, et al. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized

<sup>4</sup> 括弧【】の文献については本報告書の参考文献として11.参考文献に記載した。括弧()の文献は小児薬物療法検討会議報告書内で引用された文献を示す。

- controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Research & Therapy* 2008 ;10: 1-9
- 10) Sule Apras, et al. Effects of Oral Cyclophosphamide and Prednisolone Therapy on the Endothelial Functions and Clinical Findings in Patients With Early Diffuse Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:2256-61
  - 11) Y. Yamasaki, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology* 2007;46:124-130
  - 12) Shizuyo Tsujimura, et al. Complete Resolution of Dermatomyositis with Refractory Cutaneous Vasculitis by Intravenous Cyclophosphamide Pulse Therapy. *Inter Med* 2008;47: 1935-40
  - 13) Ann M Reed and Maricarmen Lopez. Juvenile Dermatomyositis. *Pediatric Drug* 2002;4: 315-21
  - 14) 血管炎症候群の診療ガイドライン（循環器病と治療に関するガイドライン：2006 -2007年度合同研究班報告）
  - 15) 全身性強皮症・診療ガイドライン 日皮会誌 2007;117:2431-43
  - 16) 血管炎・血管障害ガイドライン 日皮会誌 2008;118:2095-2187