

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：3年アルキル化剤
シクロホスファミド水和物散
劇薬、処方箋医薬品^注承認番号 22400AMX00603000
販売開始 2012年7月経口用 **エンドキサン**[®] 原末100mgEndoxan[®] Oral Powder

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤とベ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ベ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。
- 1.3 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。
- 1.4 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 ベ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	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)

3.2 製剤の性状

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)

4. 効能・効果

- 下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解
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、膀胱癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、辜丸腫瘍、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
- 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狀の緩解）

(1) 単独で使用する場合

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。

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。

（治療抵抗性のリウマチ性疾患）

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。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

（ネフローゼ症候群）

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。

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。

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

（効能共通）

7.1 本剤の曝露を最小限とするため、錠剤での投与が困難な患者のみに使用すること。

（ネフローゼ症候群）

7.2 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なり、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

経口用エンドキサン原末 (2)

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
ベントスタチン コホリン [1.1、2.1 参照]	骨髄移植の患者で、本剤投与中にベ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) においてベントスタチン (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、それぞれを単回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、ベ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 アロプリノール 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 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。
パソプレシン	パソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がパ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 ドキシソルピシン塩酸塩、エビルピシン塩酸塩等	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 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)

11.1.5 間質性肺炎、肺線維症 (0.1~5%未満)

11.1.6 心筋障害、心不全 (0.1~5%未満)

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) 発現頻度は再評価結果に基づく。

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析により除去されるとの報告がある¹⁰⁾。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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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こと。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。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

14.1.5 経口液剤に調製後、速やかに交付すること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

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¹¹⁾ (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¹²⁾ (*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¹¹⁾。

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、¹⁴C-標識シクロホスファミド 6.8~80mg/kg^{注2)} 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¹³⁾ (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 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¹¹⁾、活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%¹⁴⁾、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¹⁵⁾ (外国人データ)。

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るところ、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 G₂ 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

経口用エンドキサン原末 (4)

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

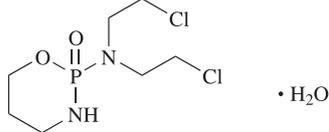
分子式： $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

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

10 瓶 [100mg×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(2),165-166 [202100094]
- 9) Amato,D. et al.: Med.J.Aust., 1977,1(11),383-384 [202100095]
- 10) Wang,L.H. et al.: Clin.Pharmacol.Ther. 1981;29:365-372 [199901496]
- 11) 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
- 12) Chang,T.K.H. et al.: Cancer Res., 1993,53(23),5629-5637 [199302712]
- 13) Bagley,C.M. et al.: Cancer Res. 1973;33:226-233 [197300522]
- 14) Wagner,T. et al.: J.Cancer Res.Clin.Oncol. 1981;100:95-104 [198101631]
- 15) Wagner,T. et al.: Contr.Oncol. 1987;26:69-75 [198702357]
- 16) Liss,E. et al.: Antimicrob.Agents Chemother. 1965;493-496 [196500117]
- 17) Palme,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://med.shionogi.co.jp/>

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