

** 2008年 2月改訂 (第 10版, 薬食安通知に基づく使用上の注意の項の改訂)
* 2005年 9月改訂

日本標準商品分類番号
874211

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)

抗悪性腫瘍剤

注射用シクロホスファミド

劇薬, 指定医薬品, 処方せん医薬品^{注1)}

注射用 **エンドキサン**[®] 100mg ①
注射用 **エンドキサン**[®] 500mg ②

承認番号	21300AM00054	14000AZY00518
薬価収載	2001年 7月	1967年 7月
販売開始	1962年 8月	1966年 7月
再評価結果	1982年 8月	1982年 8月
効能追加	2005年 9月	2005年 9月

シオノギ製薬

Endoxan[®]

【警告】*

- 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⁾。]
- 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に本剤を投与する場合には, 下記の点に注意すること。
 - 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。
 - 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。
 - 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - 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。
 - 「禁忌」, 「慎重投与」, 「重要な基本的注意」の項を参照し, 慎重に投与すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- ペントスタチンを投与中の患者 ¹⁾ [「相互作用」の項参照]
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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。]

【組成・性状】

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
成分・含量 (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)	シクロホスファミド水和物 534.5mg (無水物として 500mg に相当)

2. 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 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液	4.0 ~ 6.0 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 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液	1.1 ~ 1.4 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液

注 1) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

【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), 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)
- 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)

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には, 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】*

- 自覚的並びに他覚的症狀の緩解
(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, 一時休業し, 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。
- 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。

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 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 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 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 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. 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、下記の点に注意すること。
 - (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) 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。
2. 注射液の調製法
シクロホスファミド（無水物換算）100mg あたり 5mL の生理食塩液、注射用水等を加えて溶解する。
静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。
点滴静注の場合には、溶解後適当な補液で希釈すること。

【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]
 - (7) 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、次の患者にも慎重に投与すること。
 - 1) 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。]
 - 2) 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。]
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。
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、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²⁾があるため、頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また、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。
 - (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) 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には、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）
 - (4) 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。
 - (5) 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。
 - (6) 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。
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
ベントスタチン コホリン	造血幹細胞移植の患者で、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、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⁾ 。

(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
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。
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 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、遅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

再評価結果時の自覚的並びに他覚的症狀緩和における安全性評価対象例 5021 例(経口投与を含む)中、主なものは、白血球減少 1903 例(37.90%)、悪心・嘔吐 1041 例(20.73%)、脱毛 1221 例(24.32%)等であった。

また、急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中、主なものは悪心・嘔吐 61 例(91%)、下痢、口内炎各 42 例(各 63%)、脱毛 38 例(57%)であった。

(1) 重大な副作用

(副作用の発現頻度は再評価結果の成績による)

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。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状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): 汎白血球減少、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^注): 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。

本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、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があるため、頻回に臨床検査(尿検査等)を行うこと。また、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。

[注: 造血幹細胞移植の前治療に、メスナ未使用で本剤を投与した場合、出血性膀胱炎の発現頻度が 35%(肉眼的血尿)であったとの報告がある²⁾。]

- 4) イレウス、胃腸出血(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(頻度不明): 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(5%未満)、心タンポナーデ、心膜炎(頻度不明): 心筋障害、心不全、心タンポナーデ、心膜炎、心嚢液貯留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。特に本剤を高用量で投与する場合(造血幹細胞移植の前治療等)は、十分に注意すること。
- 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) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 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。

(2) その他の副作用

1) 再評価結果における安全性評価例の集計

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常、黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿、浮腫	
消化器	悪心・嘔吐	口渇、潰瘍性口内炎、腹痛、便秘、下痢	食欲不振、味覚異常、胸やけ、おくび、腹部膨満感
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛	皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛、眩暈、不眠、運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧	
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症、卵巣機能不全
その他		発熱、注射時熱感、局所痛、CK(CPK)上昇	創傷の治癒遅延、高血糖

2) 造血幹細胞移植の前治療に対する第 2 相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類\頻度	5%以上	5%未満
血液		血清 FDP 増加, AT-3 減少, 播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, ビリルビン値上昇, AI-P 上昇, LDH 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇, BUN 上昇
消化器	悪心・嘔吐, 下痢, 口内炎, 便秘	胃痛
皮膚	脱毛	そう痒, 色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常, 不整脈
その他	発熱, 感染, 血清ナトリウム低下	咽頭炎, 咽頭痛, 疼痛, ウイルス性脳炎, 血清カリウム上昇, 血清クロール低下, 血清総蛋白減少, 血清マグネシウム低下

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。[催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている³⁾。]

(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。]

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」の項参照]

8. 適用上の注意

- 調製方法：本剤は溶解後速やかに使用すること。
- 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。
 - 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には注意すること。
 - 神経走行部位を避けること。
 - 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
 - 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

9. その他の注意

- 適応外疾患（ウェゲナー肉芽腫症等）に対する投与例で、重篤な副作用（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群等）が報告されている。
- 本剤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⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者 8 例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物 4-ヒドロキシシクロホスファミド+アルドホスファミドの薬物動態パラメータを表 1 に示す⁵⁾。(外国人によるデータ)

るデータ)

表 1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 ^{注1} (mg/kg)	n	Cmax (μ g/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μ g·hr/mL)
20	8	1.31 ± 0.73	4.66 ± 1.20

注 1：活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。
(測定法：蛍光法)(mean ± S.D.)

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表 2 に示す。(外国人によるデータ)

表 2 造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期 (hr)		P 値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p < 0.0005	⁶⁾
4.7 ± 1.3	2.8 ± 0.4	p < 0.02	⁷⁾
8.7 ± 4.6	3.6 ± 0.9	p=0.00000	⁸⁾
6.77 ± 1.27	4.51 ± 0.99	p=0.00001	⁹⁾

(mean ± S.D.)

2. 分布

(1) 分布容積：0.763 ± 0.161 L/kg (mean ± S.D.)¹⁰⁾
(外国人によるデータ)

(2) (参考)

マウスに ¹⁴C- 標識シクロホスファミド 500mg/kg を腹腔内投与又は皮下投与した際の組織内濃度は、血液、肝では投与後 1 時間で最高濃度を示し、腸を除く他の組織では、2 時間まで増加し、その後減少した。腸では 4 時間で最高濃度を示した¹¹⁾。

3. 代謝

- 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。(in vitro)¹²⁾
- 代謝物¹³⁾：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)

4. 排泄

(外国人によるデータ)

- 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 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¹⁴⁾。(：一部承認外の高用量を含む。)
- 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され¹³⁾、活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%⁵⁾、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⁾。

5. その他

血漿蛋白結合率：シクロホスファミド 12 ~ 24%¹³⁾
(外国人によるデータ)

【臨床成績】

1. 自覚的並びに他覚的

自覚的並びに他覚的の緩解再評価結果における自覚的並びに他覚的の緩解による有効性評価対象例(本剤の単独投与例)4976 例の疾患別有効率は、次のとおりであった。

表 3 臨床成績

疾患名	有効例数 / 有効性評価対象例数	有効率 (%)	疾患名	有効例数 / 有効性評価対象例数	有効率 (%)
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膵癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	-	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

2. 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, 再生不良性貧血の有効性評価対象 66 例の患者に対して, 他の前治療の併用下で, 本剤 1 日 50 ~ 60mg/kg を 2 ~ 4 日点滴静注し, その後造血幹細胞移植を実施し, 前治療薬剤の評価を実施した。
- (2) 本剤の骨髄抑制効果ありは 98.5% (65 例 / 66 例), 移植骨髄生着あり 97.0% (64 例 / 66 例), 前治療の総合効果は 95.5% (63 例 / 66 例) で, すぐれた有効性を示した。
- (3) 本剤は白血球数を速やかに減少 (300/mm³ 未満, 平均 7.5 日) させ, その後白血球数 1000/mm³ 以上に比較的早く回復 (移植後平均 16.5 日) させることから, 造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

【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^{16), 17), 18), 19)}。
- (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²⁰⁾。

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, 抗腫瘍作用を現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²¹⁾。
- (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²²⁾。

【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]

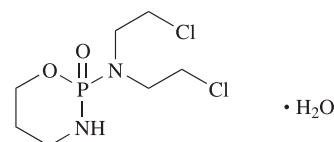
Cyclophosphamide Hydrate

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: C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P · H₂O

分子量: 279.10

化学構造式:



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】

注射用エンドキサン 100mg: 10 瓶

注射用エンドキサン 500mg: 1 瓶

【主要文献及び文献請求先】

[文献請求番号]

- 1) Gryn, J. et al.: Bone Marrow Transplantation, 12, 217 (1993) [199302440]
- 2) Hows, J. M. et al.: Br. J. Cancer, 50, 753 (1984) [198402851]
- 3) 永岡隆晴ほか: 基礎と臨床, 16(2), 517 (1982) [198200663]
- 4) Trasler, J. M. et al.: Nature, 316, 144 (1985) [198503489]
- 5) Wagner, T. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol., 100, 95 (1981) [198101631]
- 6) Schuler, U. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 20, 248 (1987) [198702539]
- 7) Schuler, U. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 40, 521 (1991) [200301577]
- 8) Fasola, G. et al.: Hematologica, 76, 120 (1991) [200301703]
- 9) Ren, S. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 64, 289 (1998) [200301553]
- 10) Wagner, T. et al.: Arzneimittel.-Forsch./Drug Res., 34(1), Nr. 3, 313 (1984) [198402886]
- 11) Rutman, R. J.: Proc. 3rd. Bielafelder Symposium, 105 (1962) [196200093]
- 12) Thomas, K. et al.: Cancer Res., 53, 5629 (1993) [199302712]
- 13) 藤田浩: 抗癌剤の薬理動態, pp. 9-22, メディカルレビュー社, 大阪 (1986)
- 14) Bagley, C. M. et al.: Cancer Res., 33, 226 (1973) [197300522]
- 15) Wagner, T. et al.: Contr. Oncol., 26, 69 (1987) [198702357]
- 16) Sugiura, K. et al.: Cancer Res., 21, 1412 (1961) [196100101]
- 17) 山口健二ほか: 基礎と臨床, 16(6), 2997 (1982) [198200661]
- 18) 桜井欽夫ほか: 最新医学, 16(6), 1729 (1961) [196100102]
- 19) Venditti, J. M. et al.: Cancer Res., 19, 986 (1959) [195900062]
- 20) 海老名敏明ほか: 日本臨牀, 19(10), 1990 (1961)

注射用エンドキサン(6)

[196100005]

21) Liss,E.et al. : Antimicrob.Agents Chemother.,493(1965)

[196500117]

22) Palme,G.et al. : Antimicrob.Agents Chemother.,497(1965)

[196500116]

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

F A X (06)6202-1541

<http://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