

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
 ネフローゼ症候群の効能追加

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 50 mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	日本小児腎臓病学会	
要望内容	効能・効果	腎生検で診断された小児微小変化型ネフローゼ症候群のうち、適切な副腎皮質ステロイド治療にて十分な治療効果の得られない、または副腎皮質ステロイドの副作用が認容できない症例において、その寛解導入に有用である可能性がある。
	用法・用量	2～3 mg/kg 標準体重/日、8～12 週間投与 なお、累積投与量は 200～300 mg/kg 体重以内にとどめる。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	散剤あるいは顆粒剤など剤形追加を希望
備考	本要望では、エンドキサン錠 50 mg に対する効能追加並びに散剤又は顆粒剤等の剤形追加が要望されているが、エンドキサン錠は海外からの製剤輸入であり、製造元でも散剤、顆粒剤等の剤形は製造されていないため、対応は困難と開発企業は述べている。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾患の重篤性

ネフローゼ症候群は、糸球体基底膜の障害により高度蛋白尿が発現し、低蛋白血症の結果として浮腫が出現する腎疾患群であり、本邦におけるネフローゼ症候群の年間の新規患者は小児で 1300 人⁴⁵⁾、成人で約 3500～4500 人程度と推定されている。

ネフローゼ症候群は、原因疾患により原発性と続発性に分けられる。原発性は、組織学的所見により微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎などに分類される。続発性は、全身性疾患に併発するもので様々なものがあるが、ループス腎炎、anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連腎炎、糖尿病性腎症などが代表的である。

小児における原発性ネフローゼ症候群では、約 80%が微小変化型であり、次に多いのは巣状分節性糸球体硬化症である。成人における原発性ネフローゼ症候群では、微小変化型及び膜性腎症が約半数を占め、次いで巣状分節性糸球体硬化症が多い。

原発性ネフローゼ症候群の多くはステロイド投与により寛解に至るが、頻回に再発するものも多く、再発時の基本的治療薬であるステロイドの長期大量投与による副作用が重大な問題となっている。また、ステロイド治療に反応しないネフローゼ症候群の多くは腎不全に進行する。原発性ネフローゼ症候群の約 10%が難治性ネフローゼ症候群といわれ、平成 19 年の難治性ネフローゼ症候群の新規受療患者数は 1100～1700 例と概算されている¹⁾。難治性ネフローゼ症候群のうち、小児では約半数を巣状分節性糸球体硬化症が占め、成人では膜性腎症が約 40%、巣状分節性糸球体硬化症が 20%を占める²⁾。膜性腎症の腎生存率 (透析非導入率) は 10 年で 89%、15 年で 80%、20 年で 59%であり、長期予後は不良である。巣状分節性糸球体硬化症の腎生存率 (透析非導入率) は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年で 33.5%と長期予後は膜性腎症よりも不良である⁴⁾。

ネフローゼ症候群の主たる症候である浮腫は、進行すると胸水や腹水が大量に貯留することで呼吸が障害され、さらに高度な浮腫は皮膚の組織障害や蜂巣炎の原因となる。また、尿中への蛋白漏出により肝細胞でのアポ蛋白産生を促し、高コレステロール血症の原因となる。高コレステロール血症と低アルブミン血症に伴う有効循環血漿量低下による血液濃縮、それに加えて線溶に関係する蛋白の尿中への喪失により、血栓形成リスクが高まることが知られており、ネフローゼ症候群は心血管イベント発症の高リスク群である。

よって、「病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (区分イ)」に該当すると考える。

(2) 医療上の有用性

続発性ネフローゼ症候群では、原疾患の治療が優先される。一方、原発性ネフローゼ症候群の薬物治療では、小児と成人ともに副腎皮質ステロイドが第 1 選択薬である。免疫抑制薬は、①ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、②ステロイド依存性ネフローゼ症候群、③頻回再発型ネフローゼ症候群、④高用量ステロイドの使用による副作用のためステロイドの増量ができない、などの場合に用いられる。ネフローゼ症候群に使用される免疫抑制薬は、カルシニューリン阻害薬、代謝拮抗薬、アルキル化薬、生物学的製剤に分類され、本邦においてシクロスポリン (効能・効果は、「ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合) 」) 及びミゾリピン (効能・効果は、「原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群 (副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。)」) が承認されている。アルキル化薬であるシクロホスファミドは、DNA を架橋し合成を阻害することで細胞増殖を抑制する。また、リンパ球の DNA 合成も阻害し、細胞性及び液性免疫ともに強力に抑制する。他のアルキル化薬として欧米ではクロラムブシルも評価されているものの、クロラムブシルは本邦では未承認薬であるため、本邦において本疾患に対する治療薬の選択肢にはなり難い。

シクロホスファミドは、小児のネフローゼ症候群に対し欧米で、成人のネフローゼ症候群

に対し欧州で承認されており、国内外のガイドラインにおいてネフローゼ症候群に対する使用が推奨されている。

よって、「欧米において標準的療法に位置づけられている (区分ウ)」に該当すると考える。

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	
販売名	注射用シクロホスファミドUSP ³⁾ (粉末)
効能・効果	<p>悪性腫瘍</p> <p>シクロホスファミドは単独使用で感受性悪性腫瘍に対し薬効を示すが、他の抗悪性腫瘍剤との併用又は順次使用の頻度が高い。下記悪性疾患がしばしばシクロホスファミド感受性を示す。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性リンパ腫 (Ann Arbor 分類のⅢ期、Ⅳ期)、ホジキン病、リンパ球性リンパ腫 (結節性、びまん性)、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 2. 多発性骨髄腫 3. 白血病：慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病 (急性芽胞型では無効)、急性骨髄性白血病、急性単球性白血病、小児急性リンパ芽球性 (幹細胞) 白血病 (寛解時の投与は寛解期間延長に有効) 4. 菌状息肉腫 (進行性) 5. 神経芽腫 (播種性) 6. 卵巣癌 7. 網膜芽腫 8. 乳癌 <p>非悪性腫瘍</p> <p><u>生検で診断された小児の微小変化型ネフローゼ症候群</u></p> <p><u>本剤は、慎重に選択された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症例に使用できるが、一次治療としては使用しないこと。</u></p> <p><u>適切な副腎皮質ステロイド治療において、十分な反応を示さない、又は許容できない副作用が発現した、又は発現するおそれがある小児において、本剤が寛解をもたらす可能性がある。本剤は、成人のネフローゼ症候群又は他の腎疾患を適応症としていない。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 下線部：要望内容に関連 (以下、同様)</p>
用法・用量	<p>悪性腫瘍の治療</p> <p>成人及び小児 腫瘍崩壊治療に限定した使用の場合は、血液障害のない患者における初回クールは通常、2～5日にわたって 40～50 mg/kgを分割して静</p>

	<p>脈内投与する。その他の静脈内投与レジメンでは、10～15 mg/kgを7～10日間ごと、又は3～5 mg/kgを週2回投与する。通常、経口投与は、初回投与と維持投与の両方において1～5 mg/kg/日で投与する。その他の静脈内投与レジメン及び経口投与レジメンも多く報告されている。投与量は抗腫瘍効果及び白血球の度合いに応じて調節すること。総白血球数は投与量の調節に適した客観的指標である。白血球数 2000/mm³までの一時的な減少（短期クールの後）、または 3000/mm³までの比較的持続的な減少（継続的投与において）は、顕著な顆粒球減少症が認められなければ、重症な感染症のリスクはなく、認容できる。細胞毒性のあるレジメンと併用する場合、他の薬剤同様、本剤の減量を考慮する必要がある。</p> <p>非悪性腫瘍の治療 <u>生検で診断された小児の微小変化型ネフローゼ症候群 60～90 日間にわたって1日1回 2.5～3.0 mg/kgを経口投与する。男性では、本剤投与期間が60日を超えると、精子減少症及び無精子症の発生率が上昇する。投与期間が90日間を超えると不妊症となるリスクが増大する。本剤投与中は、副腎皮質ステロイド投与を漸減もしくは中止する場合がある。</u></p>
承認年月（または米国における開発の有無）	要望の内容の承認有り（承認日不明、調査年月日：2010年12月1日）
備考	本剤は米国で承認されており、小児のネフローゼ症候群の適応を有するが、成人のネフローゼ症候群への適応はない。現在市販されている剤形は注射用シクロホスファミドのみだが、小児のネフローゼ症候群に対し経口投与の用法・用量が添付文書に記載されている。
2) 英国	
販売名	シクロホスファミド 50 mg錠 ⁴⁾ 、注射用シクロホスファミド 500 mg/1 g ⁵⁾ (粉末)
効能・効果	シクロホスファミドは細胞毒性のある薬剤で、抗癌剤である。癌細胞を死滅させ効果を発揮し、化学療法剤とも呼ばれる。 様々な種類の癌治療に用いられる。本剤は他の抗癌剤あるいは放射線療法と併用して使用されることが多い。 癌に関係しない他の症状にも本剤が処方されることがある。
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 50 mg 錠 投与量は、疾患の種類、身体の大きさ（身長や体重）、全身状態、他の抗癌剤あるいは放射線療法の併用の有無により決定される。 通常用量は、1日1回 100～300 mg（2～6錠）。1日量の錠剤を一度に服用可能であるが、毎日同じ時間（なるべく朝）に服用すること。 通常、1コース数日間の投与とし、次コースの前に休薬期間を設ける。1日

	<p>3錠の翌日は4錠というように、隔日で服薬錠数が異なることもある。</p> <p>・500 mg、1 g 注射剤</p> <p>投与量、投与経路及び投与間隔は腫瘍の種類、ステージ、患者の全身状態、前治療、他の化学療法あるいは放射線療法の併用の有無により決定する。多くの適応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認容できない場合は中断する。</p> <p>通常用量：80～300 mg/m²を毎日単回静脈内投与、又は分割して経口投与する。あるいは300～600 mg/m²を週1回静脈内投与する。</p> <p>高用量：600～1500 mg/m²を単回静脈内投与又は短時間の点滴で10～20日間隔で投与する。</p> <p>本剤の1回量が10 mg/kgを超える場合は、尿路上皮毒性を抑えるために十分量の飲み物とともにメスナを摂取する。</p>
承認年月(または英国における開発の有無)	要望の内容の承認なし
備考	<p>本剤は英国で承認されているが、ネフローゼ症候群に対する適応は承認されていない。また、これまでにネフローゼ症候群を対象とした開発は実施されていない。(調査年月日：2011年2月14日)</p> <p>上記は Package Leaflet: Information for the Patient の内容であり、Summary of Product Characteristics は入手できていない。</p>
3) 独国	
販売名	<p>[Summary of Product Characteristics より]</p> <p>注射用エンドキサン 100 mg/200 mg/500 mg/1 g (粉末)、エンドキサン糖衣錠⁶⁾</p> <p>[Patient Information Leaflet より]</p> <p>注射用エンドキサン 200 mg/500 mg/1 g (粉末)、エンドキサン糖衣錠⁷⁾</p>
効能・効果	<p>[Summary of Product Characteristics より]</p> <p>エンドキサンは、以下の癌種に対する化学療法で他の抗腫瘍薬と併用して用いられる。</p> <p>① 注射用エンドキサン粉末</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性リンパ性白血病の寛解導入、地固め療法 ・ホジキン病の寛解導入 ・非ホジキンリンパ腫 (組織型及び病気により単独療法としても使用する) ・標準治療が無効の慢性リンパ性白血病 (クロラムブシル/プレドニゾン) ・形質細胞腫の寛解導入 (プロドニゾンとの併用でも使用する) ・腫瘍切除又は乳房切除後の乳癌へのアジュバント療法

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 進行乳癌の対症療法 ・ 進行卵巣癌 ・ 小細胞性気管支癌 ・ ユーイング肉腫 ・ 神経芽細胞腫 ・ 小児の横紋筋肉腫 ・ 骨肉腫 ・ 以下の同種骨髄移植の前治療 <ul style="list-style-type: none"> 重度の再生不良性貧血に対する単独療法又は抗血小板グロブリンとの併用療法 急性骨髄性白血病及び急性リンパ芽球性白血病に対する全身放射線療法又はブスルファンとの併用療法 ・ 重症進行性ループス腎炎、ヴェゲナ肉芽腫症などの生命を脅かす自己免疫疾患 <p>② エンドキサン糖衣錠</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 腫瘍切除又は乳房切除後の乳癌に対するアジュバント療法 ・ 進行乳癌の対症療法 ・ 重症進行性ループス腎炎、ヴェゲナ肉芽腫症などの生命を脅かす自己免疫疾患 <p>[Patient Information Leaflet より]</p> <p>シクロホスファミドは、他の化学療法との併用又は単独にて下記疾患の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 白血病： <ul style="list-style-type: none"> 急性又は慢性リンパ性白血病及び骨髄性白血病 ・ 悪性リンパ腫： <ul style="list-style-type: none"> ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、形質細胞腫 ・ 転移性及び非転移性の固形癌： <ul style="list-style-type: none"> 卵巣癌、精巣癌、乳癌、小細胞肺癌、神経芽腫、ユーイング肉腫 ・ 進行性の自己免疫疾患： <ul style="list-style-type: none"> 例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、全身性血管炎（ネフローゼ症候群を伴うものなど）、あるタイプの糸球体腎炎（ネフローゼ症候群など）、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、寒冷凝集素症 ・ 臓器移植時の免疫抑制治療
用法・用量	[Summary of Product Characteristics より]

	<p>重症進行性ループス腎炎、ヴェゲナ肉芽腫症</p> <p>① 注射用エンドキサン粉末 静脈内投与の場合、開始用量を 500～1000 mg/m² (体表面積) とする。</p> <p>② エンドキサン糖衣錠 <u>連日投与の場合は 1～2 mg/kg BW (ヴェゲナ肉芽腫症には 2 mg/kg/BW)。高用量の断続的な経口投与では、それぞれの静脈内投与と同じ用量 [開始用量は 500～1000 mg/m² (体表面積)] が推奨される。</u></p> <p>[Patient Information Leaflet より]</p> <p>① 200 mg、500 mg、1 g 注射用バイアル 成人・小児とも連日投与：1 日 3～6 mg/kg (120～240 mg/m²) 間歇投与 (2～5 日間隔)：10～15 mg/kg (400～600 mg/m²) 大量間歇投与 (21～28 日間歇)：20～40 mg/kg (800～1600 mg/m²) 白血球が減少してきた場合は、一時休薬し、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。</p> <p>② 50 mg 錠 <u>1 日 1～4 錠 (50～200 mg)。必要に応じてこれ以上の用量を投与する。</u></p>
承認年月(または独国における開発の有無)	要望の内容の承認有り (承認日不明、調査年月日：2010 年 12 月 1 日)
備考	注射用エンドキサン粉末、エンドキサン糖衣錠ともに糸球体腎炎 (<u>ネフローゼ症候群など</u>) の適応が承認されている。
4) 仏国	
販売名	<p>[添付文書より]</p> <p>エンドキサン 500 mg⁸⁾/100 mg 注射用粉末⁹⁾、エンドキサン錠 50 mg¹⁰⁾</p> <p>[ViDAL より]</p> <p>エンドキサン 500 mg/1000 mg 注射用、エンドキサン錠¹¹⁾</p>
効能・効果	<p>[添付文書より]</p> <p>・エンドキサン 500 mg/1000 mg 注射用粉末、エンドキサン錠 50 mg 本剤は細胞毒性剤であり、特定の細胞の増殖に対する治療を適応症としている。また、免疫システムの逸脱に起因する一部の疾患に使用される。</p> <p>[ViDAL より]</p> <p>① エンドキサン 500 mg/1000 mg 注射用粉末 悪性乳癌の補助療法及び転移状況 卵巣癌、気管支癌、特に小細胞癌、セミノーマ及び精巣胎芽性癌、膀胱癌、肉腫、神経芽腫、悪性ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄</p>

	<p>腫、急性白血病、特にリンパ性などの治療 高量、他家又は自家骨髄移植における前治療 低量では、リウマチ性多発性関節炎、ヴェゲナ肉芽腫症、急性播種性エリテマトーデス、<u>コルチコイド耐性自己免疫性腎障害</u>などの治療</p> <p>② エンドキサン錠 悪性乳癌の補助療法及び転移状況 卵巣癌、気管支癌、特に小細胞癌、セミノーマ及び精巣胎芽性癌、膀胱癌、肉腫、神経芽腫、悪性ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、急性白血病、特にリンパ性などの治療 低量では、リウマチ性多発性関節炎、ヴェゲナ肉芽腫症、急性播種性エリテマトーデス、<u>コルチコイド耐性自己免疫性腎障害</u>などの治療</p>
<p>用法・用量</p>	<p>[添付文書より]</p> <p>① エンドキサン 500 mg、1000 mg 注射用粉末 用量は、臨床的状态と全血球算定を考慮し、患者個々に応じて厳密に決める。</p> <p>② エンドキサン錠 50 mg 用量は、適応とする症状や治療計画における本剤の役割によって異なり、患者個々に応じて厳密に決める。</p> <p>朝の空腹時、多量の水とともに服用する。錠剤を砕かず服用するよう患者に伝えること。</p> <p>[ViDAL より]</p> <p>① エンドキサン 500 mg、1000 mg 注射用粉末 ・ シクロホスファミド注射剤は、一般に、小児では 150～1200 mg/m²、成人では 500～4000 mg/m²の平均投与量で使用し、3～4 週間間隔で投与する。 - 各サイクルで 1～3 日 - 7 日間隔で 2 回の注射</p> <p>② エンドキサン錠 ・ 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。 ・ <u>成人及び小児の通常用量は 100～200 mg/m²/日 (すなわち、2.5～5 mg/kg/日) 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 40～100 mg/m²/日 (すなわち 1～2.5 mg/kg/日) を中断せずに使用できる。</u> ・ 錠剤は朝に空腹状態で服薬し、服薬時及び服薬直後に十分量の飲み物を摂取する。</p>
<p>承認年月(また</p>	<p>要望の内容の承認有り (承認日不明、調査年月日：2010年12月1日)</p>

は仏国における開発の有無)	
備考	注射用エンドキサン、エンドキサン錠ともにコルチコイド耐性自己免疫性腎障害の適応が承認されている。

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

開発企業において、承認を取得するための臨床試験は行われていない。

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

1) 海外文献

開発企業において、MEDLINE (PubMed) を用いて以下の条件で文献検索が行われた (2010年11月17日時点)。

Cyclophosphamide OR Endoxan OR Cytoxan (シクロホスファミド) 55,059
+ Nephrotic syndrome (ネフローゼ症候群) 1,041

更に、信頼性のあるデータを得るため「Randomized controlled trial」の条件を掛け合わせたところ、47件が抽出された。

この中から、シクロホスファミド経口投与のネフローゼ症候群に対する有効性及び安全性を評価し、かつ英語表記であった論文 (小児対象11件、小児及び成人対象1件、成人対象7件) を以下に要約する。なお、文献6は国内文献と考えられた。

①小児

文献番号	12
公表文献	Pediatr Nephrol 2008; 23 (9): 1495-502.
表題名	Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome.
著者名	Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの静脈内パルス投与とデキサメタゾン静脈内+シクロホスファミド経口による併用療法の有効性及び安全性を比較する
対象	腎生検により微小変化型疾患、巣状分節性糸球体硬化症、メサンギウム増殖性糸球体腎炎と診断された1~18歳のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者
方法	プレドニゾロン治療に抵抗性を示した患者を、シクロホスファミド静脈内パ

	ルス療法又はデキサメタゾン静脈内とシクロホスファミド経口の併用療法のいずれかに無作為に割付け、6カ月の治療期間後、併用治療のプレドニゾロンを0.5 mg/kg 12カ月間、隔日投与で維持し観察した。																										
治療群	シクロホスファミド静脈内パルス療法 (IVCP) 群：シクロホスファミド (静脈内) シクロホスファミド経口投与 (OCP) 群：デキサメタゾン+シクロホスファミド (経口)																										
用法・用量	IVCP群：シクロホスファミド 500~750 mg/m ² (最大1回量1g)、月1回、6カ月間 (静脈内) OCP群：デキサメタゾン 5 mg/kg (最大1回量150mg)、隔日 (6回) →隔週 (4回) →毎月 (4回) +シクロホスファミド 2 mg/kg/日、3週目から12週間 (経口) 両群とも併用療法のプレドニゾロンを1.5 mg/kg (1カ月間) →1.25 mg/kg (1カ月間) →1 mg/kg (4カ月間) と漸減させた																										
症例数	49例 (IVCP群：26例、OCP群：23例)																										
評価基準	完全寛解：以下のいずれかに該当 ・連続した3日の尿蛋白定性で陰性又は微量 ・尿蛋白-クレアチニン (Up/Uc) 比0.2未満、血清アルブミン2.5 g/dL超、浮腫なし 部分寛解：以下のいずれかに該当 ・尿蛋白 (定性) 1+~2+ ・Up/Uc 比0.2~2.0、血清アルブミン2.5 g/dL超、浮腫なし 治療失敗：以下のいずれかに該当 ・6カ月間反応なし ・重篤な全身性感染の2回以上の発現、重篤な副作用のいずれかにより治療中止																										
結果	<p>IVCP群26例のネフローゼ症候群発症時及び試験登録時の平均年齢は36カ月 (13~144カ月) 及び51カ月 (16~156カ月)、OCP群23例ではそれぞれ48カ月 (12~195カ月) 及び92カ月 (15~198カ月) であり、OCP群の年齢が高かったが、統計的な差はなかった (p=0.11)。他の患者背景も両群で差がなかった。</p> <p>6カ月の治療期間での各群の反応性を以下に示す。反応性の分布は、両群で差がなかった (p=0.7)。また、Kaplan-Meier 分析による完全寛解となるまでの期間も、両群で同等であった (p=0.6)。開始時と比較した6カ月後の臨床検査値では、両群で血清アルブミンの上昇、血清コレステロール及びUp/Uc比の減少がみられたが、これらの変化は両群間で差はなかった</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IVCP群 n=26</th> <th>OCP群 n=23</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全寛解</td> <td>14 (53.8)</td> <td>11 (47.8)</td> <td rowspan="3">0.7</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>2 (7.7)</td> <td>2 (8.7)</td> </tr> <tr> <td>治療失敗</td> <td>10 (38.5)</td> <td>10 (43.5)</td> </tr> <tr> <td>寛解せず</td> <td>7</td> <td>5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ステロイド脳症</td> <td>0</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>重篤な感染発症</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>例数 (%)</p> <p>6カ月で寛解した患者の終了時までの臨床経過を以下に示す。6カ月の治療失敗例では、終了時にもネフローゼに該当する蛋白尿が継続していた。</p>		IVCP群 n=26	OCP群 n=23	p値	完全寛解	14 (53.8)	11 (47.8)	0.7	部分寛解	2 (7.7)	2 (8.7)	治療失敗	10 (38.5)	10 (43.5)	寛解せず	7	5		ステロイド脳症	0	1		重篤な感染発症	3	4	
	IVCP群 n=26	OCP群 n=23	p値																								
完全寛解	14 (53.8)	11 (47.8)	0.7																								
部分寛解	2 (7.7)	2 (8.7)																									
治療失敗	10 (38.5)	10 (43.5)																									
寛解せず	7	5																									
ステロイド脳症	0	1																									
重篤な感染発症	3	4																									

	6 ヶ月時完全寛解例			部分寛解例	
	例数	寛解持続*	再発	例数	ステロイド抵抗性へ移行
IVCP 群	14	11 (78.6)	3	2	1
OCP 群	11	9 (81.8)	2	2	2

* 例数 (%)

有害事象の発現状況を以下に示す。

有害事象	IVCP 群 n=26	OCP 群 n=23
クッシング様症状	15 (57.7)	17 (73.9)
感染	6 (23.1)	8 (34.8)
白内障	2 (7.7)	1 (4.3)
ステロイド脳症	0	1 (4.3)
出血性膀胱炎	2 (7.7)	0
嘔吐 ^{a)}	70 (44.9)	0
高血圧	0	10 (43.5)
低カリウム血症	0	7 (30.4)
白血球減少	2	0
脱毛症	7 (26.9)	2 (8.7)

例数 (%) a) 発現件数

文献番号	13
公表文献	Pediatr Nephrol 2004; 19 (5): 494-8.
表題名	Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome.
著者名	Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの静脈内パルス投与と経口投与の有効性及び安全性を比較する
対象	ステロイド依存性特発性ネフローゼ症候群の1~16歳の患者
方法	3日間の寛解に至るまでプレドニゾロン 60 mg/m ² /日で治療した後、本試験治療を開始した。プレドニゾロンは40 mg/m ² 隔日で4週間投与後、次の4週にわたり更に漸減した。最初の6カ月は1ヵ月ごとに、その後は3ヵ月ごとに観察した。
治療群	シクロホスファミド静脈内パルス投与 (IVCP) 群 シクロホスファミド経口投与 (OCP) 群
用法・用量	IVCP群: 500 mg/m ² 、毎月、6ヵ月間 (累積投与量 3000 mg/m ² 又は 100 mg/kg) OCP 群: 2 mg/kg/日、12週間 (累積投与量 180 mg/kg) 両群とも、白血球数や感染の発症により用量調節あり。プレドニゾロンを上記のとおり併用。
症例数	47例 (IVCP 群: 26例、OCP 群: 21例)
評価基準	寛解: 以下のいずれかに該当 ・連続3日の尿アルブミン (定性) 0 又は微量 ・連続3日の尿アルブミン - クレアチニン比 0.2 未満 再発: 以下のいずれかに該当 ・連続3日の尿アルブミン (定性) 1+ ・ネフローゼ症候群の再発 蛋白尿陰性期間: 治療終了から最初の再発までの期間 寛解維持: 6ヵ月以上の寛解 まれな再発: 6ヵ月間で1回の再発

	頻回再発：6ヵ月間で2回以上の再発 不変：ステロイド依存性の持続																												
結果	両群の患者背景（組織学的、生化学的特性を含む）及び観察期間に統計的な差はなかった。IVCP群26例のネフローゼ症候群発症時及び試験登録時の年齢（平均±SD）は4.7±4.4歳及び7.6±5.0歳で、OCP群21例ではそれぞれ7.6±5.3歳、10.0±4.7歳であった。性別比（男児：女児）は、IVCP群が22：4、OCP群が18：3であった。																												
	ネフローゼ症候群に対する治療反応性を以下に示す。Kaplan-Meier分析による蛋白尿陰性期間（中央値±SE）は、IVCP群360±88日、OCP群96±88日であった（p=0.05）。																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IVCP群 n=26</th> <th>OCP群 n=21</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解維持</td> <td>15 (57.7)</td> <td>5 (23.8)</td> <td>0.035</td> </tr> <tr> <td>まれな再発</td> <td>5 (19.2)</td> <td>4 (19.04)</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>頻回再発</td> <td>3 (11.5)</td> <td>3 (14.2)</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>不変</td> <td>3 (11.5)</td> <td>9 (42.8)</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>改善</td> <td>23 (88.5)</td> <td>12 (57.1)</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>治療終了までの寛解維持例数 (%)</td> <td>5 (19.23)</td> <td>4 (19)</td> <td>0.44</td> </tr> </tbody> </table>		IVCP群 n=26	OCP群 n=21	p値	寛解維持	15 (57.7)	5 (23.8)	0.035	まれな再発	5 (19.2)	4 (19.04)	1.0	頻回再発	3 (11.5)	3 (14.2)	1.0	不変	3 (11.5)	9 (42.8)	0.02	改善	23 (88.5)	12 (57.1)	0.02	治療終了までの寛解維持例数 (%)	5 (19.23)	4 (19)	0.44
		IVCP群 n=26	OCP群 n=21	p値																									
	寛解維持	15 (57.7)	5 (23.8)	0.035																									
	まれな再発	5 (19.2)	4 (19.04)	1.0																									
頻回再発	3 (11.5)	3 (14.2)	1.0																										
不変	3 (11.5)	9 (42.8)	0.02																										
改善	23 (88.5)	12 (57.1)	0.02																										
治療終了までの寛解維持例数 (%)	5 (19.23)	4 (19)	0.44																										
開始時の血中尿素窒素、血清クレアチニン、血清総蛋白、血清アルブミンの平均値は両群間で差がなかったが、治療後の血清総蛋白はOCP群に比しIVCP群で有意に高かった（p=0.04）。																													
副作用の発現例数を以下に示す。																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IVCP群 n=26</th> <th>OCP群 n=21</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球減少</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>0.039</td> </tr> <tr> <td>脱毛症</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>0.016</td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>0.010</td> </tr> <tr> <td>悪心/嘔吐</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0.50</td> </tr> </tbody> </table>		IVCP群 n=26	OCP群 n=21	p値	白血球減少	2	4	0.039	脱毛症	3	5	0.016	感染	1	7	0.010	悪心/嘔吐	2	0	0.50									
	IVCP群 n=26	OCP群 n=21	p値																										
白血球減少	2	4	0.039																										
脱毛症	3	5	0.016																										
感染	1	7	0.010																										
悪心/嘔吐	2	0	0.50																										

文献番号	14
公表文献	Pediatr Nephrol 1996; 10 (5): 590-3.
表題名	Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children.
著者名	Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象に、プレドニゾン単独投与とプレドニゾンとシクロホスファミドの併用投与時の有効性及び安全性を比較する
対象	腎生検により巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）と診断された発症年齢12週～18歳の患者
方法	ステロイド治療に抵抗性を示した患者を、プレドニゾン単独投与又はプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法のいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。
治療群	プレドニゾン（PN）群：プレドニゾン

	シクロホスファミド (CP) 群：プレドニゾン+シクロホスファミド (経口)																				
用法・用量	PN群：プレドニゾン 40 mg/m ² 隔日、12 ヶ月間 CP 群：上記のプレドニゾン投与+シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日、90 日間																				
症例数	60 例 (PN 群：25 例、CP 群：35 例)																				
評価基準	尿蛋白の変化：尿蛋白値により、なし (4 mg/時間/m ² 未満)、軽度 (4~40 mg/時間/m ²)、中等度 (41~100 mg/時間/m ²)、高度 (100 mg/時間/m ² 超) に分類し、開始時から終了時で 1 段階以上変化した場合「減少」「増加」とする 治療失敗：ベースラインから 30%以上、又は 0.4 mg/dL 超の血清クレアチニン増加、血清クレアチニン 4.0 mg/dL 超の腎障害発現、慢性透析の維持、腎移植の実施のいずれかに該当																				
結果	<p>両群の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の診断時及び登録時の年齢 (平均 ± SD) は、7.6 ± 0.88 歳及び 8.6 ± 0.85 歳であった。</p> <p>開始時から最終観察時点の尿蛋白の変化の分布は以下の通りであり、両群間に差はなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PN 群 n=21</th> <th>CP 群 n=32</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>なし</td> <td>6 (28)</td> <td>8^a (25)</td> </tr> <tr> <td>減少</td> <td>6 (28)</td> <td>8 (25)</td> </tr> <tr> <td>不変又は増加</td> <td>9 (43)</td> <td>16 (50)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 14 ヶ月後腎障害に至った 1 例を含む</p> <p>ネフローゼ症候群に対する治療反応性を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PN 群</th> <th>CP 群</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治療失敗</td> <td>9 (36)</td> <td>20 (57)</td> <td>> 0.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>死亡例は PN 群 2 例、CP 群 3 例であった。Kaplan-Meier 生存分析では両群間に差はなかった。高血圧性発作が各群 1 例に、出血性膀胱炎が CP 群の 1 例に発現した。</p>		PN 群 n=21	CP 群 n=32	なし	6 (28)	8 ^a (25)	減少	6 (28)	8 (25)	不変又は増加	9 (43)	16 (50)		PN 群	CP 群	p 値	治療失敗	9 (36)	20 (57)	> 0.1
	PN 群 n=21	CP 群 n=32																			
なし	6 (28)	8 ^a (25)																			
減少	6 (28)	8 (25)																			
不変又は増加	9 (43)	16 (50)																			
	PN 群	CP 群	p 値																		
治療失敗	9 (36)	20 (57)	> 0.1																		
文献番号	15																				
公表文献	Pediatr Nephrol. 1994 Feb; 8 (1): 1-3.																				
表題名	Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome.																				
著者名	Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK.																				
試験デザイン	無作為化、比較試験																				
目的	ステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの静脈内パルス投与と経口投与の有効性を比較する																				
対象	腎生検によりステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群と診断された小児患者																				
方法	ステロイド治療に抵抗性を示した患者を、シクロホスファミドの静脈内パルス投与又は経口投与のいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。両群ともプレドニゾン 60 mg/m ² /日を 4 週間投与後、40 mg/m ² を隔日で 4 週間投与し、次の 4 週で更に漸減した。																				
治療群	シクロホスファミド静脈内パルス投与 (IVCP) 群 シクロホスファミド経口投与 (OCP) 群																				

用法・用量	IVCP群：シクロホスファミド 500 mg/m ² 、毎月、6 ヶ月間（静脈内） OCP 群：シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日、8 週間（経口） 両群ともプレドニゾロンを上記のとおり併用		
症例数	13 例 (IVCP 群：7 例、OCP 群：6 例)		
評価基準	完全寛解：尿蛋白 4 mg/m ² /時間未満、血清アルブミン 35 g/L超 無反応：尿蛋白 40 mg/m ² /時間超		
結果	シクロホスファミドを静脈内投与された患者7人のネフローゼ症候群発症時の平均年齢は4.0歳(0.5~12歳)であり、男児6人、女児1人であった。経口投与された患者6人の発症時の平均年齢は6.08歳(1~14歳)であり、男児5人、女児1人であった。		
	ネフローゼ症候群に対する治療反応性を以下に示す。		
		IVCP 群 n=7	OCP群 n=4 ^a
	完全寛解 n (%)	7 (100)	1 (25)
	尿蛋白陰性日数 平均±SD	274.3 ± 44.6	165 ± 165
追跡期間 (月) 平均±SD	12 ± 1.4	13 ± 3.9	
累積投与量 (mg/kg)	90	150	
a 脱落 (追跡不能) 例 2 例を除く			
副作用は、IVCP 群で嘔吐 (4 例) が、OCP 群で感染 (1 例) 及び脱毛症 (2 例) が発現した。			

文献番号	16
公表文献	Nephrol Dial Transplant 1993; 8 (12): 1326-32.
表題名	Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial.
著者名	Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al.
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
目的	ステロイド依存性/頻回再発型ネフローゼ症候群を対象に、シクロスポリンとシクロホスファミドの有効性を比較する
対象	頻回再発型又はステロイド依存性のネフローゼ症候群と診断された 2~65 歳の患者
方法	プレドニゾンの投与で完全寛解した患者を、シクロスポリン A 又はシクロホスファミドのいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。プレドニゾンは5週間以内で漸減した。割付け後、最初の1カ月は1週ごと、3カ月までは2週ごと、12カ月までは1カ月ごと、その後3カ月ごとに観察し、再発の有無を調査した。
治療群	シクロスポリン (CsA) 群 シクロホスファミド (CP) 群
用法・用量	CsA 群：成人 5 mg/kg/日、小児 6 mg/kg/日を1日2回で開始し、全血中のトラフ濃度等により用量調節し9カ月間、その後連続的に減量し12カ月目に終了 CP 群：2.5 mg/kg/日、8週間、白血球数による投与量の増減及び中止あり 両群ともプレドニゾンを上記のとおり併用
症例数	66 例 (CsA 群：成人 6 例、小児 30 例、CP 群：成人 5 例、小児 25 例) (CsA 群：頻回再発型 22 例、ステロイド依存性 14 例、CP 群：頻回再発型 15 例、ステロイド依存性 15 例)

評価基準	<p>完全寛解：異なる 3 日の尿蛋白 4 mg/m²/時間未満 (小児)、200 mg/日未満 (成人)</p> <p>部分寛解：異なる 3 日の尿蛋白 40 mg/m²/時間未満 (小児)、3.5 g/日未満 (成人)</p> <p>反応時間：ステロイド治療から完全寛解又は部分寛解が観察されるまでの日数</p> <p>蛋白尿再発：尿蛋白が 2 週間以上 4 mg/m²/時間以上 (小児)、200 mg/日以上 (成人) となった場合</p> <p>ネフローゼ症候群再発：尿蛋白が 2 週間以上 40 mg/m²/時間以上 (小児)、3.5 mg/日以上 (成人) となった場合</p>																																			
結果	<p>両群の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者 30 人の年齢の中央値は 10 歳 (3~36 歳) であり、性別は男性 24 人、女性 6 人であった。</p> <p>治療 9 ヶ月時点のネフローゼ症候群に対する治療反応性を以下に示す。</p> <table border="1" data-bbox="405 757 1225 875"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>CsA 群</th> <th>CP 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">9 ヶ月</td> <td>完全寛解</td> <td>26/35 (74%)</td> <td>18/28 (64%)</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>5/35 (12%)</td> <td>1/28 (4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ネフローゼ再発又は蛋白尿再発となった患者の数を以下に示す。</p> <table border="1" data-bbox="405 947 1225 1218"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>CsA 群</th> <th>CP 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">9 ヶ月</td> <td>全例</td> <td>9/36 (25%)</td> <td>10/30 (33%)</td> </tr> <tr> <td>成人</td> <td>0/6 (0%)</td> <td>2/5 (40%)</td> </tr> <tr> <td>小児</td> <td>9/30 (30%)</td> <td>8/25 (32%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">24 ヶ月</td> <td>全例</td> <td>27/36 (75%)</td> <td>11/30 (37%)</td> </tr> <tr> <td>成人</td> <td>3/6 (50%)</td> <td>3/5 (60%)</td> </tr> <tr> <td>小児</td> <td>24/30 (80%)</td> <td>8/25 (32%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>単変量解析の結果、開始時の年齢、性別、尿蛋白、血清アルブミン、血漿中コレステロール、血清クレアチニン、病理学的所見、頻回再発の状態、コルチコステロイド依存性のいずれも再発に影響しなかった。いずれの群も試験期間の年間再発数は割付け前と比べ有意に低下し、プレドニゾンの用量の平均も有意に減少した。</p> <p>CP 群の 12 人は白血球減少のためシクロホスファミドを減量したが、すべて速やかに回復した。また、軽度の血清トランスアミナーゼ上昇 (1 例)、中等度の非抱合ビリルビンの上昇 (1 例) がみられた。一方、CsA 群では、多毛症 (11 例)、歯肉増殖 (8 例)、血清クレアチニン上昇 (4 例)、非抱合ビリルビンの上昇 (2 例)、軽度の血清トランスアミナーゼ上昇 (2 例) がみられた。</p>			CsA 群	CP 群	9 ヶ月	完全寛解	26/35 (74%)	18/28 (64%)	部分寛解	5/35 (12%)	1/28 (4%)			CsA 群	CP 群	9 ヶ月	全例	9/36 (25%)	10/30 (33%)	成人	0/6 (0%)	2/5 (40%)	小児	9/30 (30%)	8/25 (32%)	24 ヶ月	全例	27/36 (75%)	11/30 (37%)	成人	3/6 (50%)	3/5 (60%)	小児	24/30 (80%)	8/25 (32%)
		CsA 群	CP 群																																	
9 ヶ月	完全寛解	26/35 (74%)	18/28 (64%)																																	
	部分寛解	5/35 (12%)	1/28 (4%)																																	
		CsA 群	CP 群																																	
9 ヶ月	全例	9/36 (25%)	10/30 (33%)																																	
	成人	0/6 (0%)	2/5 (40%)																																	
	小児	9/30 (30%)	8/25 (32%)																																	
24 ヶ月	全例	27/36 (75%)	11/30 (37%)																																	
	成人	3/6 (50%)	3/5 (60%)																																	
	小児	24/30 (80%)	8/25 (32%)																																	
文献番号	17																																			
公表文献	Arch Dis Child 1990; 65 (10): 1147-50.																																			
表題名	Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome.																																			
著者名	Ueda N, Kuno K, Ito S.																																			
試験デザイン	無作為化、比較試験																																			
目的	ステロイド依存性微小変化型ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの 8 週間投与と 12 週間投与時の有効性を比較する																																			

対象	腎生検によりステロイド依存性微小変化型ネフローゼ症候群と診断された小児患者																																												
方法	プレドニゾロン依存性でステロイドによる重度の毒性が認められる患者を、寛解が得られた後にシクロホスファミドの8週間又は12週間の投与群に無作為に割付け治療を開始し、治療終了後5年間観察した。観察期間にネフローゼ症候群の再発を認めた場合は、プレドニゾロンを投与した。																																												
治療群	シクロホスファミドの8週間治療群、及び12週間治療群																																												
用法・用量	シクロホスファミド2 mg/kg/日、8週間（総投与量112 mg/kg）又は12週間（総投与量168 mg/kg）、白血球数による用量調節あり																																												
症例数	73例（8週間治療群：32例、12週間治療群：41例）																																												
評価基準	無再発率、無再発期間																																												
結果	<p>両群の患者背景（年齢、性別比、ネフローゼ罹病期間）及び試験治療後の観察期間は類似しており、投与前の年間再発数及びステロイドの投与量に差はなかった。発症時及び試験登録時の年齢（平均 ± SD）は、8週間投与群が6.0 ± 3.4歳及び7.7 ± 3.7歳であり、12週間投与群が6.4 ± 3.7歳及び7.8 ± 3.7歳であった。</p> <p>治療終了後5年間の無再発率は8週間投与群が25%（8/32例）、12週間投与群が24%（10/41例）であり、両群間に有意な差はなかった。ネフローゼ症候群に対する反応性及び投与前後のステロイド投与状況は以下の通りであり、いずれの評価項目でも8週間投与群と12週間投与群に有意な差はなかった。</p>																																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">8週間投与群 n=32</th> <th colspan="2">12週間投与群 n=41</th> </tr> <tr> <th>再発なし n=8</th> <th>再発あり n=24</th> <th>再発なし n=10</th> <th>再発あり n=31</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>登録後の無再発期間（月）</td> <td>76.5 (38.6)</td> <td>4.9 (4.6)</td> <td>71.3 (23.3)</td> <td>4.0 (5.4)</td> </tr> <tr> <td>再発数（/人/年） 登録前</td> <td>4.4 (2.6)</td> <td>4.5 (1.5)</td> <td>4.5 (2.0)</td> <td>5.3 (2.3)</td> </tr> <tr> <td>再発数（/人/年） 登録後</td> <td>0</td> <td>2.9 (1.6)</td> <td>0</td> <td>3.5 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾロン累積投与量（mg/kg/月） 登録前</td> <td>16.0 (8.2)</td> <td>20.5 (9.9)</td> <td>16.9 (6.5)</td> <td>19.1 (8.5)</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾロン累積投与量（mg/kg/月） 登録後</td> <td>1.2 (0.3)</td> <td>11.1 (8.2)</td> <td>0.8 (0.5)</td> <td>12.1 (8.5)</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾロン未服薬期間（月） 登録前</td> <td>2.4 (4.5)</td> <td>2.0 (2.9)</td> <td>1.2 (2.8)</td> <td>3.2 (5.6)</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾロン未服薬期間（月） 登録後</td> <td>69.9 (44.0)</td> <td>33.9 (51.3)</td> <td>68.6 (21.3)</td> <td>25.8 (34.7)</td> </tr> </tbody> </table>		8週間投与群 n=32		12週間投与群 n=41		再発なし n=8	再発あり n=24	再発なし n=10	再発あり n=31	登録後の無再発期間（月）	76.5 (38.6)	4.9 (4.6)	71.3 (23.3)	4.0 (5.4)	再発数（/人/年） 登録前	4.4 (2.6)	4.5 (1.5)	4.5 (2.0)	5.3 (2.3)	再発数（/人/年） 登録後	0	2.9 (1.6)	0	3.5 (3.8)	プレドニゾロン累積投与量（mg/kg/月） 登録前	16.0 (8.2)	20.5 (9.9)	16.9 (6.5)	19.1 (8.5)	プレドニゾロン累積投与量（mg/kg/月） 登録後	1.2 (0.3)	11.1 (8.2)	0.8 (0.5)	12.1 (8.5)	プレドニゾロン未服薬期間（月） 登録前	2.4 (4.5)	2.0 (2.9)	1.2 (2.8)	3.2 (5.6)	プレドニゾロン未服薬期間（月） 登録後	69.9 (44.0)	33.9 (51.3)	68.6 (21.3)	25.8 (34.7)
			8週間投与群 n=32		12週間投与群 n=41																																								
		再発なし n=8	再発あり n=24	再発なし n=10	再発あり n=31																																								
	登録後の無再発期間（月）	76.5 (38.6)	4.9 (4.6)	71.3 (23.3)	4.0 (5.4)																																								
	再発数（/人/年） 登録前	4.4 (2.6)	4.5 (1.5)	4.5 (2.0)	5.3 (2.3)																																								
	再発数（/人/年） 登録後	0	2.9 (1.6)	0	3.5 (3.8)																																								
プレドニゾロン累積投与量（mg/kg/月） 登録前	16.0 (8.2)	20.5 (9.9)	16.9 (6.5)	19.1 (8.5)																																									
プレドニゾロン累積投与量（mg/kg/月） 登録後	1.2 (0.3)	11.1 (8.2)	0.8 (0.5)	12.1 (8.5)																																									
プレドニゾロン未服薬期間（月） 登録前	2.4 (4.5)	2.0 (2.9)	1.2 (2.8)	3.2 (5.6)																																									
プレドニゾロン未服薬期間（月） 登録後	69.9 (44.0)	33.9 (51.3)	68.6 (21.3)	25.8 (34.7)																																									
平均（SD）																																													
再発例と再発なし例の比較では、再発なし例が再発例に比し試験登録時の年齢が有意に高かった（p<0.05）が、その他の項目では差はなかった。																																													
白血球減少が8週間投与群32例中9例に、12週間投与群41例中14例に発現した。8例で治療を中断したが、骨髄抑制は回復した。																																													
文献番号	18																																												
公表文献	N Engl J Med 1982; 306 (8): 451-4.																																												
表題名	Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence.																																												
著者名	[No authors listed]																																												
試験デザイン	無作為化、比較試験																																												

目的	ステロイド依存性頻回再発型微小変化型ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドとクロラムブシルの有効性の比較																																		
対象	腎生検により微小変化型ネフローゼ症候群と診断されたステロイド依存性頻回再発型ネフローゼの2~16歳の患者																																		
方法	ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS)、及び非依存性の頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) の再発時、尿蛋白が3日間陰性になるまでプレドニゾンを投与した患者を、クロラムブシル又はシクロホスファミドのいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。プレドニゾンは28日間かけて漸減した。治療終了後5年間観察した。																																		
治療群	シクロホスファミド (CP) 群 クロラムブシル (CHL) 群																																		
用法・用量	CP群：2 mg/kg/日 (総投与量 112 mg/kg)、56日間 CHL群：0.15 mg/kg/日 (総投与量 8.4 mg/kg)、56日間																																		
症例数	50例 [FRNS：16例 (CP8例、CHL8例)、SDNS：34例 (CP18例、CHL16例)]																																		
評価基準	治療完了後の寛解期間																																		
結果	<p>両群間の背景因子に大きな差はなく、比較可能と考えた。シクロホスファミドを投与された患者の発症時及び試験登録時の年齢 (平均 ± SD) はFRNSが64 ± 24カ月及び103 ± 15カ月であり、SDNSが60 ± 15カ月及び82 ± 8カ月であった。</p> <p>ネフローゼ症候群に対する反応性は以下のとおりであり、両群間に差はなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">FRNS n=16</th> <th colspan="3">SDNS n=34</th> </tr> <tr> <th>CP群 n=8</th> <th>CHL群 n=8</th> <th>p値</th> <th>CP群 n=18</th> <th>CHL群 n=16</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30カ月以内の再発例</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0.3</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6カ月以内の再発例</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>無再発期間 (月)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>2.50 ± 1.06</td> <td>2.75 ± 0.50</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>両群で発現した急性の副作用は、ほとんどが末梢血細胞に関連する白血球減少 (6例)、リンパ球減少 (21例)、血小板減少 (8例) であり、3例が治療を中断した。骨髄抑制の全徴候は可逆的なものであった。</p>		FRNS n=16			SDNS n=34			CP群 n=8	CHL群 n=8	p値	CP群 n=18	CHL群 n=16	p値	30カ月以内の再発例	3	1	0.3	-	-	-	6カ月以内の再発例	-	-	-	13	11	0.8	無再発期間 (月)	-	-	-	2.50 ± 1.06	2.75 ± 0.50	-
	FRNS n=16			SDNS n=34																															
	CP群 n=8	CHL群 n=8	p値	CP群 n=18	CHL群 n=16	p値																													
30カ月以内の再発例	3	1	0.3	-	-	-																													
6カ月以内の再発例	-	-	-	13	11	0.8																													
無再発期間 (月)	-	-	-	2.50 ± 1.06	2.75 ± 0.50	-																													
文献番号	19																																		
公表文献	Indian Pediatr 1977; 14 (11): 885-9.																																		
表題名	Long term follow up of steroid and cyclophosphamide therapy in nephrosis.																																		
著者名	Ghose S, Kumar M, Kundu B, Bindal S.																																		
試験デザイン	無作為化、比較試験																																		
目的	ネフローゼ症候群を対象に、プレドニゾン単独療法とプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法の有効性の比較																																		
対象	ネフローゼ症候群と診断された小児患者																																		
方法	プレドニゾン治療で寛解後再発し、寛解持続に6ヵ月以上のステロイド投与が必要な患者 (ステロイド依存性)、又は年間3回以上再発した患者 (頻回再発型) を、プレドニゾン単独療法又はプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法のいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。																																		
治療群	プレドニゾン (PN) 群：プレドニゾン																																		

	シクロホスファミド (CP) 群：プレドニゾロン+シクロホスファミド (経口)																
用法・用量	PN 群：プレドニゾロン 2～3 mg/kg/日 (最大 60 mg) CP 群：上記のプレドニゾロン投与+シクロホスファミド 1～3 mg/kg/日、尿蛋白陰性となった後、ステロイドは徐々に中止し、シクロホスファミドは最低用量で維持。																
症例数	50 例 (PN 群：20 例、CP 群：30 例)																
評価基準	再発：少なくとも 2 回の尿蛋白 (定性) 2+、アルブミン 1.5 Gm% 超 寛解：治療なく、症状及びアルブミン尿がない状態																
結果	両群の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の年齢 (平均 ±SD) は 3 ± 0.59 歳であり、性別は男児 22 人、女児 8 人であった。																
	平均観察期間 PN 群 4.5 年、CP 群 4.3 年でのネフローゼ症候群に対する反応性を以下に示す。																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PN 群 n=20</th> <th>CP 群 n=30</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>再発数</td> <td>11 ± 4.7</td> <td>1.06 ± 0.23</td> <td>< 0.01</td> </tr> <tr> <td>治療期間 (月)</td> <td>24 ± 6</td> <td>11.3 ± 2.55</td> <td>< 0.01</td> </tr> <tr> <td>寛解期間 (月)</td> <td>19.62 ± 5.96</td> <td>29.13 ± 4.23</td> <td>< 0.1</td> </tr> </tbody> </table>		PN 群 n=20	CP 群 n=30	p 値	再発数	11 ± 4.7	1.06 ± 0.23	< 0.01	治療期間 (月)	24 ± 6	11.3 ± 2.55	< 0.01	寛解期間 (月)	19.62 ± 5.96	29.13 ± 4.23	< 0.1
		PN 群 n=20	CP 群 n=30	p 値													
	再発数	11 ± 4.7	1.06 ± 0.23	< 0.01													
治療期間 (月)	24 ± 6	11.3 ± 2.55	< 0.01														
寛解期間 (月)	19.62 ± 5.96	29.13 ± 4.23	< 0.1														
シクロホスファミドの長期使用でも毒性徴候はみられず、白血球数が 4000/mm ³ 未滿に減少することもなかった。8 例で一時的な脱毛症が観察され、6 例で治療継続に伴い指の先端及び関節の褐色着色がみられた。思春期に対する副作用はみられず、シクロホスファミド維持用量を 1 年以上持続した女児 3 例は通常の年齢で初潮があり規則的な月経周期であった。																	
文献番号	20																
公表文献	Lancet 1974; 2 (7878): 423-7.																
表題名	Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children.																
著者名	[No authors listed]																
試験デザイン	無作為化、比較試験																
目的	ステロイド抵抗性/頻回再発性ネフローゼ症候群を対象に、プレドニゾン単独療法とプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法の有効性を比較する																
対象	腎生検によりネフローゼ症候群と診断された 12 週超～16 歳未滿の患者																
方法	8 週間のプレドニゾン治療に反応しなかった (ステロイド抵抗) 患者又は頻回再発を認めた患者を、プレドニゾン単独療法又はプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法のいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。																
治療群	プレドニゾロン (PN) 群：プレドニゾン シクロホスファミド (CP) 群：プレドニゾン+シクロホスファミド																
用法・用量	プレドニゾロン治療抵抗例 N-PN 群：プレドニゾン間歇投与 N-CP 群：プレドニゾン間歇投与+シクロホスファミド 5 mg/kg/日を 90 日間投与 頻回再発症例 プレドニゾン投与により尿蛋白を陰性とした後、以下を投与 F-PN 群：プレドニゾンを 180 日間間歇投与(40 mg/m ² を 7 日間のうち 3 日間連続投与) F-CP 群：シクロホスファミド 5 mg/kg/日を 42 日間投与+プレドニゾン 10mg/																

	<p>m^2を最初の10日間連日投与 (両群とも再発時にはプレドニゾン $60 \text{ mg}/m^2$を治療反応まで連日投与する。 治療期間後はその後、プレドニゾンを4週間間歇投与する。) いずれのCP群も白血球数によりシクロホスファミドの用量調節あり</p>																																			
症例数	<p>ステロイド抵抗例：33例 (N-CP群 18例、N-PN群 15例) 頻回再発例：53例 (F-CP群 27例、F-PN群 26例)</p>																																			
評価基準	<p>反応：7日以内の3日の連続した検査で尿蛋白陰性 ($4 \text{ mg}/\text{時間}/m^2$以下) 再発：7日以内の3日の連続した検査で尿蛋白陽性 ($4 \text{ mg}/\text{時間}/m^2$超)</p>																																			
結果	<p>ステロイド抵抗例の治療反応までの期間を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>N-CP群 n=18</th> <th>N-PN群 n=15</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治療反応例 例数 (%)</td> <td>10 (56)</td> <td>6 (40)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>治療開始から反応までの日数 平均</td> <td>38.4</td> <td>95.5</td> <td>< 0.05</td> </tr> <tr> <td>最小 - 最大</td> <td>6 - 80</td> <td>61 - 129</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					N-CP群 n=18	N-PN群 n=15	p値	治療反応例 例数 (%)	10 (56)	6 (40)		治療開始から反応までの日数 平均	38.4	95.5	< 0.05	最小 - 最大	6 - 80	61 - 129																	
		N-CP群 n=18	N-PN群 n=15	p値																																
	治療反応例 例数 (%)	10 (56)	6 (40)																																	
	治療開始から反応までの日数 平均	38.4	95.5	< 0.05																																
	最小 - 最大	6 - 80	61 - 129																																	
	<p>頻回再発例の治療開始からの臨床経過を以下に示す (平均観察期間 22 カ月)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>F-CP群 n=27</th> <th>F-PN群 n=26</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>再発例 全体 例数 (%)</td> <td>13 (48)</td> <td>23 (88)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>42日未満 例数 (%)*</td> <td>1 (8)</td> <td>10 (43)</td> <td>< 0.05</td> </tr> <tr> <td>43 - 180日</td> <td>8 (69)</td> <td>6 (70)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>180日超</td> <td>4 (100)</td> <td>7 (100)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>再発率 (回/人/年) 全体</td> <td>2.2</td> <td>3.6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>治療開始後の再発患者での初 回寛解期間 (日) 平均 \pm SD</td> <td>120 ± 39</td> <td>81 ± 17</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>観察期間 (年)</td> <td>1.8</td> <td>1.9</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					F-CP群 n=27	F-PN群 n=26	p値	再発例 全体 例数 (%)	13 (48)	23 (88)		42日未満 例数 (%)*	1 (8)	10 (43)	< 0.05	43 - 180日	8 (69)	6 (70)		180日超	4 (100)	7 (100)		再発率 (回/人/年) 全体	2.2	3.6		治療開始後の再発患者での初 回寛解期間 (日) 平均 \pm SD	120 ± 39	81 ± 17	< 0.001	観察期間 (年)	1.8	1.9	
		F-CP群 n=27	F-PN群 n=26	p値																																
	再発例 全体 例数 (%)	13 (48)	23 (88)																																	
	42日未満 例数 (%)*	1 (8)	10 (43)	< 0.05																																
	43 - 180日	8 (69)	6 (70)																																	
180日超	4 (100)	7 (100)																																		
再発率 (回/人/年) 全体	2.2	3.6																																		
治療開始後の再発患者での初 回寛解期間 (日) 平均 \pm SD	120 ± 39	81 ± 17	< 0.001																																	
観察期間 (年)	1.8	1.9																																		
<p>* 各治療群の再発例数を母数とした時の累積%</p>																																				
<p>CP投与群でみられた急性の副作用は、一過性脱毛症 (50%)、軽度の膀胱炎 (4%) であった。</p>																																				
文献番号	21																																			
公表文献	J Pediatr. 1973 Apr; 82(4): 607-13.																																			
表題名	A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood.																																			
著者名	Chiu J, McLaine PN, Drummond KN.																																			
試験デザイン	比較試験																																			
目的	ステロイド反応性ネフローゼ症候群を対象に、プレドニゾン単独療法とプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法の有効性を比較する																																			
対象	腎生検により微小変化型ネフローゼ症候群と診断された患者 (小児)																																			
方法	コルチコステロイド療法により完全寛解し、少なくとも3回発症した患者を、自然寛解がないことを観察した後、プレドニゾン単独療法群とプレドニゾン+シクロホスファミド併用療法群のいずれかに割付け、4ヵ月間治療した。																																			
治療群	プレドニゾン (PN) 群：プレドニゾン シクロホスファミド (CP) 群：プレドニゾン+シクロホスファミド																																			
用法・用量	PN群：プレドニゾン $60 \text{ mg}/m^2$ 、尿蛋白が2週間正常となるまで毎日、その後48時間ごとに投与。																																			

	再発した患者は、シクロホスファミド 75 mg/m ² (約 2.5 mg/kg) を投与 CP群：上記のプレドニゾン投与+シクロホスファミド 75 mg/m ² (約 2.5 mg/kg)、1日1回、白血球数によりCPの用量調節あり																																						
症例数	23例 (PN群：11例、CP群：12例)																																						
評価基準	再発例数、再発までの期間、尿蛋白持続期間																																						
結果	両群間で患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の平均発症年齢は4歳8ヵ月(1歳4ヵ月～11歳9ヵ月)、登録時の平均年齢は10歳であり、性別は男児4人、女児8人であった。 ネフローゼ症候群に対する反応性を以下に示す。																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PN群 n=11</th> <th>CP群 n=12</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>追跡期間^a(月)</td> <td>26.6 (20 - 38)</td> <td>25.7 (14 - 39)</td> <td>> 0.6</td> </tr> <tr> <td>開始後の蛋白尿持続^a(日)</td> <td>9.5 (6 - 16)</td> <td>6 (4 - 120)</td> <td>> 0.05</td> </tr> <tr> <td>再発例 人(%)</td> <td>10 (90.9%)</td> <td>2 (16.7)</td> <td>< 0.01</td> </tr> <tr> <td>初回再発までの期間^a(月)</td> <td>10.8 (3 - 23)</td> <td>22.1 (4 - 34)</td> <td>< 0.01</td> </tr> </tbody> </table>		PN群 n=11	CP群 n=12	p値	追跡期間 ^a (月)	26.6 (20 - 38)	25.7 (14 - 39)	> 0.6	開始後の蛋白尿持続 ^a (日)	9.5 (6 - 16)	6 (4 - 120)	> 0.05	再発例 人(%)	10 (90.9%)	2 (16.7)	< 0.01	初回再発までの期間 ^a (月)	10.8 (3 - 23)	22.1 (4 - 34)	< 0.01																		
		PN群 n=11	CP群 n=12	p値																																			
	追跡期間 ^a (月)	26.6 (20 - 38)	25.7 (14 - 39)	> 0.6																																			
	開始後の蛋白尿持続 ^a (日)	9.5 (6 - 16)	6 (4 - 120)	> 0.05																																			
	再発例 人(%)	10 (90.9%)	2 (16.7)	< 0.01																																			
	初回再発までの期間 ^a (月)	10.8 (3 - 23)	22.1 (4 - 34)	< 0.01																																			
	a 平均 (最小 - 最大)																																						
	投与開始からの期間別の再発例数を以下に示す。																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">投与開始からの期間</th> </tr> <tr> <th>10ヵ月</th> <th>15ヵ月</th> <th>20ヵ月</th> <th>25ヵ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PN群</td> <td>対象例数</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>再発例数</td> <td>5</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CP群</td> <td>対象例数</td> <td>12</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>再発例数</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="2">p値</td> <td>> 0.05</td> <td>< 0.01</td> <td>< 0.01</td> <td>< 0.05</td> </tr> </tbody> </table>			投与開始からの期間				10ヵ月	15ヵ月	20ヵ月	25ヵ月	PN群	対象例数	11	11	11	5	再発例数	5	9	10	5	CP群	対象例数	12	11	9	7	再発例数	1	1	2	1	p値		> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.05
				投与開始からの期間																																			
		10ヵ月	15ヵ月	20ヵ月	25ヵ月																																		
PN群	対象例数	11	11	11	5																																		
	再発例数	5	9	10	5																																		
CP群	対象例数	12	11	9	7																																		
	再発例数	1	1	2	1																																		
p値		> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.05																																		
6例がシクロホスファミドの投与で白血球数が4000 /mm ³ 以下となったが、白血球低値と再発との関連はなかった。																																							

文献番号	22
公表文献	Lancet 1970; 2 (7671): 479-82.
表題名	Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood.
著者名	Barratt TM, Soothill JF.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症候群を対象に、プレドニゾン単独療法とシクロホスファミド+プレドニゾン併用療法の有効性を比較する
対象	ステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症候群と診断された14歳未満の患者
方法	プレドニゾンの維持用量で安定に寛解しているステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症候群の患者を、プレドニゾン単独療法群とプレドニゾン+シクロホスファミド併用療法群のいずれかに無作為に割付けた。両群ともプレドニゾンを8週間で対数的に減量、中止し、減量開始から16週、60週時に調査した。併用療法群はプレドニゾンの減量前に8週間の併用治療を行った。
治療群	プレドニゾン (PN) 群：プレドニゾン

	シクロホスファミド (CP) 群 : プレドニゾロン+シクロホスファミド																											
用法・用量	PN 群 : プレドニゾロンの維持用量 CP 群 : プレドニゾロンの維持用量+シクロホスファミド 3 mg/kg/日、8 週間、好中球数によりシクロホスファミドの中断、再開あり																											
症例数	30 例 (PN 群 : 15 例、CP 群 : 15 例)																											
評価基準	寛解 : 尿アルブミン (Au) / 尿クレアチニン (Cu) が 0.2 未満 再発 : 2 回の観察で Au/Cu が 1.0 超、又は浮腫を伴う尿蛋白 (定性) 3+~4+																											
結果	<p>両群間の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の発症年齢は 0.25~9.4 歳であり、登録時の年齢は 1.9~12.9 歳であった。</p> <p>個々の患者の経過を以下に示す。</p> <p>各時点の再発数を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>対象例数</th> <th>PN 群</th> <th>CP 群</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">16 週</td> <td>10</td> <td>3/5</td> <td>0/5</td> <td>> 0.05</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>7/10</td> <td>2/10</td> <td>0.035</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>11/15</td> <td>3/15</td> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">60 週</td> <td>10</td> <td>5/5</td> <td>0/5</td> <td>0.004</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>9/10</td> <td>2/10</td> <td>0.003</td> </tr> </tbody> </table>		対象例数	PN 群	CP 群	p 値	16 週	10	3/5	0/5	> 0.05	20	7/10	2/10	0.035	30	11/15	3/15	0.005	60 週	10	5/5	0/5	0.004	20	9/10	2/10	0.003
	対象例数	PN 群	CP 群	p 値																								
16 週	10	3/5	0/5	> 0.05																								
	20	7/10	2/10	0.035																								
	30	11/15	3/15	0.005																								
60 週	10	5/5	0/5	0.004																								
	20	9/10	2/10	0.003																								

	全期間を通じて、再発した例数はPN群13例(87%)、CP群5例(33%)で、再発までの期間はPN群が2~23週、CP群が8~68週であった。									
文献番号	23									
公表文献	Pediatr Nephrol 2006; 21 (7): 1031-3.									
表題名	Steroid sparing effect of a herbal preparation in steroid-dependent nephrotic syndrome.									
著者名	Iyengar A, Damle H, Kulkarni C, Damle L, Phadke K.									
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較試験(パイロット試験)									
目的	ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象に、NS001(生薬製剤)とシクロホスファミドの有効性を比較する									
対象	新たにステロイド依存性ネフローゼ症候群と診断された1~12歳の患者									
方法	ステロイド2 mg/kg/日を2週間以上投与し寛解した後、1.5 mg/kg/日隔日投与に変更した。ステロイドを変更した日に本試験の治療を開始し、最初の2ヵ月間は2週ごと、次の5ヵ月間は1ヵ月ごと、その後3ヵ月ごとに1年間観察した。									
治療群	NS001群 シクロホスファミド(CP)群(コントロール)									
用法・用量	NS001群: 45 mg エキス/kg/日、180日間 CP群: 2~3 mg/kg/日、60日間、最大累積投与量168 mg/kg未満 いずれの群もステロイド1.5 mg/kg/日を隔日で4週間投与後、次の4週間で漸減し、8週目に中止する。									
症例数	20例(NS001群: 10例、CP群: 10例)									
評価基準	尿蛋白-クレアチニン比、24時間尿蛋白、血清アルブミン、血清コレステロール									
結果	<p>各群に登録された患者の平均年齢はNS001群が47.9ヵ月(95%信頼区間: 29.56~66.24)、CP群が84.9ヵ月(95%信頼区間: 62.28~107.52)であった。性別比(男児:女児)はNS001群で7:3、CP群で6:4であった。ネフローゼ発症からの期間、体重は両群間で差がなかった。</p> <p>各群の再発状況は以下に示したとおり、両群間の再発率に有意差はなかった($p > 0.05$)。両群の薬剤の中止から再発までの期間はNS001群が6.7ヵ月、CP群が8.6ヵ月であり、両群間に有意差はなかった($p > 0.5$)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>NS001群 n=10</th> <th>CP群 n=10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月</td> <td>7</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月</td> <td>8</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>NS001群の1例に顕微鏡的血尿が、CP群の1例に白血球減少がみられた。</p>		NS001群 n=10	CP群 n=10	6ヵ月	7	5	12ヵ月	8	6
	NS001群 n=10	CP群 n=10								
6ヵ月	7	5								
12ヵ月	8	6								

②成人

文献番号	24
公表文献	Ren Fail 2010; 32 (5): 566-71.
表題名	Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy.
著者名	Kosmadakis G, Filiopoulos V, Smirloglou D, Skarlas P, Georgoulis C, Michail S.
試験デザイン	無作為化、単盲検、比較試験
目的	特発性膜性腎症を対象に、シクロスポリン、シクロホスファミド及びリシ

	ノプリルの非劣性を確認する。																																																									
対象	腎生検によりネフローゼ症候群を伴う特発性膜性腎症と診断された患者 (成人)																																																									
方法	特発性膜性腎症の患者をシクロスポリン、シクロホスファミド、リシノプリルのいずれかの群に無作為に割付け、治療を開始し、9ヵ月観察した。																																																									
治療群	シクロスポリン (CsA) 群：シクロスポリン+メチルプレドニゾロン シクロホスファミド (CP) 群：シクロホスファミド+メチルプレドニゾロン リシノプリル (LIS) 群：リシノプリル (コントロール群)																																																									
用法・用量	CsA 群：メチルプレドニゾロン 12.5 mg/日+シクロスポリン 3~3.5 mg/kg/日、9ヵ月間 CP 群：メチルプレドニゾロン 1.5 mg/kg/48 時間+シクロホスファミド 2 mg/kg/24 時間、白血球数によるシクロホスファミドの用量調節あり、9ヵ月間																																																									
症例数	28 例 (CsA 群：10 例、CP 群：8 例、LIS 群：10 例)																																																									
評価基準	完全寛解：尿蛋白値 0.3 g/日以下 部分寛解：尿蛋白値 3.5 g/日未満でピーク値から 50%の減少 糸球体ろ過速度 (GFR)、血清アルブミン、血清総コレステロール、24 時間尿蛋白																																																									
結果	<p>開始時の調整 GFR 値は投与群間で差があったが、尿蛋白、総コレステロール、血清アルブミンの各値では投与群間に差がなかった。</p> <p>終了時 (9 ヶ月) の臨床検査値を以下に示す。CsA 群、CP 群の 9 ヶ月後のアルブミン値と比較しコントロール群は有意に低値であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CsA 群</th> <th>CP 群</th> <th>LIS 群</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GFR (mL/min × 1.73 m²)</td> <td>71.3 ± 8</td> <td>62.0 ± 6</td> <td>62.1 ± 6.3</td> <td>0.557</td> </tr> <tr> <td>尿蛋白 (g/24h)</td> <td>2.4 ± 0.5</td> <td>1.0 ± 0.4</td> <td>2.0 ± 0.2</td> <td>0.061</td> </tr> <tr> <td>コレステロール (mg/dL)</td> <td>287 ± 61</td> <td>285 ± 26</td> <td>285 ± 23</td> <td>0.998</td> </tr> <tr> <td>アルブミン (g/dL)</td> <td>4.2 ± 0.5</td> <td>4.2 ± 0.2</td> <td>3.1 ± 0.2</td> <td>< 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均 ± SD</p> <p>シクロホスファミド投与前後の臨床検査値を以下に示す。シクロホスファミドの投与により調整 GFR 値は終了時まで有意に増加した。血清アルブミンは 3 ヶ月で有意な増加が、総コレステロールは 6 ヶ月で有意な減少が、24 時間尿蛋白値は、1 ヶ月で有意な減少がみられた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>開始時</th> <th>終了時</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GFR (mL/min × 1.73 m²)</td> <td>51.5 ± 7</td> <td>62.0 ± 6</td> <td>0.033</td> </tr> <tr> <td>尿蛋白 (g/24h)</td> <td>7.0 ± 0.7</td> <td>1.0 ± 0.4</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>コレステロール (mg/dL)</td> <td>377 ± 21</td> <td>285 ± 26</td> <td>0.017</td> </tr> <tr> <td>アルブミン (g/dL)</td> <td>2.8 ± 0.2</td> <td>4.2 ± 0.2</td> <td>0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>終了時 (9 ヶ月) の寛解率を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CsA 群 n=10</th> <th>CP 群 n=8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全寛解</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>寛解率 (%)</td> <td>60</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>CP 群の 2 例で一過性の白血球減少及び帯状疱疹感染がみられた。</p>		CsA 群	CP 群	LIS 群	p 値	GFR (mL/min × 1.73 m ²)	71.3 ± 8	62.0 ± 6	62.1 ± 6.3	0.557	尿蛋白 (g/24h)	2.4 ± 0.5	1.0 ± 0.4	2.0 ± 0.2	0.061	コレステロール (mg/dL)	287 ± 61	285 ± 26	285 ± 23	0.998	アルブミン (g/dL)	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.2	3.1 ± 0.2	< 0.001		開始時	終了時	p 値	GFR (mL/min × 1.73 m ²)	51.5 ± 7	62.0 ± 6	0.033	尿蛋白 (g/24h)	7.0 ± 0.7	1.0 ± 0.4	< 0.0001	コレステロール (mg/dL)	377 ± 21	285 ± 26	0.017	アルブミン (g/dL)	2.8 ± 0.2	4.2 ± 0.2	0.001		CsA 群 n=10	CP 群 n=8	完全寛解	1	4	部分寛解	5	4	寛解率 (%)	60	100
	CsA 群	CP 群	LIS 群	p 値																																																						
GFR (mL/min × 1.73 m ²)	71.3 ± 8	62.0 ± 6	62.1 ± 6.3	0.557																																																						
尿蛋白 (g/24h)	2.4 ± 0.5	1.0 ± 0.4	2.0 ± 0.2	0.061																																																						
コレステロール (mg/dL)	287 ± 61	285 ± 26	285 ± 23	0.998																																																						
アルブミン (g/dL)	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.2	3.1 ± 0.2	< 0.001																																																						
	開始時	終了時	p 値																																																							
GFR (mL/min × 1.73 m ²)	51.5 ± 7	62.0 ± 6	0.033																																																							
尿蛋白 (g/24h)	7.0 ± 0.7	1.0 ± 0.4	< 0.0001																																																							
コレステロール (mg/dL)	377 ± 21	285 ± 26	0.017																																																							
アルブミン (g/dL)	2.8 ± 0.2	4.2 ± 0.2	0.001																																																							
	CsA 群 n=10	CP 群 n=8																																																								
完全寛解	1	4																																																								
部分寛解	5	4																																																								
寛解率 (%)	60	100																																																								

文献番号	25																																																						
公表文献	Am J Med Sci 2010; 339 (3): 233-8.																																																						
表題名	Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial.																																																						
著者名	Chen M, Li H, Li XY, Lu FM, Ni ZH, et al.																																																						
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、比較試験																																																						
目的	ネフローゼ症候群を伴う特発性膜性腎症を対象に、タクロリムスとシクロホスファミドの有効性及び安全性を比較する																																																						
対象	腎生検によりネフローゼ症候群を伴うステージI~IIIの特発性慢性腎症と診断された18~70歳の患者																																																						
方法	特発性膜性腎症の患者をタクロリムス、シクロホスファミドのいずれかに無作為に割付け、治療を開始し、最初の6ヵ月は1月ごとに、その後3ヵ月ごとに観察した。																																																						
治療群	タクロリムス (TL) 群 シクロホスファミド (CP) 群 (コントロール)																																																						
用法・用量	TL 群: 0.1 mg/kg/日、12時間間隔で1日2回、最初の6ヵ月間は血中トラフ濃度が5~10 ng/mLとなるよう用量調節し、次の3ヵ月間は血中トラフ濃度が2~5 ng/mLとなるよう減量。 CP 群: 100 mg/日、4ヵ月 (累積投与量12g)、白血球数により用量調節あり。いずれの群もプレドニゾロンを1 mg/kg/日4週間投与後漸減し、8ヵ月までに終了する。																																																						
症例数	73例 (TL 群: 39例、CP 群: 34例)																																																						
評価基準	寛解率: 完全寛解 (CR) 又は部分寛解 (PR) となった患者の割合 CR: 尿蛋白が0.3 g/24時間未満で、安定した腎機能 PR: 尿蛋白が3.5 g/24時間未満かつ開始時の50%未満で、安定した腎機能 腎生存時間: 開始時血清クレアチニン値の50%の増加 糸球体ろ過速度 (GFR)、血清アルブミン、24時間尿蛋白																																																						
結果	<p>両群間の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の平均年齢は48.6歳であり、性別は男性18人、女性16人であった。</p> <p>ネフローゼ症候群に対する反応性は以下のとおりであり、6ヵ月時点ではTL群の寛解率がCP群に比べ有意に高かったが、12ヵ月時点では両群間に有意差はなかった。再発はTL群の6例、CP群の5例にみられ、全て部分寛解の患者であった。再発率は両群間に差がなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">TL 群 n=39</th> <th colspan="3">CP 群 n=34</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> <tr> <th>CR (例)</th> <th>PR (例)</th> <th>寛解率</th> <th>CR (例)</th> <th>PR (例)</th> <th>寛解率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月</td> <td>11</td> <td>22</td> <td>85%</td> <td>9</td> <td>13</td> <td>65%</td> <td><0.05</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>79%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>69%</td> <td>>0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>シクロホスファミド治療前後の臨床検査値を以下に示す。各時点の尿蛋白は開始時に比べ有意に低値であり、血清アルブミンは有意に高値であったが、GFR値は安定していた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>開始時</th> <th>6ヵ月</th> <th>p 値</th> <th>12ヵ月</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿蛋白 (g/24時間)</td> <td>6.61 ± 2.60</td> <td>2.41 ± 2.41</td> <td><0.01</td> <td>2.32 ± 2.71</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>血清アルブミン (g/L)</td> <td>24.3 ± 3.68</td> <td>35.8 ± 7.10</td> <td><0.01</td> <td>43.3 ± 7.93</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>GFR (mL/min × 1.73 m²)</td> <td>102.5 ± 31.6</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>104.3 ± 20.6</td> <td>>0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>p 値: 開始時と各検査時点との比較</p> <p>有害事象発現例数を以下に示す。</p>		TL 群 n=39			CP 群 n=34			p 値	CR (例)	PR (例)	寛解率	CR (例)	PR (例)	寛解率	6ヵ月	11	22	85%	9	13	65%	<0.05	12ヵ月	-	-	79%	-	-	69%	>0.05		開始時	6ヵ月	p 値	12ヵ月	p 値	尿蛋白 (g/24時間)	6.61 ± 2.60	2.41 ± 2.41	<0.01	2.32 ± 2.71	<0.01	血清アルブミン (g/L)	24.3 ± 3.68	35.8 ± 7.10	<0.01	43.3 ± 7.93	<0.01	GFR (mL/min × 1.73 m ²)	102.5 ± 31.6	-	-	104.3 ± 20.6	>0.05
	TL 群 n=39			CP 群 n=34			p 値																																																
	CR (例)	PR (例)	寛解率	CR (例)	PR (例)	寛解率																																																	
6ヵ月	11	22	85%	9	13	65%	<0.05																																																
12ヵ月	-	-	79%	-	-	69%	>0.05																																																
	開始時	6ヵ月	p 値	12ヵ月	p 値																																																		
尿蛋白 (g/24時間)	6.61 ± 2.60	2.41 ± 2.41	<0.01	2.32 ± 2.71	<0.01																																																		
血清アルブミン (g/L)	24.3 ± 3.68	35.8 ± 7.10	<0.01	43.3 ± 7.93	<0.01																																																		
GFR (mL/min × 1.73 m ²)	102.5 ± 31.6	-	-	104.3 ± 20.6	>0.05																																																		

有害事象	TL 群 n=39	CP 群 n=34	p 値
ALT/AST 上昇	7	9	0.38
耐糖能障害	12	0	0.00
胃腸症候群	3	1	0.71
感染	8	1	0.55
血清クレアチニンの一過性上昇	1	0	1.00
振戦	3	0	0.29
高血圧	5	0	0.09
その他	2	2	0.71
高度有害事象による入院例			
ALT/AST 上昇	1	1	1.00
胃腸症候群	2	1	0.92
高度感染	3	0	0.29

文献番号	26
公表文献	Nephrol Dial Transplant 2010; 25(1): 129-36.
表題名	Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial.
著者名	Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF.
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較試験
目的	ネフローゼ症候群を伴う特発性膜性腎症を対象に、免疫抑制剤による治療時期 (早期と後期) の比較
対象	腎生検によりネフローゼ症候群を伴う特発性膜性腎症と診断された 18~75 歳の患者
方法	特発性膜性腎症の患者をシクロホスファミドの早期治療群と後期治療群のいずれかに無作為に割付け、早期治療群は割付け直後に治療を開始、後期治療群は腎機能の低下がみられた後に治療を開始し、観察した。
治療群	早期治療群：割付け直後に治療開始 後期治療群：割付け後、腎機能の低下がみられた後に治療開始
用法・用量	シクロホスファミド 1.5 mg/kg/日、12 ヶ月間+メチルプレドニゾン注 1 g、3 日間を 60 日ごとに 3 回+プレドニゾン 0.5 mg/kg/日、6 ヶ月間、その後 5 mg/週まで漸減する。 受胎期の患者は、シクロホスファミド治療 3 ヶ月後アザチオプリン 1.5 mg/kg/日に治療変更し 9 ヶ月間投与する。
症例数	26 例 (早期治療群：14 例、後期治療群：12 例)
評価基準	蛋白-クレアチニン指標 (PCI) : 10 mmol クレアチニン値に対する 24 時間尿蛋白値 (g) 完全寛解 (CR) : PCI が 0.2 g/10 mmol Cr 以下で腎機能が改善又は安定 部分寛解 (PR) : PCI が 2.0 g/10 mmol Cr 未満で腎機能が改善又は安定
結果	両群の患者背景に差はなかった。年齢 (平均 ±SD) は、早期治療群で 48 ± 13 歳、後期治療群で 49 ± 10 歳であり、男女比 (男性：女性) は、早期治療群で 13:1、後期治療群で 11:1 であった。 ネフローゼ症候群に対する治療反応性を以下に示す。全体の寛解率に群間差はなかったが、早期治療群は後期治療群に比べ寛解が有意に早かった (p=0.003)。寛解例におけるネフローゼ症候群の期間 (治療開始から最初の寛解までの期間) は、早期治療群が 6 ヶ月 (範囲 1~25 ヶ月)、後期治療群が 15

カ月 (範囲 2~46 カ月) であり、早期治療群は有意に短かった (p=0.009)																																																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>早期治療群 n=14</th> <th>後期治療群 n=12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自然寛解</td> <td>-</td> <td>4 (33%)</td> </tr> <tr> <td>完全寛解</td> <td>9 (64%)</td> <td>4 (33%)</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>4 (29%)</td> <td>3 (25%)</td> </tr> <tr> <td>累積寛解率</td> <td>93%</td> <td>92%</td> </tr> </tbody> </table>		早期治療群 n=14	後期治療群 n=12	自然寛解	-	4 (33%)	完全寛解	9 (64%)	4 (33%)	部分寛解	4 (29%)	3 (25%)	累積寛解率	93%	92%																																																																											
	早期治療群 n=14	後期治療群 n=12																																																																																									
自然寛解	-	4 (33%)																																																																																									
完全寛解	9 (64%)	4 (33%)																																																																																									
部分寛解	4 (29%)	3 (25%)																																																																																									
累積寛解率	93%	92%																																																																																									
最終観察時の臨床状態を以下に示す。																																																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>早期治療群 n=14</th> <th>後期治療群 n=12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解</td> <td>12 (86)</td> <td>8 (67)</td> </tr> <tr> <td>完全寛解</td> <td>6 (43)</td> <td>7 (58)</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>6 (43)</td> <td>1 (8)</td> </tr> <tr> <td>蛋白尿持続</td> <td>0</td> <td>1 (8)</td> </tr> <tr> <td>再発</td> <td>1 (7)</td> <td>2 (17)</td> </tr> <tr> <td>末期腎障害</td> <td>1 (7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>0</td> <td>1 (8)</td> </tr> </tbody> </table>		早期治療群 n=14	後期治療群 n=12	寛解	12 (86)	8 (67)	完全寛解	6 (43)	7 (58)	部分寛解	6 (43)	1 (8)	蛋白尿持続	0	1 (8)	再発	1 (7)	2 (17)	末期腎障害	1 (7)	0	死亡	0	1 (8)																																																																		
	早期治療群 n=14	後期治療群 n=12																																																																																									
寛解	12 (86)	8 (67)																																																																																									
完全寛解	6 (43)	7 (58)																																																																																									
部分寛解	6 (43)	1 (8)																																																																																									
蛋白尿持続	0	1 (8)																																																																																									
再発	1 (7)	2 (17)																																																																																									
末期腎障害	1 (7)	0																																																																																									
死亡	0	1 (8)																																																																																									
例数 (%)																																																																																											
有害事象の発現状況を以下に示す。早期治療群では、有害事象が 64% (9/14 例) に発現し、このうち減量したのは4例 (29%)、入院したのは2例 (14%) であった。一方、後期治療群では、有害事象が 50% (6/12 例) に発現し、全て減量及び入院を要した。																																																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">早期治療群 n=14</th> <th colspan="2">後期治療群 n=12</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>発現数</th> <th>減量数</th> <th>発現数</th> <th>減量数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">副作用</td> </tr> <tr> <td>骨髄抑制</td> <td>白血球数減少</td> <td>2 (14)</td> <td>2</td> <td>1 (8)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>貧血</td> <td>3 (21)</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td>呼吸器</td> <td>1 (7)</td> <td>-</td> <td>1 (8)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>その他</td> <td>4 (29)</td> <td>1</td> <td>5 (42)</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>倦怠感/関節痛</td> <td>3 (21)</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>肝検査値異常/肝炎</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>2 (17)</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ステロイド誘導性糖尿病</td> <td>1 (7)</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>その他</td> <td>1 (7)</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="6">ネフローゼ症候群関連事象</td> </tr> <tr> <td></td> <td>腎静脈血栓症</td> <td>1 (7)</td> <td>-</td> <td>1 (8)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>他の静脈血栓塞栓症</td> <td>1 (7)</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>心筋梗塞</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>1 (8)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>			早期治療群 n=14		後期治療群 n=12				発現数	減量数	発現数	減量数	副作用						骨髄抑制	白血球数減少	2 (14)	2	1 (8)	1		貧血	3 (21)	1	0	-	感染	呼吸器	1 (7)	-	1 (8)	1		その他	4 (29)	1	5 (42)	3		倦怠感/関節痛	3 (21)	-	0	-		肝検査値異常/肝炎	0	-	2 (17)	2		ステロイド誘導性糖尿病	1 (7)	-	0	-		その他	1 (7)	1	0	-	ネフローゼ症候群関連事象							腎静脈血栓症	1 (7)	-	1 (8)	-		他の静脈血栓塞栓症	1 (7)	-	0	-		心筋梗塞	0	-	1 (8)	-
		早期治療群 n=14		後期治療群 n=12																																																																																							
		発現数	減量数	発現数	減量数																																																																																						
副作用																																																																																											
骨髄抑制	白血球数減少	2 (14)	2	1 (8)	1																																																																																						
	貧血	3 (21)	1	0	-																																																																																						
感染	呼吸器	1 (7)	-	1 (8)	1																																																																																						
	その他	4 (29)	1	5 (42)	3																																																																																						
	倦怠感/関節痛	3 (21)	-	0	-																																																																																						
	肝検査値異常/肝炎	0	-	2 (17)	2																																																																																						
	ステロイド誘導性糖尿病	1 (7)	-	0	-																																																																																						
	その他	1 (7)	1	0	-																																																																																						
ネフローゼ症候群関連事象																																																																																											
	腎静脈血栓症	1 (7)	-	1 (8)	-																																																																																						
	他の静脈血栓塞栓症	1 (7)	-	0	-																																																																																						
	心筋梗塞	0	-	1 (8)	-																																																																																						
例数 (%)																																																																																											

文献番号	27
公表文献	Nephrol Dial Transplant 2008; 23 (6): 1926-30.
表題名	Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study.
著者名	Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, et al.
試験デザイン	無作為化、非盲検試験
目的	成人の特発性膜性腎症 (MN) を対象に、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) とシクロホスファミド (CP) の有効性を比較する (巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) を対象としたミコフェノール酸モフェチルとプレドニゾ

	ロンの有効性の比較も同時に行われたが、MN についてのみ記載する)																					
対象	腎生検により MN と診断されたネフローゼ症候群の成人患者。ステロイド、免疫抑制剤を服用したことがある患者等は除外した。																					
方法	eGFR > 60 mL/min 以上の患者はアンジオテンシン変換酵素阻害剤及び/又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を開始し、必要時に食事制限、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を使用し 6 ヶ月観察し、ネフローゼが継続している患者を、MMF 群又は CP 群のいずれかに無作為に割付けた。なお、eGFR 値が 60 mL/min 未満の患者は、初回訪問時に割付けた。割付けは性別、eGFR 値を因子とした最小化法により行った。最初の 2 ヶ月は 2 週ごとに、次の 4 ヶ月は 1 月ごとに、その後 3 ヶ月ごとに観察した。																					
治療群	MMF 群：ミコフェノール酸モフェチルとプレドニゾロンの併用療法 CP 群：メチルプレドニゾロンとシクロホスファミドの併用療法																					
用法・用量	MMF 群：ミコフェノール酸モフェチル 2 g/日、1 日 2 回、6 ヶ月間+プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日、8~12 週間 CP 群：メチルプレドニゾロン 1 g/日を 3 日連続静注後、経口プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日、27 日間とシクロホスファミド 2 mg/kg/日、30 日間を交互に使用																					
症例数	MN 患者 21 例 (MMF 群：11 例、CP 群：10 例) (試験全体では、FSGS 患者 33 例を合わせた 54 例)																					
評価基準	主要評価項目：尿中タンパク/クレアチニン比 (Up/c) 完全寛解：Up/c 0.3 未満 部分寛解：Up/c 0.3~2、又は開始時の 50% 未満																					
結果	両群の患者背景に差はなかった。 MN に対する反応性を以下に示す。 <table border="1" data-bbox="395 1216 1273 1496"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMF 群 n=11</th> <th>CP 群 n=10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>観察期間 (月)</td> <td>18.2 (14.6 - 20.8)</td> <td>16.1 (13.1 - 18.8)</td> </tr> <tr> <td>完全寛解</td> <td>5</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>寛解期間 (週)</td> <td>9.2</td> <td>10.4</td> </tr> <tr> <td>再発</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>累積プレドニゾロン量 (g)</td> <td>1.8 ± 0.3</td> <td>2 ± 0.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>CP 群の 2 例が治療を中断した。1 例は、治療 2 ヶ月目に尿路感染症と軽度の白血球減少により、抗生剤の投与と 3 週間の治療中断を要した。帯状疱疹が悪化したもう 1 例は、治療を 2 週間中断し、アシクロビルが投与された。</p>		MMF 群 n=11	CP 群 n=10	観察期間 (月)	18.2 (14.6 - 20.8)	16.1 (13.1 - 18.8)	完全寛解	5	3	部分寛解	2	5	寛解期間 (週)	9.2	10.4	再発	0	1	累積プレドニゾロン量 (g)	1.8 ± 0.3	2 ± 0.4
	MMF 群 n=11	CP 群 n=10																				
観察期間 (月)	18.2 (14.6 - 20.8)	16.1 (13.1 - 18.8)																				
完全寛解	5	3																				
部分寛解	2	5																				
寛解期間 (週)	9.2	10.4																				
再発	0	1																				
累積プレドニゾロン量 (g)	1.8 ± 0.3	2 ± 0.4																				
文献番号	28																					
公表文献	J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1899-1904.																					
表題名	A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy.																					
著者名	Jha V, Ganguli A, Saha TK., Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al.																					
試験デザイン	無作為化、前向き、非盲検、比較試験																					
目的	成人の特発性膜性腎症 (IMN) に対するプレドニゾロンとシクロホスファミドの併用療法の有効性の検討																					

対象	腎生検で IMN が原因と特定されたネフローゼ症候群に 6 ヶ月以上罹患している 16 歳以上の患者。ステロイド、免疫抑制剤を 2 ヶ月以上服用したことがある患者は除外した。						
方法	成人 IMN 患者を無作為に Group1、Group2 に割り付けた。1 年間定期的に経過観察後、10 年間追跡調査した。						
治療群	Group1 (支持療法)：塩分制限食、利尿薬、降圧剤 Group2：メチルプレドニゾロンとシクロホスファミドの併用療法						
用法・用量	Group2：メチルプレドニゾロン 1 g/日を 3 日連続静注後、経口プレドニゾロン 0.5 mg/kg/day を 1、3、5 ヶ月時に 27 日間経口投与、シクロホスファミド 2 mg/kg/day を 2、4、6 ヶ月時に経口投与。						
症例数	組み入れ例数：104 例 (Group1；53 例、Group2；51 例) 完了例：93 例 (Group1；46 例、Group2；47 例) 解析除外例：追跡不能 11 例 (Group1；7 例、Group2；4 例)						
評価基準	寛解 ・完全寛解：蛋白尿 <200 mg/dL が 3 回以上 ・部分寛解：>200 mg/dL か <2 g/dL 又はベースラインの 50%、いずれも血清クレアチニンが正常値以下 エンドポイント：血清クレアチニンの倍増、End stage of renal disease (ESRD)、患者死亡 (10 年以上追跡)						
結果	両群の患者背景に差はなかった。						
		寛解 (例)	(完全寛解)	(部分寛解)	1 年以内の初発寛解 (例数)	10 年間の透析 Free 生存率	endpoint 未到達生存可能性率
	Group1	16	(5)	(11)	5	65%	44%
	Group2	34	(15)	(19)	15	89%	79%
	Group 間比較の p 値	<0.0001	-	-	-	0.016	0.0006
浮腫、高血圧、高アルブミン血症、高脂血症、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤の使用は、Group2 の方が低く、QOL は Group2 の方が高く、感染症発現率は両群で差はなかった。							

文献番号	29
公表文献	J Am Soc Nephrol 1998; 9 (3): 444-50.
表題名	A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy.
著者名	Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al.
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、比較試験
目的	膜性腎症及びネフローゼ症候群を対象としたクロラムブシルとシクロホスファミドの有効性の比較
対象	腎生検で膜性腎症及びネフローゼ症候群と診断された 14～65 歳の患者
方法	膜性腎症/ネフローゼ症候群と診断された患者をクロラムブシル群とシクロホスファミド群のいずれかに無作為に割付け治療を開始した。最初の 6 ヶ月間は 1 ヶ月ごとに、その後 1 年まで 2 ヶ月ごとに、その後は 3～6 ヶ月ごとに観察した。
治療群	クロラムブシル (CHL) 群

	シクロホスファミド (CP) 群																																						
用法・用量	CHL 群：0.2 mg/kg/日、30 日間 CP 群：2.5 mg/kg/日、30 日間 両群ともメチルプレドニゾロン 1 g を連続した 3 日間に静脈内投与した後、0.4 mg/kg/日、27 日間経口投与、その後各治療群の薬剤を 1 ヶ月間投与し、これを 3 回繰返す。クロラムブシル及びシクロホスファミドは白血球数による用量調節あり。																																						
症例数	登録例 95 例 (CHL 群：50 例、CP 群：45 例) 1 年以上の観察例 87 例 (CHL 群：44 例、CP 群：43 例)																																						
評価基準	完全寛解：少なくとも 1 週間尿蛋白が 0.2 g/日以下 部分寛解：少なくとも 1 週間尿蛋白が 0.21~2 g/日、血清クレアチニン値正常 ネフローゼ症候群 (NS) 再発：寛解した患者で少なくとも 1 週間尿蛋白が 3.5 g/日超 悪化：少なくとも 1 週間血清クレアチニン値が開始時から 50%以上の増加																																						
結果	<p>両群間の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の平均年齢は 48 歳 (17~55 歳)、性別は男性 29 人、女性 16 人であった。</p> <p>治療後の反応性を以下に示す。両群間の寛解率に有意差はなかった。寛解例のうち CHL 群の 11 例 (30.5%)、CP 群の 10 例 (25%) は 6~30 ヶ月の間に再発した。両群とも 6 及び 12 ヶ月時点の血清クレアチニン値は開始時と比較して有意に高かった (p<0.0055)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">CHL 群 n=44</th> <th colspan="2">CP 群 n=43</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> <tr> <th>例 (%)</th> <th>95% CI</th> <th>例 (%)</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解</td> <td>36 (82)</td> <td>67.3-91.8</td> <td>40 (93)</td> <td>80.9-98.5</td> <td rowspan="3">0.116</td> </tr> <tr> <td>完全寛解</td> <td>12 (27.2)</td> <td>-</td> <td>16 (37.2)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>24 (54.5)</td> <td>-</td> <td>24 (55.8)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>透析</td> <td>7 (15.9)</td> <td>-</td> <td>1 (2.3)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>悪化</td> <td>1 (2.3)</td> <td>-</td> <td>2 (4.6)</td> <td>-</td> <td>□</td> </tr> </tbody> </table> <p>各治療群の有害事象による中止例は CHL 群 6 例 (12%)、CP 群 2 例 (4.5%) であった。中止に至った有害事象は、CHL 群で白血球減少 (2 例)、肺炎 (2 例)、貧血及び血小板減少 (1 例)、悪心 (1 例) であり、CP 群で嘔気及び嘔吐 (1 例)、脳一過性虚血発作 (1 例) であった。また、CHL 群の 1 例で 48 ヶ月後に咽頭癌が、CP 群の 1 例で 66 ヶ月後に前立腺癌が認められた。</p>		CHL 群 n=44		CP 群 n=43		p 値	例 (%)	95% CI	例 (%)	95% CI	寛解	36 (82)	67.3-91.8	40 (93)	80.9-98.5	0.116	完全寛解	12 (27.2)	-	16 (37.2)	-	部分寛解	24 (54.5)	-	24 (55.8)	-	透析	7 (15.9)	-	1 (2.3)	-	-	悪化	1 (2.3)	-	2 (4.6)	-	□
	CHL 群 n=44		CP 群 n=43		p 値																																		
	例 (%)	95% CI	例 (%)	95% CI																																			
寛解	36 (82)	67.3-91.8	40 (93)	80.9-98.5	0.116																																		
完全寛解	12 (27.2)	-	16 (37.2)	-																																			
部分寛解	24 (54.5)	-	24 (55.8)	-																																			
透析	7 (15.9)	-	1 (2.3)	-	-																																		
悪化	1 (2.3)	-	2 (4.6)	-	□																																		
文献番号	30																																						
公表文献	Clin Nephrol 1992; 37 (5): 229-34.																																						
表題名	Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis.																																						
著者名	Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS.																																						
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較試験																																						
目的	膜性腎症を対象に、ジピリダモール/ワルファリンとシクロホスファミドの有効性を比較する																																						
対象	腎生検により膜性腎症と診断された 18 歳を超える患者																																						
方法	膜性腎症の患者をシクロホスファミド群、ジピリダモール/ワルファリン投与群のいずれかに無作為に割付け治療を開始し、2 年間観察した。																																						

治療群	シクロホスファミド (CP) 群 ジピリダモール (DP) 群：ジピリダモール+ワルファリン														
用法・用量	DP 群：ジピリダモールは、開始用量 100 mg/日、1 日 4 回、6 週間の増量期間、維持用量 200~400 mg/日、2 年間。ワルファリンは、血小板数により抗凝固作用が得られるように調節し 2 年間維持する。 CP 群：最大投与量 1.5 mg/kg/日、6 ヶ月間、白血球数により用量調節あり。														
症例数	40 例 (DP 群：21 例、CP 群：19 例)														
評価基準	24 時間尿蛋白、血清クレアチニン、血清アルブミン 完全寛解：尿蛋白 0.2 g/24 時間以下 部分寛解：尿蛋白 3.0 g/日未満、血清アルブミン 30 g/L 超														
結果	両群間の患者背景に差はなく、ネフローゼの患者は各群 13 人であった。シクロホスファミドを投与された患者の平均年齢は 47 歳 (26~66 歳)、性別は男性 12 人、女性 7 人であった。 ネフローゼ症候群の寛解状況を以下に示す。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DP 群 n=13</th> <th>CP 群 n=13</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解</td> <td>4</td> <td>9</td> <td rowspan="3">0.05</td> </tr> <tr> <td>完全寛解</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>3</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>		DP 群 n=13	CP 群 n=13	p 値	寛解	4	9	0.05	完全寛解	1	2	部分寛解	3	7
	DP 群 n=13	CP 群 n=13	p 値												
寛解	4	9	0.05												
完全寛解	1	2													
部分寛解	3	7													

2) 国内文献

主に国内での使用実態の調査のため、「医中誌 Web」を用いて以下の条件で文献検索を行った (2010 年 11 月 30 日時点)。

シクロホスファミド Or エンドキサン 13,753
+ ネフローゼ症候群 300

更に、原著論文及び症例報告以外の条件を掛け合わせたところ、26 件が抽出された。無作為比較試験あるいは薬物動態試験の報告はなかったが、シクロホスファミドの有効性及び安全性を評価した国内文献 (小児対象 4 件、成人対象 1 件) 並びに海外文献 (小児対象 1 件；文献番号 35) を以下に要約する。

①小児

文献番号	31
公表文献	日本小児腎臓病学会雑誌 2009; 22 (2): 111-5.
表題名	小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制剤シクロホスファミドの有効性について 43 例の臨床的検討
著者名	福島文, 桑門克治, 武田修明, 澤田真理子, 田中紀子, 西田吉伸, 藤原充弘
試験デザイン	後ろ向き
目的	小児特発性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの有効性を検討する
対象	ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) 又は頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) でシクロホスファミド (CP) により加療した小児患者

方法	シクロホスファミド投与前後の臨床症状を評価するとともに、患者背景が効果に及ぼす影響を検討した。																		
用法・用量	2 mg/kg/日、朝食後 1 回、8～12 週間																		
症例数	43 例 (SDNS 37 例、FRNS 6 例)																		
評価基準	有効 SDNS : CP 投与前後での再発時のステロイド (PN) 量が 1/2 以下に減少 FRNS : CP 投与後 6 ヶ月再発がない																		
結果	<p>対象症例の発症時平均年齢は 4.4 歳 (1.3～14.3 歳)、CP 導入時の平均年齢は 6.0 歳 (1.5～15.6 歳) であり、性別は、男児 26 人、女児 18 人であった。CP の投与期間は 80% が 12 週間であった。</p> <p>平均観察期間 108.4 ヶ月 (25～330 ヶ月) での寛解維持率及びネフローゼ症候群に対する反応性は以下の通りであった。</p> <p>寛解維持率</p> <table border="1"> <tr> <td>経過月数 (ヵ月)</td> <td>6</td> <td>12</td> <td>24</td> <td>36</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>寛解維持率 (%)</td> <td>65</td> <td>53</td> <td>39</td> <td>32</td> <td>30</td> </tr> </table> <p>シクロホスファミドのネフローゼ症候群に対する反応性 (n=43)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>有効</td> <td>無効</td> </tr> <tr> <td>症例数 (%)</td> <td>29 (67.4)</td> <td>14 (32.6)</td> </tr> </table> <p>有効例と無効例の性別、発症年齢、CP 導入年齢、発症から CP 投与までの期間、CP 投与前再発時の PN 量、CP 累積投与量の比較では、いずれの項目でも有意差はみられなかったが、CP 使用後に他の免疫抑制剤を使用した例では、CP 有効例は無効例に比し、CP 以外の免疫抑制剤使用までの期間が平均 32 ヶ月長い傾向にあった。</p> <p>副作用として白血球数減少 7 例、感染 1 例をみとめた。</p>	経過月数 (ヵ月)	6	12	24	36	48	寛解維持率 (%)	65	53	39	32	30		有効	無効	症例数 (%)	29 (67.4)	14 (32.6)
経過月数 (ヵ月)	6	12	24	36	48														
寛解維持率 (%)	65	53	39	32	30														
	有効	無効																	
症例数 (%)	29 (67.4)	14 (32.6)																	
文献番号	32																		
公表文献	日本小児腎臓病学会雑誌 2008; 21 (1): 1-5.																		
表題名	思春期前のステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミド投与の検討																		
著者名	藤永周一郎, 平野大志, 原聡, 染谷朋之介, 大友義之, 清水俊明, 金子一成																		
試験デザイン	後ろ向き																		
目的	思春期前のステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの有用性を検討する																		
対象	ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) でシクロホスファミド (CP) により加療した思春期以前 (10 歳未満) の患者																		
方法	シクロホスファミド投与後の臨床症状を評価するとともに、患者背景が効果に及ぼす影響を検討した。																		
用法・用量	CP : 1.5～2.5 mg/kg、朝食後 1 回、12 週間 (累積投与量 200 mg/kg 未満)。 併用薬 : プレドニゾロン (PN) 隔日投与、長期漸減し、約 6 ヶ月から 1 年間で中止																		
症例数	20 例																		
評価基準	有効 (SDNS 離脱) : 長期寛解 (CP 開始後、PN 中止可能かつ 1 回も再発を認めない) 及び非頻回再発																		

	無効 (効果不十分) : PN 0.5 mg/kg/2 日以上で再発し、シクロスポリン A に移行														
結果	対象症例の発症時平均年齢は 5 歳 (2.1~8.6 歳)、CP 投与時の平均年齢は 5.8 歳 (2.4~9.3 歳) であり、性別は、男児 17 人、女児 3 人であった。														
	平均観察期間 36.2 カ月 (9~72 カ月) でのネフローゼ症候群に対する反応性は以下に示す。														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">有効</th> <th>無効</th> </tr> <tr> <th>長期寛解</th> <th>非頻回再発</th> <th>計</th> <th>効果不十分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数 (%)</td> <td>4 (20)</td> <td>8 (40)</td> <td>12 (60)</td> <td>8 (40)</td> </tr> </tbody> </table>		有効			無効	長期寛解	非頻回再発	計	効果不十分	症例数 (%)	4 (20)	8 (40)	12 (60)	8 (40)
			有効			無効									
長期寛解		非頻回再発	計	効果不十分											
症例数 (%)	4 (20)	8 (40)	12 (60)	8 (40)											
n=20															
	有効例と無効例の発症年齢、CP 導入年齢、発症から CP 投与までの期間、CP 導入までの再発回数、CP 投与量、CP 導入前再発時の PN 量の比較では、いずれの項目でも有意差はみられなかったが、CP 有効例は無効例に比し、CP 導入前再発時の PN 量が少ない傾向にあった。														
	副作用として、休薬を要する白血球減少 2 例、脱毛 1 例、帯状疱疹 1 例をみとめた。														

文献番号	33												
公表文献	日本小児腎臓病学会雑誌 1995; 8 (1): 1-3.												
表題名	小児ネフローゼ症候群頻回再発例に cyclophosphamide を投与する場合、開始前に完全寛解導入は必要か?												
著者名	星井桜子, 門脇純一												
試験デザイン	後ろ向き												
目的	シクロホスファミド (CP) 投与前のネフローゼ症候群の寛解程度が再発抑制効果に及ぼす影響を調査する												
対象	過去 6 カ月に 2 回以上の再発を認めた頻回再発型ネフローゼ症候群の小児患者												
方法	再発時点でプレドニゾロン (PN) を増量し完全寛解した後に CP の投与を開始する完全寛解群と再発時点で PN を増量せず CP を開始する非寛解群でのシクロホスファミドによる寛解率を比較する												
用法・用量	CP : 2 mg/kg/日、8 週間 PN : 完全寛解群 : 4 週連続投与後、隔日投与で 1~2 カ月に 10 mg/kg/日の割合で漸減 非寛解群 : 再発時の投与量を 4~8 週間継続した後、隔日投与で 1~2 カ月に 10 mg/kg/日の割合で漸減												
症例数	32 例 (完全寛解群 : 15 例、非寛解群 : 17 例)												
評価基準	寛解												
結果	各治療群の寛解率は以下の通りであり、両群間に差はなかった。												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>完全寛解 (例)</th> <th>寛解率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全寛解群</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>非寛解群</td> <td>17</td> <td>14</td> <td>82</td> </tr> </tbody> </table>		n	完全寛解 (例)	寛解率 (%)	完全寛解群	15	15	100	非寛解群	17	14	82
		n	完全寛解 (例)	寛解率 (%)									
	完全寛解群	15	15	100									
非寛解群	17	14	82										
	各群の寛解症例の患者プロフィール (初発時年齢、CP 投与時年齢、CP 投与												

	<p>までの期間、総再発回数、再発頻度、前回再発からの期間、再発時 PN 量、再発時尿蛋白量) は、同様であった。</p> <p>副作用は両群ともに各 2 例の排尿時痛がみられたが、一過性であった。</p>																															
文献番号	34																															
公表文献	小児科 1985; 26 (13): 1827-31.																															
表題名	頻回再発型およびステロイド依存型ネフローゼ症候群に対する Cyclophosphamide と Chlorambucil の効果比較																															
著者名	吉本賢良, 大部敬三, 木下昇平																															
試験デザイン	クロスオーバー、比較試験																															
目的	頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドとクロラムブシルの有効性及び安全性を比較する																															
対象	頻回再発型、ステロイド依存型ネフローゼ症候群の小児患者																															
方法	プレドニゾロンの投与で頻回再発又は副作用をみとめた患者にシクロホスファミド (CP) による投与を追加し、再再燃をきたした患者はシクロホスファミドをクロラムブシル (CHL) に変更し観察した。																															
用法・用量	CP : 1.5~2 mg/kg/日、8~12 週間 CHL : 0.25 mg/kg/日、8~12 週間 併用薬 : プレドニゾロン (PN) 60 mg/m ² 、4 週間連続投与後、隔日投与に維持減量																															
症例数	22 例																															
評価基準	有効 (SDNS 離脱) : 長期寛解 (CP 開始後、PN 中止可能かつ 1 回も再発を認めない) 及び非頻回再発 無効 (効果不十分) : PN 0.5 mg/kg/m ² 日以上で再発し、シクロスポリン A に移行																															
結果	<p>対象症例の発症時平均年齢は 4 歳 10 ヶ月で、性別は、男児 17 人、女児 5 人であった。</p> <p>平均観察期間 64.6 ± 8 ヶ月の臨床経過は以下の通りであり、CHL は CP に比べて有意に長期の寛解を得ることが分かった (p < 0.01)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>寛解期間* (ヶ月)</th> <th>長期寛解 (例)</th> <th>再発 (例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CP 投与</td> <td>22</td> <td>15.7 (1 - 127)</td> <td>2</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>CHL 投与</td> <td>16</td> <td>12.8 (8 - 26)</td> <td>14</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 平均 (最小 - 最大)</p> <p>副作用として、白血球減少症、出血性膀胱炎、脱毛症の発現状況を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CHL 投与 n=16</th> <th>CP 投与* n=38</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>5</td> <td>20</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>出血性膀胱炎</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>脱毛症</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>0.003</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 22 例に 38 回の CP 使用時の発現回数</p>		n	寛解期間* (ヶ月)	長期寛解 (例)	再発 (例)	CP 投与	22	15.7 (1 - 127)	2	20	CHL 投与	16	12.8 (8 - 26)	14	2		CHL 投与 n=16	CP 投与* n=38	p 値	白血球数	5	20	NS	出血性膀胱炎	0	4	NS	脱毛症	0	15	0.003
	n	寛解期間* (ヶ月)	長期寛解 (例)	再発 (例)																												
CP 投与	22	15.7 (1 - 127)	2	20																												
CHL 投与	16	12.8 (8 - 26)	14	2																												
	CHL 投与 n=16	CP 投与* n=38	p 値																													
白血球数	5	20	NS																													
出血性膀胱炎	0	4	NS																													
脱毛症	0	15	0.003																													
文献番号	35																															
公表文献	Pediatrics International 2003; 45 (1): 65-7.																															
表題名	Intravenous cyclophosphamide is the drug of choice for steroid dependent nephrotic																															

	syndrome.			
著者名	BircanZelal, KaraBuelent.			
試験デザイン	比較試験			
目的	ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの静脈内パルス投与と経口投与の有効性を比較する			
対象	ステロイド依存性ネフローゼ症候群の小児患者			
方法	再発した患者にプレドニゾロン (PN) 60 mg/m ² /日で蛋白尿が陰性となるまで治療し寛解した後、45 mg/m ² 隔日投与 4 週間に漸減維持しシクロホスファミドと併用した。プレドニゾロンはシクロホスファミド終了時まで、15 mg/m ² 隔日投与に漸減した。シクロホスファミド経口投与群は 1 週ごと、静脈内投与群は 1 ヶ月ごとに観察した。			
治療群	シクロホスファミド静脈内投与 (IVCP) 群 シクロホスファミド経口投与 (OCP) 群			
用法・用量	IVCP群：500 mg/m ² /時間、1 ヶ月毎、6 ヶ月間 OCP 群：2 mg/kg/日、12 週間			
症例数	19 例 (IVCP 群：10 例、OCP 群：9 例)			
評価基準	再発：連続した 3 日の尿蛋白が 40 mg/時間/m ² 以上 (定性値 2+以上) 完全寛解：連続した 3 日の尿蛋白が 4 mg/時間/m ² 未満 (定性値 0 又は微量)			
結果	シクロホスファミド投与前の患者背景は両群間で差がなかった。シクロホスファミドを静脈内投与された患者 10 人のネフローゼ症候群発症時の平均年齢は 3.5 歳 (1.5~6 歳)であり、経口投与された患者 9 人では 3.64 歳 (1~7 歳)であった。			
	各投与群の臨床経過を以下に示す。			
		OCP 群 n=9	IVCP 群 n=10	p 値
	寛解時のPN量 (mg/m ² /隔日)	3.06 (0 - 15)	1.50 (0 - 10)	< 0.05
	2 年間完全寛解の患者 例(%)	3 (33.3)	5 (50)	< 0.05
	シクロホスファミド累積投与量 (mg/kg)	168	132	-
	年間再発率	0.38 (0 - 1.02)	0.23 (0 - 0.75)	< 0.05
	次の再発までの期間 (月)	19.50	31.4	< 0.05
次の再発なし例	□	10	< 0.05	
OCP 群でみられた副作用は、モニリア症 (2 例)、胃腸炎 (2 例)、上気道感染 (2 例) で、IVCP 群では副作用はなかった。				
②成人				
文献番号	36			
公表文献	Internal Medicine 2004; 43 (1): 30-4.			
表題名	Nephrotic Syndrome Caused by Membranous Nephropathy: Response to a Short Course of Cyclophosphamide Alternating with Prednisolone.			
著者名	FujimotoShouichi, HaraSeiichirou, SatoYuji, YamadaKazuhiro, HisanagaShuichi, EtoTanenao.			
試験デザイン	後ろ向き			
目的	膜性腎症によるネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドとプレドニゾロンの短期併用時の有効性を検討する			
対象	腎生検により膜性腎症と診断されたネフローゼ症候群又は慢性糸球体腎炎			

	の患者 (成人)																																																		
方法	シクロホスファミド (CP) +プレドニゾロン (PN) 併用治療でのネフローゼ症候群寛解率を調査するとともに、6 ヶ月以内にネフローゼ症候群が寛解した群 (A 群) と寛解しなかった群 (B 群) を比較した。																																																		
用法・用量	シクロホスファミド 2 mg/kg/日、8 週間経口投与 プレドニゾロンは、1 mg/kg/日、48 時間ごとに 8 週間経口投与、その後 10 mg/2 週～20 mg/48 時間に減量し、この用量を 6 ヶ月以上維持。その後徐々に減量し中止。																																																		
症例数	28 例																																																		
評価基準	完全寛解：尿蛋白が正常値 (0.3 g/日未満) 部分寛解：尿蛋白が 1.0 g/日未満、血清アルブミン及びクレアチニン値が正常 再発：ネフローゼ症候群の再発																																																		
結果	<p>シクロホスファミドを投与された患者の年齢 (平均 ± SD) は 52.4 ± 2.25 歳であり、性別は男性 12 人、女性 16 人であった。</p> <p>シクロホスファミド+プレドニゾロン併用投与時の寛解率を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>6 ヶ月</th> <th>12 ヶ月</th> <th>24 ヶ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全寛解</td> <td>32%</td> <td>54%</td> <td>79%</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>21%</td> <td>29%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>A 群 (n=15) 部分寛解数</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>B 群 (n=13) 完全寛解数</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table> <p>最終観察時の臨床状態を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>A 群 n=15</th> <th>B 群 n=13</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>観察期間</td> <td>51 ± 8.8</td> <td>78 ± 13.1</td> </tr> <tr> <td>転帰</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>尿蛋白陰性</td> <td>12 (80.0%)</td> <td>9 (69.2%)</td> </tr> <tr> <td>ネフローゼ症候群</td> <td>0</td> <td>3 (23.1%)</td> </tr> <tr> <td>腎障害 (≥1.3 mg/dL)</td> <td>1 (6.7%)</td> <td>3 (23.1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>各群の有害事象を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>A 群 n=15</th> <th>B 群 n=13</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿蛋白陰性</td> <td>80%</td> <td>69%</td> </tr> <tr> <td>腎機能障害</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>再発</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>シクロホスファミドの累積投与量は 10 g 未満であった。白血球減少は治療開始後 6～8 週で 3 例にみられた。尿糖陽性が 4 例にみられたが、PN 減量につれて徐々に陰性化した。</p>		6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	完全寛解	32%	54%	79%	部分寛解	21%	29%	11%	A 群 (n=15) 部分寛解数	6	3	1	B 群 (n=13) 完全寛解数	0	3	7		A 群 n=15	B 群 n=13	観察期間	51 ± 8.8	78 ± 13.1	転帰			尿蛋白陰性	12 (80.0%)	9 (69.2%)	ネフローゼ症候群	0	3 (23.1%)	腎障害 (≥1.3 mg/dL)	1 (6.7%)	3 (23.1%)		A 群 n=15	B 群 n=13	尿蛋白陰性	80%	69%	腎機能障害	1	3	再発	3	1
	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月																																																
完全寛解	32%	54%	79%																																																
部分寛解	21%	29%	11%																																																
A 群 (n=15) 部分寛解数	6	3	1																																																
B 群 (n=13) 完全寛解数	0	3	7																																																
	A 群 n=15	B 群 n=13																																																	
観察期間	51 ± 8.8	78 ± 13.1																																																	
転帰																																																			
尿蛋白陰性	12 (80.0%)	9 (69.2%)																																																	
ネフローゼ症候群	0	3 (23.1%)																																																	
腎障害 (≥1.3 mg/dL)	1 (6.7%)	3 (23.1%)																																																	
	A 群 n=15	B 群 n=13																																																	
尿蛋白陰性	80%	69%																																																	
腎機能障害	1	3																																																	
再発	3	1																																																	

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

1) 小児

- ① Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children (Cochrane Database Syst Rev 2008; 23: CD002290)³⁷

ステロイド感受性ネフローゼ症候群の小児の 80～90%は再発する。再発患者に対する非

コルチコステロイド性免疫抑制剤のベネフィットとリスクを CENTRAL、Medline、EMBASE 等の資料を用いて検討した。無作為化比較試験 (RCT) 及び準 RCT の成績を検討資料に含めた。統計解析は変量効果モデルを用い、結果は相対リスク (RR) と 95 %信頼区間 (CI) で示した。26 試験、1173 例の小児患者を対象とした。シクロホスファミド (CP) は、プレドニゾン単独治療に比べ、治療後 6~12 ヶ月時点の再発リスクを低減した (120 例、RR 0.44、95%CI 0.26 - 0.73)。13~24 ヶ月時点での再発の RR は 0.21 (27 例、95%CI 0.07 - 0.65) であった。

CP の 8 週間投与は 2 週間投与に比べて 12 ヶ月までの再発患者数が少なかった (22 例、RR 0.25、95%CI 0.07 - 0.92)。CP の治療期間を 8 週間から 12 週間に延ばしても更なる再発患者数の減少はみられなかった (12 ヶ月時点：73 例、RR 1.04、95%CI 0.75 - 1.44、24 ヶ月時点：73 例、RR 0.98、95%CI 0.74 - 1.28)。

CP の 6 週間投与は、同一総投与量を 12 週間投与した場合と比べて 12 ヶ月時点の再発患者数を減少させなかった (14 例、RR 2.33、95%CI 0.11 - 48.99) が、副作用発現患者数を増加させた。

CP とクロラムブシル (CHL) を比較すると、12 ヶ月時点及び 24 ヶ月時点での再発リスクに差はみられなかった (12 ヶ月時点：50 例、RR 1.15、95%CI 0.69 - 1.94、24 ヶ月時点：50 例、RR 1.31、95%CI 0.80 - 2.13)。

CP の 8 週間投与とシクロスポリン (CsA) の 12 ヶ月投与の有効性は、同程度であった (55 例、RR 1.07、95%CI 0.48 - 2.35)。

CPによる副作用として、感染が 7 試験で 203 例中 2 例 (1%)、白血球減少症 (<5000mm³) が 6 試験で 176 例中 57 例 (32%)、白血球減少症による投与中止が 6 試験で 132 例中 17 例 (9%)、血小板減少症が 4 試験で 143 例中 3 例 (2%)、脱毛症が 4 試験で 188 例中 26 例 (14%)、膀胱炎が 4 試験で 188 例中 7 例 (4%) 報告された。

結論として、CP や CHL を用いた 8 週間の治療や CsA の長期に亘る治療コースは、コルチコステロイド単独治療に比べ、小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群の患者における再度の再発リスクを低減するが、更なる比較試験が必要である。

② Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children (Cochrane Database Syst Rev 2010; 11: CD003594)³⁸

ネフローゼ症候群の初めての症状を発現した小児の多くが、副腎皮質ホルモン治療で寛解する。治療に反応しなかった小児患者は、カルシニューリン阻害剤 (シクロスポリン、タクロリムス) などの免疫抑制剤や、アンギオテンシン変換酵素阻害剤などの非免疫抑制剤で治療される。毒性が最小となるこれら薬剤の最適な併用療法は決まっていない。小児の特発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) に使用される治療のベネフィットとリスクを、CENTRAL、Medline、EMBASE 等の資料を用いて評価した。3 ヶ月から 18 歳の小児 SRNS に対して、免疫抑制剤又は非免疫抑制剤とプラセボ、プレドニゾン、又は経口/非経口他薬剤と比較した無作為化比較試験 (RCT)、準 RCT を選んだ。統計解析は変量効果モデルを使用し、結果はリスク比 (RR) と 95%信頼区間 (CI) で示した。14 試験、

449 例の小児患者を対象とした。

経口シクロホスファミド (CP) とプレドニゾンの併用をプレドニゾン単独療法と比較した結果、全患者でも、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) でも、完全寛解の患者数に有意差はなかった (2 試験、全体 : 84 例、RR 1.06、95%CI 0.61 - 1.87、FSGS : 63 例、RR 1.01、95%CI 0.43 - 2.37)。完全寛解又は部分寛解の患者数にも有意差がなかった (1 試験、53 例、RR 0.88、95% CI 0.53 - 1.45)。治療失敗 (クレアチニンの 30%以上の増加、クレアチニンが 4mg/dL を超える、透析又は移植) は CP とプレドニゾン併用療法で 57% (20/35 例)、プレドニゾン単独療法で 36% (9/25 例) で認められた (1 試験、60 例、RR 1.59、95% CI 0.87 - 2.88)。有害事象に関しては、発作を伴う高血圧、膀胱炎または骨髄抑制がみられた患者数に差はなかった。

小児 SRNS 患者に対する試験数は非常に少なく、小規模で質も多様であり、データが十分に示されていない。カルシニューリン阻害薬は小児 SRNS 患者に対し、一定のベネフィットを有すると考えられるものの、例数や質の問題からこの結論を確定することはできなかった。

結論として、小児特発性 SRNS に対し、糖質ステロイドとの併用又は単独でのカルシニューリン阻害薬治療と糖質ステロイド併用による経口又は静脈内投与のアルキル化薬治療のリスクとベネフィットを評価するためには、より適切な検出力、十分にデザインされた RCT が必要である。

③ Immunosuppressive agents in childhood nephritic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919-27.³⁹

小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群 (SSNS) 患者の多くが頻回に再発し、免疫抑制剤を投与されている。RCT の包括的なレビューにより、これら免疫抑制剤のベネフィットとリスクを評価した。再発性 SSNS 患者に非コルチコステロイドを 6 ヶ月以上評価した RCT より、6~12 ヶ月時の再発リスクを、変量効果モデルを用いて計算した。17 試験、631 例の小児患者を対象とした。

シクロホスファミド (CP) はプレドニゾン単剤療法と比較して 6~12 ヶ月時の再発リスクを低下させた (3 試験、102 例、RR 0.44、95%CI 0.26 - 0.73)。12 ヶ月を超えて調査した 19 例では 13~24 ヶ月時の再発 RR は 0.13 (95%CI 0.03 - 0.60) であった。1 試験では、CP の 8 週間投与は 2 週間投与と比較して、12 ヶ月時点の再発リスクを低下させた (RR 0.25、95% CI 0.07 - 0.92)。8 週間投与を 12 週間投与に延ばしても更なる再発リスクの低下はみられなかった (RR 1.04、95% CI 0.75 - 1.44)。別の試験では、同一総投与量の CP を 6 週間で投与した場合、12 週間で投与した場合と比較して、12 ヶ月までの再発リスクを低下させず (RR 0.43、95% CI 0.02 - 9.00)、副作用発現例数を増加させた。

クロラムブシル (CHL) と CP を比較した 1 試験では、12 ヶ月時点及び 24 ヶ月時点の再発リスクに差はなかった (24 ヶ月時点 : RR 1.31、95%CI 0.80 - 2.13)。

シクロスポリン (CsA) と CP を比較すると、9 ヶ月時点の有効性は同程度であったが (1 試験、RR 1.07、95%CI 0.48 - 2.35)、24 ヶ月時点での寛解の持続では CP が優れていた (1

試験、RR 0.40、95%CI 0.22 - 0.73)。

副作用として、白血球減少症、血小板減少症、感染がアルキル化薬で報告された。CP では脱毛症、膀胱炎が報告された。

結論としては、CPはCHLやCsAと同様にプレドニゾン単独治療に比べ、再発性SSNS患者での再発リスクを低下させた。

④ A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephritic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 16:271-282, 2001⁴⁰

本論文は、小児微小変化型ネフローゼ症候群治療におけるシクロホスファミド (CP) の有用性と安全性に関して、過去に報告された 38 論文 (対象患者数は 1504 例) を包括的にレビューして解析している。

頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) とステロイド感受性ネフローゼ症候群 (SSNS) の小児患者に対する CP とクロラムブシル (CHL) による細胞傷害性薬剤による治療について評価した。CPの累積投与量は 105~588 mg/kg であった。

ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) 患者では FRNS 患者と比較して寛解の持続している割合が低く、再発なしの生存率が最も低かった 12 試験中 10 試験は SDNS 患者を対象としたものであった。

累積投与量を考慮しない場合、収集した試験では 4 年後の再発なしの生存率は 50%を下回っていた。平均すると FRNS の 2 年後の寛解率は 72%、5 年後で 36%であった。SDNS では 2 年後で 40%、5 年後で 24%であった。

CHL は CP より寛解持続の患者数の割合が高かった。寛解率が上位の 12 試験のうち 8 試験は CHL の治療であった。しかしこれらの多くは CHL の毒性のため、今日では使用されない用量であった。

細胞傷害性薬剤による反復治療は、初回治療後の早期再発患者ではほとんど定型的に行われているが、詳細なデータは不足している。5 試験中の 25 例でその用量、寛解率を調査した。CPは初回治療の累積投与量の中央値が 1187 mg/kg (範囲：112~1080 mg/kg)、2 回目の治療の累積投与量の中央値が 112 mg/kg (範囲：35~370 mg/kg) であった。CHLは累積投与量の中央値が 11.2 mg/kg、範囲は 6.2~14 mg/kg であった。初回治療の寛解は最長 57 ヶ月持続した (中央値 12 ヶ月)。2 回目の治療は 1 回目治療終了後 1~96 ヶ月 1 (中央値 24 ヶ月) に実施された。Kaplan-Meier 解析によると初回治療後の寛解持続は 24 ヶ月では 12%のみ、48 ヶ月では 4%のみであった。2 回目の治療後の寛解持続は 24 ヶ月では 61%、48 ヶ月では 52% であった。しかし例数が少なく、レトロスペクティブな副作用の評価ができないことから、細胞傷害性薬剤による反復治療の有用性を推奨する確信は得られなかった。

CPは4回目の治療まで報告されている。細胞傷害性薬剤による反復治療は性腺毒性のリスクを上昇させる可能性がある。長期の副作用リスクをなくすと考えられる 1 年間隔以上の治療間隔での試験成績は報告されていない。

治療時の死亡率は約 1%であった。白血球減少症は CP、CHL とともに 1/3 の患者で生じ、高度の細菌感染は CP では 1.5%、CHL では 6.8%の患者で発生した。悪性腫瘍は両薬剤の高

用量で 14 例に認められた。女性では永続する生殖腺への影響はほとんどなかった。男性では、累積投与量が 300 mg/kg を超えると乏精子症あるいは無精子症を起こすリスクが増加する。

これらの結果から、効果と安全性からみた CP の投与量と投与期間は、2~3 mg/kg 標準体重/日、8~12 週間投与が適当と結論づけている。

2) 成人

① Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (Cochrane Database Syst Rev 2004; 18: CD004293)⁴¹

特発性の膜性腎症は、成人のネフローゼ症候群でもっとも一般的である。大多数の患者では良性あるいは無痛性の経過を示し、30%以上が自然に完全寛解あるいは部分寛解する。一方で、30~40%の患者は5~15年以内に末期の腎不全へと進行する。本レビューでは、成人の特発性膜性腎症に対する免疫抑制剤のベネフィットとリスクを評価した。CENTRAL、MEDLINE、EMBASE や教科書、総説などを調査した。成人の膜性腎症の治療で免疫抑制剤と比較した無作為化比較試験 (RCT) と準 RCT を評価資料とした。1025 例の成人患者を含む 18 試験を調査した。エンドポイントは死亡と末期腎不全 (ESRF) とし、統計解析は変量効果モデルを用い、相対リスク (RR) と 95% 信頼区間 (CI) で示した。代替のエンドポイントは部分寛解、完全寛解、試験終了時の蛋白尿 (24 時間値)、終了時の血清クレアチニン、終了時の GFR とし、安全性については中止を要する有害事象の割合を評価した。

全ての免疫抑制剤の成績を 1 群として併合し、プラセボ又は無治療と比較した場合、有効性に差は見られなかった (死亡又は ESRF: 10 試験、620 例、RR 0.82、95% CI 0.49 - 1.40、 $p=0.47$)。薬効別にみても、糖質ステロイド (RR 0.88、95% CI 0.39 - 1.97、 $p=0.75$)、アルキル化薬 (RR 0.56、95% CI 0.18 - 1.68、 $p=0.3$) 及びシクロスポリン (CsA) 治療 (RR 0.93、95% CI 0.32 - 2.71、 $p=0.89$) はプラセボ又は無治療と比較した場合、死亡又は ESRF に関して有効性を示さなかった。アルキル化薬は、完全寛解では有意な有効性を示した (RR 2.37、95% CI 1.32 - 4.25、 $p=0.004$) が、部分寛解 (RR 1.22、95% CI 0.63 - 2.35、 $p=0.56$) や完全寛解と部分寛解の合計 (RR 1.55、95% CI 0.72 - 3.34、 $p=0.27$) では有意差はなかった。

アルキル化薬は糖質ステロイドと比較すると、寛解率が高かった (完全寛解: RR 1.89、95% CI 1.34 - 2.67、 $p=0.0003$ 、部分寛解: RR 1.45、95% CI 1.16 - 1.81、 $p=0.001$)。

アルキル化薬と CsA の比較では、CsA の完全寛解率が高かった (完全寛解: RR 1.68、95% CI 1.06 - 2.65、 $p=0.03$ 、部分寛解: RR 1.46、95% CI 0.97 - 2.20、 $p=0.07$)。

アルキル化薬であるシクロホスファミド (CP) と、クロラムブシル (CHL) の有効性を比較すると、死亡、ESRF、又は両エンドポイントの併合のいずれでも有意差はなかった。有害事象による中止発生率は CP で明らかに低かった (RR 2.34、95% CI 1.25 - 4.39、 $p=0.008$)。

結論として、患者と腎機能両方の良好状態の維持、あるいはそのいずれかにおいても、免疫抑制剤の長期の薬効を示すことはできなかった。免疫抑制剤投与群では有害事象によ

る中止例が増加した。アルキル化薬は、プラセボ又は無治療、あるいは糖質ステロイド単独療法と比較して、代替エンドポイントである寛解率を増加させ、蛋白尿を減少させた。アルキル化薬の中で、CP は CHL よりも投与中止にいたる有害事象が少なく、CP の有効性を示唆する弱いエビデンスがあった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 小児

① Comprehensive pediatric nephrology (Geary DF, Schaefer F編), Mosby, Philadelphia, 2008⁴²

Chapter 15 Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome (SSNS)

Corticosteroid Sparing Agents in Frequently Relapsing and Steroid-Dependent SSNS

Alkylating Agents

RCT において、アルキル化薬 (経口シクロホスファミド 2~3 mg/kg/日、又はクロラムブシル 0.2 mg/kg/日 8 週間投与) は治療後 6~12 ヶ月時で頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群の再発リスクを 70%減少させた。比較試験では、シクロホスファミドとクロラムブシルの有効性に有意差は認められていない。シクロホスファミドの 8 週間投与と 12 週間投与は RCT で有効性に有意差は認められていないが、Historical control による比較では 12 週間投与に有用性があった。

2) 成人

①今日の治療指針 2010⁴³

9 腎疾患

ネフローゼ症候群 (ステロイド依存性、抵抗性、難治性を含む)

治療方針

ネフローゼ症候群では、可能な限り原疾患を確定して治療方針を決めるべきである。MCNS (微小変化型ネフローゼ) は副腎皮質ステロイドによく反応し、比較的すみやかに寛解となるが再発する例が多い。頻回再発型には免疫抑制薬の併用が必要となる。FSGS (巣状分節性糸球体硬化症) は薬物治療に対する反応が悪く、腎不全へと進行する可能性が高い疾患である。副腎皮質ステロイドの経口投与に加え、メチルプレドニゾロンのパルス療法、さらには免疫抑制薬の併用が一般的である。

MN (膜性腎症) に対しても副腎皮質ステロイドを中心とした治療で蛋白尿の減少を目標に治療するほうがよい。MPGN (膜性増殖性糸球体腎炎) は 10 年で約半数の患者が末期腎不全に陥る疾患である。本症に対しても FSGS 同様に強力な治療が必要となる。しかし近年 MPGN の患者は減少傾向にある。二次性ネフローゼ症候群では原疾患の治療が優先され、ネフローゼの治療にもつながる。

② Conn's current therapy 2010⁴⁴

Primary Glomerular Diseases

Treatment

微小変化型ネフローゼ症候群

最大 75%の小児及び多くの成人において、ネフローゼ症候群が再発する。初期の単回の再発はステロイドで治療を行い、頻回の再発 (6 ヶ月間以内に 2 回以上の再発) は低用量のステロイドに 8 週間のシクロホスファミド (1.5~2 mg/kg) 又はクロラムブシル (0.1~0.2 mg/kg/日) の投与を追加する。短期間の細胞傷害性薬剤による治療後、蛋白尿陰性期間の延長及び重篤な合併症の発症率低下が認められる。より長期又は反復の治療は重篤な副作用を発現させ得るため推奨されない。

ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (ステロイドの投与中止中又は中止後すぐの再発) では、頻回再発型と比べ細胞傷害性薬剤に対する反応性は乏しい。ステロイド依存性及び頻回再発型で細胞傷害性薬剤に反応しない場合、シクロスポリンによる治療が行われるのが一般的だが、多くのステロイド依存性患者はシクロスポリン依存性となるため、シクロスポリンによる腎毒性に注意が必要である。

膜性腎症

(活動性の徴候 (重度のネフローゼ症候群及び腎機能の悪化) を示す患者に対し、治療選択肢の一つとしてプレドニゾン 0.5 mg/kg/日の 6 ヶ月間隔日投与とシクロホスファミド 1.5 mg/kg/日の 12 ヶ月間投与の併用が紹介されている。また、腎機能は正常で 9~12 ヶ月を超えてネフローゼ蛋白尿が持続している患者に対し、治療選択肢の一つとしてプレドニゾンとシクロホスファミドの併用が紹介されている。)

IgA 腎症

より活動性の徴候 (蛋白尿及び腎機能の悪化) を示す患者では、前向き試験において、プレドニゾン 40 mg/日 (2 年以内に 10 mg/日に漸減) とシクロホスファミド 1.5 mg/kg/日の 3 ヶ月間併用投与後、アザチオプリンを少なくとも 2 年間投与することで、未治療患者に比べ腎機能の有意な改善が示された。

半月体形成性糸球体腎炎

I 型 (抗基底膜抗体型) の治療には、ステロイド、シクロホスファミド、血漿交換が用いられる。メチルプレドニゾロンの静脈内投与 (500~1000 mg/日 3~4 日間) に続いて、プレドニゾロンを経口投与 (1 mg/kg/日 3~4 週間、その後 6 ヶ月以上かけて徐々に漸減) する。シクロホスファミド (2 mg/kg/日) の経口投与は、通常、2~3 ヶ月維持する。アルブミンを使用した血漿交換 (毎日または隔日 4 L 交換) は、通常、2~3 週間行う。

全身性エリテマトーデス等、病因の明らかな II 型 (免疫複合体型) の治療は、その診断に従い、診断が明らかでない場合は III 型と同様の治療を実施する。

III 型 (pauci-immune 型) には、ステロイド (経口プレドニゾン 1 mg/kg/日 3~4 週間、維持用量の 10~20 mg まで徐々に漸減) と、月 1 回のシクロホスファミド静脈内投与 (初期用量 0.5~1 g/m²、腎機能と年齢で補正) が用いられる。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 小児

①日本小児腎臓病学会：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、2005）⁴⁵

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療

定義

- 1) 頻回再発型ネフローゼ症候群：初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後 6 か月以内に 2 回以上の再発、あるいは任意の 12 か月間に 4 回以上再発する場合
- 2) ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイド治療中あるいはステロイド中止 2 週間以内に 2 回連続再発する場合

治療指針

効果や副作用を考慮し、以下の 3 剤のいずれかを選択する

1. シクロスポリン 3～6 mg/kg 標準体重/日投与
血中濃度を測定しながら投与量を調節する（注 1）
2. シクロホスファミド 2～3 mg/kg 標準体重/日で 8～12 週間投与（注 2）
3. ミゾリビン 4 mg/kg 標準体重/日投与

注 2：累積投与量が 300 mg/kg を越えると無精子症などの性腺障害（特に男性）の頻度が高くなると報告されている

②エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009⁴⁶

17 小児 CKD の治療

ステートメント 各論

CKD ステージ 1 の治療

ネフローゼ症候群（巣状分節性糸球体硬化症を含む）の治療

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療

シクロスポリンまたはシクロホスファミドの投与を行うことで、ほとんどの症例で寛解維持が可能となる。

- (1) シクロスポリン（グレード A¹、レベル 1²）
- (2) シクロホスファミド（グレード A、レベル 2³）

シクロホスファミド

頻回再発型ネフローゼ症候群（初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後 6 か月以内に 2 回以上の再発、あるいは任意の 12 か月間に 4 回以上再発する場合）に対して有用性はすでに報告されているものの、ステロイド依存性ネフローゼ症候群（ステロイド治療中あるいはステロイド中止 2 週間以内に 2 回連続再発する場合）に対する評価は一定していない。骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺機能障害や催腫瘍性などの副作用の問題があり、特に男性において、累積 300 mg/kg を超えると高率に乏精子症を発症する

¹ 行うよう強く勧められる

² システマティックレビュー/メタ解析

³ 1 つ以上のランダム化比較試験による

とされている。一般的な投与量である 2 mg/kg の 12 週間投与で累積 168 mg/kg となるため、1 クール以上の投与は一般的に勧められない。

③Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendation (1999) ⁴⁷

頻回再発型の微小変化群の治療

以下のいずれかで治療する

- シクロホスファミド又はクロラムブシルの 8 週間投与
- プレドニゾンによる頻回再発の治療
- 対症療法のみ
- 隔日プレドニゾン及び/又はレバミゾールの長期投与

ステロイド依存性微小変化群の治療 及び ステロイド抵抗性微小変化群の治療

- 小児に対し、シクロホスファミド 2 mg/kg/日を 12 週間又はシクロスポリン 6 mg/kg/日 (投与期間不詳)
- 成人に対し、シクロスポリン 5 mg/kg/日 (投与期間不詳)

④Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the national kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE) (2000) ⁴⁸

APPROACHES TO TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH NS (nephritic syndrome)

Specific Treatment Options

Cytotoxic Drugs

ステロイドによる反復治療後の副作用が問題となる、又はステロイド治療に反応しない場合には、シクロホスファミド又はクロラムブシルを 8～12 週間投与することで、長期寛解が達成されたり、ステロイドの必要量が減少したりすることが、多くの小児患者に関する報告から示唆されている。

骨髄抑制は、細胞傷害性薬剤の一般的な副作用である。投与中は常に白血球数を確認し、悪性腫瘍の発現に注意するべきである。小児におけるシクロホスファミドの長期投与により精子減少症、無精子症、卵巣線維腫等のリスクがあり、思春期前後の患者及び何ヵ月にもわたり大量に投与される場合にリスクが大きい。大抵の場合、累積投与量は 170 mg/kg 未満とされるべきである。

2) 成人

①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⁴⁹

ネフローゼ症候群における基本的な副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の使用法

免疫抑制薬

シクロホスファミド

活動性の高いループス腎炎、ANCA 関連血管炎、膜性増殖性腎炎などの難治性ネフローゼ症候群の治療に使用されている。欧米では、シクロホスファミドは膜性腎症に有効とされているが、難治性ネフローゼ症候群に関するわが国での多施設共同後ろ向き研究では、ステロイド単独治療を上回る成績は得られていない。厚生労働省進行性腎障害研究班では ANCA 関連腎炎で一定の条件下で使用が推奨されている。

催奇形性、乳汁中への移行があるため、妊婦、授乳中の女性には禁忌である。男性での催奇形性は報告されていない。

骨髄抑制による白血球減少症、性腺機能障害、悪性腫瘍の発現率が用量依存的に上昇するため、投与総量を 10 g 以内にするのが望ましい。

投与後 2～3 週で出現しやすい白血球減少（白血球数 $3,500/\text{mm}^3$ 、好中球 $1,500/\text{mm}^3$ 以下）では日和見感染の危険性が増加するため減量を検討する。

血清コリンエステラーゼ値の低下は無顆粒球症などのシクロホスファミドの重篤な副作用と関連しており、200 U/L 以下にならないように注意する。

シクロホスファミドの代謝産物であるアクロレインは出血性膀胱炎、膀胱癌の原因となり、経口投与では連日曝露のため危険性がさらに高くなる。予防法として、経口法では朝に服用し日中水分を十分とる、就寝前は排尿して膀胱を空にする等が行われる。アクロレインと結合し無毒化するメスナやビタミン C の併用も有効とされる。

【使用法】

経口：欧米では 2.5～3.0 mg/kg/日を 8 週間使用するが、わが国では 50～100 mg/日で 8～12 週間投与することが多い。

微小変化型ネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性及びステロイド抵抗性）、巣状分節性糸球体硬化症（ステロイド抵抗性）、膜性腎症（ステロイド抵抗性）の診療指針において、ステロイドと併用される免疫抑制薬の一つとして、シクロホスファミド（50～100 mg/日）が記載されている。

②エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009⁴⁶

10 ネフローゼ症候群（特発性膜性腎症、一次性巣状分節性糸球体硬化症）

ステートメント

特発性膜性腎症の免疫抑制療法

経口シクロホスファミドとステロイドの併用療法は、寛解導入に有効である

（グレードB¹、レベル1）

アルキル化薬

アルキル化薬の投与方法としては、Ponticelliらのプロトコール（クロラムブシル 0.2 mg/kg/日（＝シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日）、隔月 3 クール）がよく知られ、ヨーロッパにおける標準的治療となっている。クロラムブシルとステロイドの併用プロトコール（メチルプレドニゾロンパルス 1 g×3 日間＋経口メチルプレドニゾロン 0.5 mg/kg/日（または PSL

¹ 行うよう勧められる

0.4 mg/kg/日)× 27 日間、引き続きクロラムブシル 0.2 mg/kg/日 (=シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日)× 30 日間、計 3 クール) については、複数の RCT の結果で寛解率および腎機能障害の進行抑制効果に優れ、10 年腎生存率がコントロールの 62%に比して 92%と有意に改善された。またこのプロトコールは、ステロイド単独と比較して早期に寛解導入をもたらした。アルキル化薬には性腺抑制や発癌のリスクがあり、その適用には注意を要する。最新の総説では、シクロホスファミドの累積投与量が 10~20 g を超えると男女とも性腺抑制の、また 36 g を超えると発癌のリスクが有意に上昇するとされている。本邦ではクロラムブシルは未承認のため、アルキル化薬はシクロホスファミドが標準とされ、上記プロトコール中にも変換量を併記した。オリジナルのプロトコールと比較しても、シクロホスファミドによる寛解導入、腎機能障害の進行抑制効果はほぼ同等であり、骨髄抑制、感染、悪性腫瘍などの有害作用による治療中止は、シクロホスファミドを用いたプロトコールのほうがより少なかった。ただし累積投与量には十分注意し、治療抵抗例や再発例への漫然とした投与は避ける必要がある。

③難病情報センター：難治性ネフローゼ症候群 診断・治療指針 (情報更新日 2010 年 2 月 22 日)⁵⁰

一次性難治性ネフローゼ症候群を示す代表的な腎疾患である膜性腎症や巣状糸球体硬化症については、平成 13 年度厚生労働省特定疾患腎障害に関する調査研究班では以下のような治療指針が示された。

膜性腎症

ステロイド抵抗例 (プレドニゾロン 40 mg/日を 4~8 週投与しても完全寛解や不完全寛解 I 型にいたらない例) には、免疫抑制薬 (シクロホスファミド 50~100 mg/日を 8~12 週、シクロスポリン 1.5~3.0 mg/kg/日を 3~6 ヶ月、ミゾリビン 150 mg/日を 3~6 ヶ月など) を追加する。

巣状糸球体硬化症

ステロイド抵抗例 (プレドニゾロン 40 mg/日を 4~8 週投与しても完全寛解や不完全寛解 I 型に至らない例) には、免疫抑制薬 (シクロホスファミド 50~100 mg/日を 8~12 週、シクロスポリン 1.5~3.0 mg/kg/日を 3~6 ヶ月、ミゾリビン 150 mg/日を 3~6 ヶ月など) を追加する。

なお、成人の海外ガイドラインはなく、現在、国際非営利団体である KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) が糸球体腎炎診療ガイドラインを作成中である。

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

本邦におけるシクロホスファミドの開発経緯について、開発企業は以下のように説明した。国内では要望内容 (エンドキサン錠 50 mg に対する効能追加並びに散剤又は顆粒剤等の剤

形追加)に係る開発はこれまでに実施していない。

エンドキサン錠 50 mg^{注)}、注射用エンドキサン 100 mg及び同 500 mg (シクロホスファミド水和物) は 1962 年 8 月より販売しており、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しており、今回の要望疾患に対する開発は行っていない。

また、剤形追加については、これまでに厚生労働省の小児薬物療法検討会議にてシクロホスファミドの小児用製剤の開発を含め小児ネフローゼ症候群に対する開発が検討された経緯があるが、製剤として輸入したものを販売しており、製造元から小児用製剤の開発は困難との回答があったことから、要望内容に対する開発は困難と考えた。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議は、海外においてもシクロホスファミドの小児用製剤が存在しないため直ちに剤形追加の要望に対応することは困難との開発企業の説明を理解するが、シクロホスファミドの投与対象とされるネフローゼ症候群患者には小児も多く含まれると考えられることから、引き続き検討の上、対応されることが望ましいと考える。

注) エンドキサン錠は、1992 年に消化管からの吸収改善などの製剤工夫したエンドキサン P 錠として変更発売されたが、その後、 Medikation エラー防止対策としてエンドキサン錠 50 mg に名称変更され、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

1) 小児

「5. (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」で示したとおり、本邦の小児患者を対象とした比較試験として、海外文献検索で得られた 1 件 (文献番号 17: シクロホスファミドの 8 週間投与と 12 週間投与の比較)、国内文献検索で得られた 1 件 (文献番号 34: アルキル化薬であるクロラムブシルとシクロホスファミドとのクロスオーバー法による比較) が報告されている。また、後ろ向きに複数症例を検討した報告が 3 件あり、評価に限界はあるが、ネフローゼ症候群に対し一定の安全性及び有効性が期待できると考えられた。

臨床使用実態として、小児腎臓病を専門とする医師が所属する医療機関を対象とした「日本小児腎臓病学会薬事委員会報告：特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査⁵¹⁾」を確認した (調査対象期間：2002 年 1 月 1 日～2004 年 12 月 31 日)。シクロホスファミドを使用した症例は、特発性小児ネフローゼ症候群で 2234 人中 165 人 (7.4%)、頻回再発型ネフローゼ症候群で 905 人中 148 人 (16.4%) であった。

2) 成人

本邦での成人患者を対象とした比較試験はなく、後ろ向きの検討を行った報告が 1 件であった。

臨床使用実態として、厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告⁴⁹⁾を確認した。ステロイドとシクロホスファミドの併用療法が行われた症例は、膜性腎症 1008 人中 264

人 (26.2%)、巣状糸球体硬化症 278 人中 60 人 (21.6%) であった。

また、臨床使用実態を補足するデータを収集する目的で、塩野義製薬株式会社の安全管理部門に集積されたエンドキサン錠 50mg の副作用情報 (1995 年 2 月～2010 年 11 月に市販後副作用データベースに入力された国内症例報告及び文献・学会情報) から、原発性 (一次性) ネフローゼ症候群に対しシクロホスファミドが投与された症例を確認したところ、24 例 (小児 2 例、成人 21 例、不明 1 例) の副作用報告が確認された。

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

1) 小児

小児のネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの有効性については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」で示した通り、海外の無作為化比較試験の結果が 12 件報告されている。ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対してシクロホスファミドの使用は推奨されないと報告が 1 件 (文献番号 14)、静脈内投与が経口投与より有効であるとされた報告が 2 件 (文献番号 13 及び 15) あったが、その他の報告から、ステロイドの投与で十分な治療効果が認められない症例に対してシクロホスファミドを経口投与することにより、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の寛解、ステロイド依存性及び頻回再発型ネフローゼ症候群のステロイドによる寛解維持、ステロイド投与量の減少、再発リスクの低減等の効果が期待できると考えられた。これらの海外試験の報告における小児患者での用法・用量の多くは、シクロホスファミド 2～3 mg/kg/日、8～12 週間の経口投与であった。また、メタ・アナリシスでは、ステロイド単独療法とシクロホスファミド併用療法の比較で、寛解に至った小児の数に差がみられないとする報告が 1 件あったが (文献番号 38)、シクロホスファミドによる 8 週間の治療が、ステロイド単独治療に比べ小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者における再度の再発リスクを低減するとの報告も 2 件あった (文献番号 37 及び 39)。

一方、国内では少数症例の報告はあるものの、無作為化比較試験の報告はなく、エビデンスには限界があると考えられた。しかしながら、国内のガイドラインや教科書でも、ステロイドの投与で十分な治療効果が認められないネフローゼ症候群に対し、シクロホスファミドは免疫抑制剤による治療の選択肢の一つとして記載されている。なお、国内の報告における小児患者での用法・用量は、シクロホスファミド 1.5～2.5 mg/kg/日、8～12 週間の経口投与であった。

2) 成人

成人のネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの有効性について、海外の無作為化比較試験の結果が 8 件報告されており、ステロイド単独に比べシクロホスファミドとの併用

で寛解率が有意に上昇したとの報告を含め、シクロホスファミドの有効性を示唆する報告は7件あった。1件のメタ・アナリシスによると、プラセボ投与又は無治療と比較し、免疫抑制剤による治療では死亡と末期腎不全のエンドポイントにおいて有効性は認められず、アルキル化薬は部分寛解率を有意に増加させなかったが、完全寛解率を増加させたとされている。また、アルキル化薬の中ではクロラムブシルとの比較でシクロホスファミドの有効性を示す弱いエビデンスがあったとされている。これら海外試験の報告における成人患者での用法・用量の多くは、シクロホスファミド2～2.5 mg/kg/日、8～12週間の経口投与であった。

一方、国内成人患者に関しては、後ろ向きの検討において、膜性腎症に対しプレドニゾンとシクロホスファミドが併用投与された報告がある。国内の教科書、ガイドライン等に記載されていること等を総合的に評価すると、日本人ネフローゼ症候群の成人患者に対しても、シクロホスファミドの有効性は期待できると考える。

3) 総合評価

国内外の公表文献及び成書等において、ネフローゼ症候群に対する治療効果は主に組織学的所見とステロイドへの反応性（抵抗性、依存性）により分類され検討されている。海外臨床試験に関する報告において、小児では微小変化型ネフローゼ症候群及び巣状分節性糸球体硬化症、成人では膜性腎症を対象とした臨床試験でシクロホスファミドの有効性を示唆する報告が比較的多く確認されているが、特に小児では組織学的所見を特定せずにステロイドへの反応性で対象患者が規定されている場合も多く、頻回再発型、ステロイド依存性又はステロイド抵抗性に対し、再発回数、寛解期間等においてシクロホスファミドの効果が認められる旨の記載があった。

国内外の教科書及びガイドラインにおける治療の指針では、組織学的所見としては小児では微小変化型ネフローゼ症候群に対し、成人ではさらに膜性腎症や巣状糸球体硬化症に対し、シクロホスファミドが治療選択肢の一つとされていた。また、ステロイドへの反応性の違いによる分類としては、ステロイド抵抗性と、ステロイド感受性のうち頻回再発型（初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6ヵ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12ヵ月間に4回以上再発する場合*）に対し、シクロホスファミドが治療薬選択肢の一つとされていた。一方、ステロイド依存性（ステロイド治療中あるいはステロイド中止2週間以内に2回連続再発する場合*）に対しては、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009において、小児のネフローゼ症候群（巣状分節性糸球体硬化症を含む）の治療の項では、ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの有効性について評価は一定していない旨の記載があるものの、Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendation (1999) では、小児の微小変化型に対してはステロイド抵抗性と並んでステロイド依存性においてもシクロホスファミドが選択肢の一つとされていることから、組織学的所見によっては一定の有効性は期待されているものと考ええる。

*:ISKD (International Study of Kidney Diseases in Children) による定義

(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

海外の無作為化比較試験の結果において認められたシクロホスファミドの有害事象及び副作用の発現は、海外でネフローゼ症候群の治療に用いられるシクロスポリン、クロラムブシル等の免疫抑制剤と同程度であり、主な副作用として白血球数減少、脱毛症、感染症、肝機能検査値異常、嘔気・嘔吐、出血性膀胱炎、帯状疱疹、悪性腫瘍などが報告されていた。文献調査で日本人に確認された副作用も、白血球数減少、感染症、出血性膀胱炎、脱毛症、胃腸炎など海外で報告されたものとほぼ同じであった。また、塩野義製薬株式会社の安全管理部門に集積された主な副作用は、間質性肺疾患、汎血球減少症、白血球数減少、感染症、悪性腫瘍など、海外で報告されたものとほぼ同じであった（別紙参照）。

シクロホスファミドはアルキル化薬であり、重篤な副作用が報告されていること、細胞毒性を示すことから、エンドキサン錠 50 mg の現行の添付文書には、重要な基本的注意として、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こと、② 感染症、出血傾向の発現又は増悪に注意すること、③ 小児等へは慎重に投与すること、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が記載されている。その他の事象についても、重大な副作用として、①ショック、アナフィラキシー様症状、②イレウス、胃腸出血、③間質性肺炎、肺線維症、④心筋障害、心不全、⑤皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症などが記載されており、今回の文献調査の結果、ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの使用において、現行の添付文書で注意喚起されている以外の、特段問題となる副作用は認められていなかった。

以上のように、日本人における安全性に関する情報は外国人と大きく異なることから、シクロホスファミドをネフローゼ症候群の治療に使用する場合でも日本人において特異的に重篤な有害事象が発現する可能性が低いと想定され、安全性プロファイルは許容可能と判断した。なお、上記の副作用のほかに、催奇形性、中・長期的な有害事象として性腺への影響や2次性悪性腫瘍の出現が問題にされていることも勘案すると、シクロホスファミド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、リスク・ベネフィットを勘案し、適切な患者を選択した上で副作用の発現に十分注意して使用されるよう、既承認の他の疾患と同様、添付文書等における注意喚起が必要と考える。また、最新の総説では、シクロホスファミドの累積投与量が10～20 gを超えると男女とも性腺抑制の、また36 gを超えると発癌のリスクが有意に上昇するとされている旨が記載されていることから、添付文書の使用上の注意等において、当該総説⁵²⁾を引用し、注意喚起することが適当と考えられた。さらに、国内外の文献情報及びCCDSの記載等に基づき、国内の添付文書の記載を整備する必要があると考える。小児等への投与については、国内外の報告におけるシクロホスファミドの投与経験を踏まえ、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を添付文書に記載することが妥当と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

シクロホスファミドのネフローゼ症候群に対する適応は、既に海外において要望内容と大きく異なる用法・用量で承認されており、国内外の教科書やガイドラインでも、治療選

択肢の一つとして記載され、その使用が推奨されている。

また、海外の文献調査の結果、無作為化比較試験において要望内容と大きく異なる用法・用量でのシクロホスファミドによる治療効果が検討されており、有効性、安全性が示唆されている。さらに、国内の文献からも本邦の臨床現場での使用実態が認められ、海外における試験結果を否定するものではなかった。

以上から、ステロイドで十分な治療効果が得られないネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの有効性及び安全性について、医学薬学上公知であると判断し、公知申請が妥当と考える。

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

要望の効能・効果は、米国におけるシクロホスファミドの効能・効果と同一の「小児微小変化型ネフローゼ症候群」となっており、加えて米国の添付文書では「成人のネフローゼ症候群又は他の腎疾患を適応症としていない」ことが明記されている。しかしながら、独国、仏国では投与対象が小児や微小変化型ネフローゼ症候群に限定されていないこと、国内外において成人や微小変化型以外のネフローゼ症候群の治療に対し有効性を示唆する報告があること、さらにガイドライン等において小児微小変化型ネフローゼ症候群以外の患者層に対しても治療選択肢としての記載があり、また臨床現場での使用実態もあることを踏まえて、効能・効果については以下のように考える。

7.(1) 項における検討結果から、シクロホスファミドの追加効能・効果は、組織学的所見及びステロイドへの反応性による限定はせず、ただし、ネフローゼ症候群に対する第一選択薬ではないことを明確にするために、「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。）」のように規定することが適当と考えた。また、小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの有用性について明確ではないとの報告もあることから、ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミド投与の妥当性については、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に個々の患者の状態に応じて判断されるべきと考え、効能・効果に関連する使用上の注意において投与対象の選択に際しガイドライン等を参照するよう、注意喚起することが適当と判断した。

エンドキサン錠 50 mg 錠

<効能・効果（案）>

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。）

<効能・効果に関連する使用上の注意（案）>

ネフローゼ症候群に対しては、診療ガイドライン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。

(2) 用法・用量について

要望の用法・用量は、「2～3 mg/kg 標準体重/日、8～12 週間投与 なお、累積投与量は 200～300 mg/kg 体重以内にとどめる。」であったが、投与対象を小児に限定しないことから、小児及び成人におけるそれぞれの用法・用量について検討した。

小児の用法・用量について、日本小児腎臓病学会 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) で、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療の選択肢として、「シクロホスファミド 2～3 mg/kg 標準体重/日で 8～12 週間投与 (注) 累積投与量が 300 mg/kg を越えると無精子症などの性腺障害 (特に男性) の頻度が高くなると報告されている」と記載されている。また、国内外の文献、ガイドライン等に記載された用量の多くが上記の範囲であることから、「通常、シクロホスファミド (無水物換算) として 1 日 2～3 mg/kg を 8～12 週間経口投与する。原則として、総投与量は 300 mg/kg までとする。」のように設定することが適当と考える。

成人の用法・用量については、ネフローゼ症候群診療指針で、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症及び巣状糸球体硬化症のステロイド抵抗例等に追加する免疫抑制薬の一つとして「シクロホスファミド 50～100 mg/日、8～12 週投与」が挙げられている。また、海外の文献では、用量を 1.5～2.5 mg/kg/日、投与期間を 8～12 週間としたものが多く、国内の文献 (1 報) では 2 mg/kg/日を 8 週間経口投与とされていることから、国内外で同様の用法・用量で用いられていると考えられ、「通常、シクロホスファミド (無水物換算) として 1 日 50～100 mg を 8～12 週間経口投与する。」のように設定することが適当と考える。一方で、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009 において、成人のネフローゼ症候群に多いとされる特発性膜性腎症に対し、アルキル化薬とステロイドを併用する Ponticelli らのプロトコール (クロラムブシル 0.2 mg/kg/日 (=シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日)、隔月 3 クール) がヨーロッパにおける標準的治療と紹介されていることも考慮すると、用法・用量に関連する使用上の注意においてこれらのガイドラインを引用し、情報提供することが適当と考えられた。

なお、成人の 1 日量を踏まえ、小児の 1 日量が成人の用量を超えないよう、通常用量は 1 日 100 mg までとすることが適当と判断した。

エンドキサン錠 50 mg 錠

<用法・用量 (案) >

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 50～100 mg 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。

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 2～3 mg/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 100 mg までとする。原則として、総投与量は 300 mg/kg までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意 (案) >

ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は、本剤の投与スケジュールについて、国内外の

ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

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

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、これらの論文の成績に基づき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、海外においては既に承認を有している国があり、海外におけるエビデンス及び臨床使用実態には不足はないと考えられる。

国内においても、小児及び成人についてガイドラインで治療薬の選択肢の一つとして言及されており、既に臨床での使用実態も報告されていること、開発予定企業の安全管理部門に集積されたシクロホスファミドの副作用情報等も踏まえると、既に一定の使用経験は蓄積されているものと考えられるため、現時点では不足はないと考えられる。

(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

- 1) 松尾清一. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害調査研究 平成 20 年度 総括・分担研究報告書, 2009. 23-7.
- 2) 椎木英夫, 西野俊彦, 西本和央, 土井和紘. 難治性ネフローゼ症候群の概念とその特徴. 人と透析 1996; 40 (1): 21-4.
- 3) 米国添付文書 Cyclophosphamide for injection, USP.
- 4) 英国 Package leaflet: information for the patient Cyclophosphamide Tablets 50 mg.
- 5) 英国 Package leaflet: information for the patient Cyclophosphamide Injection 500 mg and 1 g.
- 6) 独国 Summary of product characteristics.
- 7) 独国 Patient information leaflet endoxan[®].
- 8) 仏国添付文書 Endoxan[®] 500 mg, poudre pour solution injectable.

- 9) 仏国添付文書 Endoxan[®] 1000 mg, poudre pour solution injectable.
- 10) 仏国添付文書 Endoxan[®] 50 mg, comprimé enrobé.
- 11) 仏国 Endoxan[®] comprimé, Endoxan[®] injectable 1000 mg, Endoxan[®] injectable 500 mg. Le Dictionnaire ViDAL 2009; p. 752-5.
- 12) Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A. Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23 (9): 1495-502.
- 13) Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (5): 494-8.
- 14) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10 (5): 590-3.
- 15) Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK. Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1994 Feb; 8 (1): 1-3.
- 16) Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 (12): 1326-32.
- 17) Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65 (10): 1147-50.
- 18) [No authors listed]. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982; 306 (8): 451-4.
- 19) Ghose S, Kumar M, Kundu B, Bindal S. Long term follow up of steroid and cyclophosphamide therapy in nephrosis. *Indian Pediatr* 1977; 14 (11): 885-9.
- 20) [No authors listed]. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1974; 2 (7878): 423-7.
- 21) Chiu J, McLaine PN, Drummond KN. A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood. *J Pediatr*. 1973 Apr; 82(4): 607-13.
- 22) Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970; 2 (7671): 479-82.
- 23) Iyengar A, Damle H, Kulkarni C, Damle L, Phadke K. Steroid sparing effect of a herbal preparation in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (7): 1031-3.
- 24) Kosmadakis G, Filiopoulos V, Smirloglou D, Skarlas P, Georgoulas C, Michail S. Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to

- idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail* 2010; 32 (5): 566-71.
- 25) Chen M, Li H, Li XY, Lu FM, Ni ZH, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 2010; 339 (3): 233-8.
- 26) Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1): 129-36.
- 27) Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rath M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (6): 1926-30.
- 28) Jha V, Ganguli A, Saha TK., Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1899-1904.
- 29) Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (3): 444-50.
- 30) Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992; 37 (5): 229-34.
- 31) 福島文, 桑門克治, 武田修明, 澤田真理子, 田中紀子, 西田吉伸, 他. 小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制剤シクロフォスファミドの有効性について 43 例の臨床的検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2009; 22 (2): 111-15.
- 32) 藤永周一郎, 平野大志, 原聡, 染谷朋之介, 大友義之, 清水俊明, 他. 思春期前のステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミド投与の検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2008; 21 (1): 1-5.
- 33) 星井桜子, 門脇純一. 小児ネフローゼ症候群頻回再発例に cyclophosphamide(C)を投与する場合,開始前に完全寛解導入は必要か?. *日本小児腎臓病学会雑誌* 1995; 8 (1): 1-3.
- 34) 吉本賢良, 大部敬三, 木下昇平. 頻回再発型およびステロイド依存型ネフローゼ症候群に対する Cyclophosphamide と Chlorambucil の効果比較. *小児科* 1985; 26 (13): 1827-31.
- 35) BircanZelal, KaraBuelent. Intravenous cyclophosphamide is the drug of choice for steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatrics International* 2003; 45 (1): 65-7.
- 36) FujimotoS, HaraS, SatoY, YamadaK, HisanagaS, EtoT. Nephrotic Syndrome Caused by Membranous Nephropathy: Response to a Short Course of Cyclophosphamide Alternating with Prednisolone. *Internal Medicine* 2004; 43 (1): 30-4.
- 37) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD002290.
- 38) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic

- syndrome in children (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD003594.
- 39) Anne M Durkan, Elisabeth M Hodson, Narelle S Willis and Jonathan C Craig. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919-27.
 - 40) Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-82.
 - 41) Schieppati A, Perna A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18: CD004293.
 - 42) In: Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive pediatric nephrology*. Philadelphia: Mosby; 2008. 249-50.
 - 43) 今日の治療指針 2010. 医学書院. p490-4.
 - 44) *Conn's Current Therapy* 2010. Saunders. p707-12.
 - 45) 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 (2): 170-81.
 - 46) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009 作成委員会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. In: *日本腎臓学会編. 東京医学社*; 2009.
 - 47) Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 Suppl 70: 3-16
 - 48) Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the national kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105; 12472-9.
 - 49) 松尾清一, 今井圓裕, 他. ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 2011; 53 (2): 78-122.
 - 50) http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/086_i.htm
 - 51) 矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 他. 特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査. *日本小児科学会雑誌* 2005; 109 (6); 775-9.
 - 52) Philibert D, Cattran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008 Oct;4(10):550-9. Epub 2008 Aug 26.

原発性ネフローゼ症候群*に使用されたシクロホスファミド錠による副作用 (例数)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	合計	小児	成人
胃腸障害	出血性胃潰瘍	1	0	1
感染症および寄生虫症	アメーバ赤痢	1	0	1
	サイトメガロウイルス感染	1	1	0
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1	0	1
	感染	1	0	1
肝胆道系障害	肝炎	1	0	1
	肝機能異常	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	骨壊死	1	0	1
血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	4	0	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	5	1	4
傷害、中毒および処置合併症	膀胱破裂	1	0	1
腎および尿路障害	出血性膀胱炎	1	0	1
	頻尿	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1	0	1
	中毒性表皮壊死融解症	1	0	1
	発疹	1	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	膀胱癌	3	0	3**
	骨の悪性新生物	1	0	1
	子宮頸部癌	1	0	1
	舌の悪性新生物、病期不明	1	0	1
	肺の悪性新生物	1	0	1
	貪食細胞性組織球症	1	0	1
臨床検査	白血球数減少	2	1	1
	リンパ球数減少	1	1	0
	血小板数減少	1	0	1
	赤血球数減少	1	0	1

* ネフローゼ, ネフローゼ改善, ネフローゼ症候群, 膜性腎症, 膜性増殖性腎炎, 膜性増殖性糸球体腎炎, IgA 腎症, 急性進行性糸球体腎炎, 腎症をシクロホスファミドの使用理由としたものを含む

** 年齢不明の1例 (1件) を含む