

(新聞発表用)

[製剤：輸入]

1	販 売 名	アベロックス錠 400 mg
2	一 般 名	塩酸モキシフロキサシン
3	申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
4	成分・分量	アベロックス錠 400 mg：1錠中にモキシフロキサシンとして 400 mg 含有
5	用法・用量	通常，成人にはモキシフロキサシンとして，1回 400mg を 1日 1回経口投与する。
6	効能・効果	<p>〈適応菌種〉</p> <p>モキシフロキサシンに感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，プロテウス属，インフルエンザ菌，レジオネラ・ニューモフィラ，アクネ菌，肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ），肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）</p> <p>〈適応症〉</p> <p>表在性皮膚感染症，深在性皮膚感染症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，副鼻腔炎</p>
7	備 考	<p>輸入先国：ドイツ</p> <p>製造業者：Bayer Healthcare</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付</p> <p>本剤は，ニューキノロン系の経口抗菌剤である。</p>

## 添付文書（案）

2005年8月作成

貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示劇薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>注</sup>ニューキノロン系経口抗菌剤  
**アベロックス<sup>®</sup>錠 400mg**  
(塩酸モキシフロキサシン製剤)

日本標準商品分類番号 876241

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

Avelox<sup>®</sup> Tablets

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること D1

## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分又は他のキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重度の肝障害のある患者〔重度の肝障害患者に対する安全性は確立していない。〕
- QT延長のある患者(先天性QT延長症候群等)〔心室性頻拍(Torsades de pointesを含む)、QT延長を起こすことがある。〕
- 低カリウム血症のある患者〔心室性頻拍(Torsades de pointesを含む)、QT延長を起こすことがある。〕
- クラスIA(キノジン、プロカインアミド等)又はクラスIII(アミオダロン、ソタロール等)の抗不整脈薬を投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

## ■ 組成・性状

1錠中モキシフロキサシンとして400mg(塩酸モキシフロキサシン436.8mg)を含有する淡灰赤色の割線入りフィルムコート錠である。添加剤として、結晶セルロース、乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、マクロゴール4000EP、三酸化鉄、酸化チタンを含有する。

販売名		アベロックス錠 400 mg
外形	上面	
	下面	
	側面	
長径 (mm)	17	
短径 (mm)	7	
厚さ (mm)	5.7	
重さ (mg)	700	
識別コード	M 400	

## ■ 効能・効果

## 〈適応菌種〉

モキシフロキサシンに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、アクネ菌、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

## 〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎

## 効能・効果に関連する使用上の注意

皮膚科領域感染症に対して本剤を投与する場合には、一次選択薬としての使用は避けること。

## ■ 用法・用量

通常、成人にはモキシフロキサシンとして、1回400mgを1日1回経口投与する。

## 用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。さらに、本剤の投与期間は、原則として皮膚科領域感染症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎及び慢性呼吸器病変の二次感染に対しては7日間以内、肺炎及び副鼻腔炎に対しては10日間以内とすること。
- 体重が40kg未満の患者では、低用量(200mg)を用いるなど慎重に投与すること。特に高齢者においては加齢に伴う生理機能の低下等も考えられることから注意すること。〔「高齢者への投与」の項参照〕

## ■ 使用上の注意

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 重度の徐脈等の不整脈、急性心筋虚血等の不整脈を起こしやすい患者〔心室性頻拍(Torsades de pointesを含む)、QT延長を起こすことがある。〕(「副作用」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

- ショック、アナフィラキシー様症状があらわれるおそれがあるので、事前にアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 本剤投与によりQT延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。

## 3. 相互作用

## (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスIA抗不整脈薬 (キノジン、プロカインアミド等)	本剤を併用した場合、相加的なQT延長がみられるおそれがあり、心室性頻拍(Torsades de pointesを含む)、QT延長を起こすことがある。	これらの抗不整脈薬は単独投与でもQT延長作用がみられている。
クラスIII抗不整脈薬 (アミオダロン、ソタロール等)	同上	同上

## (2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 ループ系利尿剤 糖質副腎皮質ホルモン ACTH グリチルリチン製剤	低カリウム血症のある患者に本剤を投与した場合、心室性頻拍(Torsades de pointesを含む)、QT延長を起こすことがある。	これらの薬剤が有するカリウム排泄作用により、低カリウム血症を発現することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シサブリド、 エリスロマイシン、 抗精神病薬、 三環系抗うつ薬	本剤を併用した場合、 相加的なQT延長がみら れるおそれがある。	これらの薬剤ではQT間 隔を延長するとの報告 がある。
アルミニウム又はマグネ シウム含有の制酸剤等 鉄剤	本剤の吸収が低下し、 効果が減弱されるおそ れがあるので、本剤服 用後2時間以上あける など注意すること。	多価の金属イオン含有 製剤を併用した場合、難 溶性のキレートを形成 し、本剤の消化管からの 吸収を減少させ、血中濃 度を低下させるためと 考えられている。
ワルファリン	他のキノロン系抗菌剤 で、ワルファリンの作用 を増強し、プロトロンビ ン時間の延長が認められ たとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を 抑制、又は蛋白結合部位 での置換により遊離ワ ルファリンが増加する等と 考えられている。
フェニル酢酸系又はプロ ピオン酸系非ステロ イド性消炎鎮痛剤 フェンブフェン等	他のキノロン系抗菌剤 で、痙攣を起こすとの 報告がある。	中枢神経系における GABA <sub>A</sub> 受容体への結合阻 害が増強されると考え られている。

#### 4. 副作用

承認時までの国内臨床試験では、505例中130例(25.7%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、下痢24件(4.8%)、肝機能検査異常22件(4.4%)、悪心18件(3.6%)、消化不良14件(2.8%)、腹痛12件(2.4%)等であった。

また、国外臨床試験では、9,225例中2,314例(25.1%)に副作用が認められた。主な副作用は悪心653件(7.1%)、下痢461件(5.0%)、浮腫性めまい233件(2.5%)等であった。

(1) 重大な副作用 (\*1: 1%未満, \*2: 0.1%未満, \*3: 0.01%未満)

- 1) ショック<sup>\*3</sup>、アナフィラキシー様症状(血管浮腫等)<sup>\*2</sup>: ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、意識消失、咽頭浮腫、顔面浮腫、呼吸困難、蕁麻疹等があらわれた場合には投与を中止すること。ショックがあらわれた場合には直ちにエピネフリン等の投与により血圧の維持をはかり、必要に応じて気道の確保、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) 心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む)<sup>\*3</sup>、QT延長<sup>\*1</sup>: 心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む)、QT延長があらわれることがあるので、不整脈の兆候がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 偽膜性大腸炎<sup>\*2</sup>: 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 腱炎<sup>\*2</sup>、腱断裂<sup>\*3</sup>等の腱障害: 腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱の疼痛や炎症がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 痙攣<sup>\*2</sup>
- 6) 錯乱<sup>\*1</sup>、幻覚<sup>\*2</sup>等の精神症状
- 7) 失神<sup>\*2</sup>
- 8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)<sup>\*3</sup>
- 9) 肝炎 (主に胆汁うっ滞性)<sup>\*2</sup>、肝機能障害<sup>\*1</sup>、黄疸<sup>\*2</sup>  
上記5)~9)の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

他のニューキノロン系抗菌剤で下記の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中

止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 横紋筋融解症
  - 2) 間質性肺炎
  - 3) 低血糖
  - 4) 中毒性表皮壊死症 (LyeII 症候群)
  - 5) 急性腎不全
  - 6) 過敏性血管炎
- (3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1~10%未満	0.1~1%未満	0.01~0.1%未満	0.01%未満
過敏症		アレルギー反応、発疹、蕁麻疹		
精神神経系	頭痛、浮腫性めまい	錯感覚、睡眠障害、振戦、顔眠、不安、精神運動亢進	感覚鈍麻、異常な夢、協調運動障害、注意力障害、会話障害、健忘、情動不安定、うつ病	離人症、精神病的反応、知覚過敏
循環器		動悸、不整脈	心室性頻脈性不整脈、高血圧、低血圧、血管拡張	心停止 <sup>*1</sup>
消化器	悪心、嘔吐、腹痛、下痢	食欲不振、便秘、消化不良、鼓腸、胃腸炎	嚥下障害	
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇		
腎臓		脱水	腎機能障害	
血液		貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、血小板増加、好酸球増加	APTT 延長、INR 増加	INR 減少
感覚器		回転性眩暈、味覚障害、視覚障害	嗅覚障害、耳鳴	
その他	かじり症	発汗、そう痒、無力症、疼痛、アザ <sup>2</sup> 上昇、高脂血症、関節痛、筋痛、呼吸困難	高血糖、高尿酸血症、末梢性浮腫、筋痙攣	関節炎、歩行障害

注1: 基礎疾患として重度の不整脈を有する患者

#### 5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績では、高齢者において認められた副作用の種類及びその発現率は、非高齢者と同様であったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の一般状態に注意して慎重に投与すること。特に、体重が40kg未満の高齢者では血中・組織内濃度が高くなるおそれがあり、副作用が発現しやすいので、低用量(200mg)を用いるなど慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(サル、経口)で流産が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット、経口)で母乳中へ移行することが報告されている。〕

#### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないこと。〔「その他の注意」の項参照〕

#### 8. 過量投与

誤飲等による過量投与によってQT延長を起こすことがあるので、過量投与に対しては催吐、胃洗浄、活性炭の投与を行うと共に、心電図検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### 9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

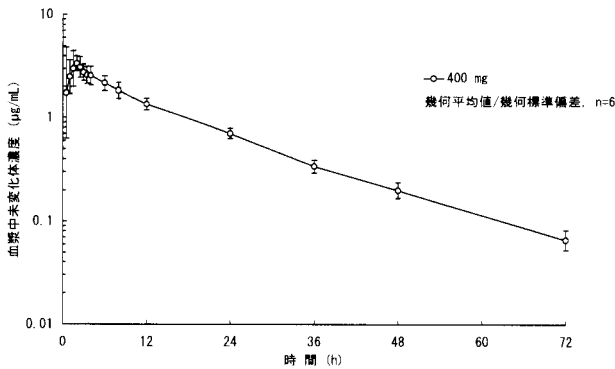
#### 10. その他の注意

- (1) 動物実験(幼若イヌ、幼若ラット)で関節部の軟骨障害が認められている<sup>1,2)</sup>。
- (2) 動物実験(イヌ、ラット)で高用量・長期投与により甲状腺機能亢進が認められている<sup>3,4)</sup>。
- (3) 動物実験(イヌ)で高用量投与により毒性(水晶体の被膜下皮質の空洞化、網膜萎縮等)が認められている<sup>5,6)</sup>。

■ 薬物動態

1. 血中濃度

健康成人男子に 400mg を単回経口投与した場合の血漿中濃度は次のとおりであった<sup>7)</sup>。絶対的バイオアベイラビリティは約 87% である<sup>8)</sup>。



年齢層	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$t_{max}$ <sup>±2</sup> (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24}$ ( $\mu$ g·h/mL)
若年(20~39歳:n=19)	5.06	2.03	11.5	59.1
中年(40~59歳:n=20)	4.50	2.03	11.2	53.7
高齢(60歳以上:n=20)	4.95	1.05	11.7	57.9

注2: 中央値

幾何平均値

投与量	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu$ g·h/mL)
400mg	4.13	1.75	13.9	51.5

健康成人男子 6 例に 400mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した場合の定常状態における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、それぞれ 4.08  $\mu$ g/mL、46.7  $\mu$ g·h/mL であった<sup>9)</sup>。

2. 分布 (外国人における成績)

健康成人男子又は感染症患者に 400mg を経口投与した場合の各組織及び体液中濃度は下表のとおりであり、良好な組織移行性が確認された<sup>10,11,12)</sup>。特に肺胞マクロファージ及び気道分泌液には高い濃度が認められた。血漿蛋白結合率は約 50% (*in vitro* 試験) であった<sup>13,14)</sup>。

	投与後 時間	血中濃度	組織・体液中濃度 (血中濃度に対する比)
気管支粘膜 (n=8)	3 時間	3.2 $\mu$ g/mL	5.4 $\mu$ g/mL ( 1.7 )
肺胞マクロファージ (n=5)			56.7 $\mu$ g/mL (18.6)
気道分泌液 (n=5)			20.7 $\mu$ g/mL ( 6.8 )
上顎洞 (n=4)	3 時間	3.6 $\mu$ g/mL	7.5 $\mu$ g/g ( 2.0 )
篩骨洞 (n=3)			8.2 $\mu$ g/g ( 2.1 )
鼻ポリープ (n=4)			9.1 $\mu$ g/g ( 2.6 )
水疱液(表皮下) (n=12)	10 時間	—	1.6 $\mu$ g/mL ( — )

幾何平均値

3. 代謝 (外国人における成績)

血漿中及び尿中代謝物として、硫酸抱合体及びグルクロン抱合体が確認された<sup>15)</sup>。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の結果、チトクローム P450 (CYP) 系を介した代謝物は生成されなかった<sup>16)</sup>。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 阻害試験の結果、3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2 の各 CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった<sup>17)</sup>。

4. 排泄 (外国人における成績)

健康成人男子 6 例に 400mg を単回経口投与した場合、投与後 96 時間までに投与量の約 35% (未変化体: 約 19%, 硫酸抱合体: 約 3%, グルクロン抱合体: 約 14%) が尿中に、約 61% (未変化体: 約 25%, 硫酸抱合体: 約 36%) が糞中に排泄された<sup>18)</sup>。

5. 高齢者

健康成人男子及び女子(年齢 20~71 歳)59 例に 400mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した場合、年齢で層別した未変化体の血漿中濃度に差は認められなかった。<sup>18,19)</sup>

6. 肝障害患者 (外国人における成績)

軽度又は中等度の肝障害患者 16 例 (Child-Pugh 分類クラス A; 6 例, クラス B; 10 例) に 400mg を単回経口投与した場合、代謝物の血漿中濃度は上昇したが、未変化体の血漿中濃度に差は認められなかった<sup>20,21)</sup>。

7. 腎障害患者及び透析患者 (外国人における成績)

腎障害患者 24 例に 400mg を単回経口投与した場合、腎機能の低下に伴い未変化体の尿中排泄率及び腎クリアランスは低下したが、血漿中濃度推移に変化は認められなかった<sup>22)</sup>。血液透析患者及び連続携行式腹膜透析 (CAPD) 患者の各 8 例に 400mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した場合にも、全身クリアランスの低下はみられず、定常状態と初回投与時で未変化体の血漿中濃度推移に変化はなく蓄積性も認められなかった。透析による除去率は、CAPD で約 3%、血液透析 (5 時間) で約 9% と低かった<sup>23)</sup>。

■ 臨床成績

皮膚科領域感染症、呼吸器感染症及び急性副鼻腔炎患者を対象とした 400mg 1 日 1 回投与による国内外第 III 相臨床試験 (二重盲検比較試験を含む) における疾患別の有効率は下表のとおりである。

疾患名	臨床効果 [有効率 (有効症例/総症例)]	
	国内 3 試験	国外 15 試験
	表在性皮膚感染症	81.3% (26/32)
深在性皮膚感染症	76.9% (50/65)	90.8% (138/152)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	93.3% (14/15)	96.3% (103/107)
咽頭・喉頭炎	100% (22/22)	— <sup>注3)</sup>
扁桃炎	7/8	— <sup>注3)</sup>
急性気管支炎	100% (25/25)	— <sup>注3)</sup>
肺炎	95.1% (136/143)	93.4% (695/744)
慢性呼吸器病変の二次感染	87.7% (57/65)	90.2% (900/998)
副鼻腔炎	— <sup>注3)</sup>	87.0% (1330/1528)

注3: 本疾患を対象とした臨床試験は実施していない。

■ 薬効薬理

1. 抗菌作用

グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌及び非定型菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランチメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、アクネ菌、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ) に対して強い抗菌活性を示す。特に呼吸器感染症の原因菌である肺炎球菌 (ペニシリン耐性肺炎球菌を含む) に対して、同系統のレボフロキサシンより優れた抗菌活性を示した<sup>24,25)</sup>。

2. 実験的感染症に対する治療効果

肺炎球菌による呼吸器感染症モデルにおいて、経口投与による生存率の改善が認められ、同系統のレボフロキサシンより優れた治療効果を示した<sup>24)</sup>。

3. 作用機序

本剤は細菌の DNA ジャイレーズ及びトポイソメラーズ IV に対して阻害活性を示し、殺菌的に作用する<sup>26,27)</sup>。

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：塩酸モキシフロキサシン (Moxifloxacin Hydrochloride) JAN  
(Moxifloxacin INN)

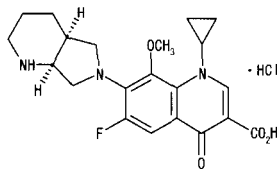
略号：MFLX

化学名：1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4aS,  
7aS)-octahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihy  
droquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · HCl

分子量：437.89

性状：塩酸モキシフロキサシンは淡黄色～黄色の結晶性の粉末である。  
水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けに  
くい。



■ 包装

アベロックス錠 400mg PTP包装： 50錠 (5錠×10)  
100錠 (5錠×20)

■ 主要文献

- 1) Ruf, J. et al.: バイエル薬品社内資料
- 2) 磯和 弘一 他: バイエル薬品社内資料
- 3) Detzer, K. et al.: バイエル薬品社内資料
- 4) Leser, K.H. et al.: バイエル薬品社内資料
- 5) Ruf, J. et al.: バイエル薬品社内資料
- 6) 岡崎 啓幸: バイエル薬品社内資料
- 7) 豊城 隆明: バイエル薬品社内資料
- 8) 田中 利明: バイエル薬品社内資料
- 9) 豊城 隆明: バイエル薬品社内資料
- 10) Delesen, H. et al.: バイエル薬品社内資料
- 11) Arvis, P. et al.: バイエル薬品社内資料
- 12) Delesen, H. et al.: バイエル薬品社内資料
- 13) Domdey-Bette, A. et al.: バイエル薬品社内資料
- 14) Witt, A. et al.: バイエル薬品社内資料
- 15) Kubitz, D. et al.: バイエル薬品社内資料
- 16) Kern, A.: バイエル薬品社内資料
- 17) Radtke, M.: バイエル薬品社内資料
- 18) 金谷 久美子 他: バイエル薬品社内資料
- 19) 金谷 久美子 他: バイエル薬品社内資料
- 20) Delesen, H. et al.: バイエル薬品社内資料
- 21) Kubitz, D. et al.: バイエル薬品社内資料
- 22) Delesen, H. et al.: バイエル薬品社内資料
- 23) Stass, H. et al.: バイエル薬品社内資料
- 24) 西野 武志: バイエル薬品社内資料
- 25) 渡邊 邦友: バイエル薬品社内資料
- 26) 二木 芳人: バイエル薬品社内資料
- 27) 濱本 久美子 他: 日化療誌 48(9), 708(2000)
- 28) 小林 寅詰 他: バイエル薬品社内資料
- 29) Dalhoff, A. et al.: Chemother., 42 410(1996)
- 30) Schedletzky, H. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 43(B)  
31(1996)

■ 文献請求先

バイエル薬品株式会社・学術情報  
〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

製造販売元

バイエル薬品株式会社  
大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

(新聞発表用)

製剤：輸入

1	販 売 名	注射用エンドキサン 100mg, 注射用エンドキサン 500mg
2	一 般 名	シクロホスファミド
3	申 請 者 名	塩野義製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	注射用エンドキサン100 mg：1瓶中，シクロホスファミド106.9 mg（シクロホスファミド無水物換算として100mgに相当）を含有する。 注射用エンドキサン500 mg：1瓶中，シクロホスファミド534.5 mg（シクロホスファミド無水物換算として500 mgに相当）を含有する。
5	用 法 ・ 用 量 （「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（乳癌 AC 療法）」に該当する追加部分のみ記載、用法・用量の詳細は別紙 1 参照）	2. 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (1) 塩酸ドキソルビシンとの併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果 （「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（乳癌 AC 療法）」に該当する追加部分のみ記載、効能・効果の詳細は別紙 1 参照）	2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法）
7	備 考	本剤は抗悪性腫瘍剤である。 添付文書を別紙 2 として添付。 輸入先国名：ドイツ，輸入先製造業者名：Baxter Oncology GmbH

## 別紙 1

### 用法・用量（下線部追加・変更箇所）

#### 1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

##### (1) 単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回100 mgを連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を200 mgに増量する。

総量3000～8000 mgを投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。

白血球数が減少してきた場合は、2～3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。

間欠的には、通常成人300～500 mgを週1～2回静脈内に注射する。

必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。

また、病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200～1000 mgを急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して1回1000～2000 mgを局所灌流により投与してもよい。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

##### (2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

#### 2. 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 塩酸ドキソルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

(2) 塩酸エピルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

(3) 塩酸エピルピシン、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

#### 3. 造血幹細胞移植の前治療

##### (1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回60 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する。

(2) 重症再生不良性貧血の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。

(3) 悪性リンパ腫の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。

患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。

(4) 遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等）の場合

通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間又は1日1回60 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。

Fanconi貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量40 mg/kg（5～10 mg/kgを4日間）を超えないこと。

注射液の調製法

シクロホスファミド（無水物換算）100 mg（1瓶）に生理食塩液5 mLを加えて溶解する。  
500 mg（1瓶）では生理食塩液25 mLを加えて溶解する。

効能・効果（下線部追加・変更箇所）

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、肺癌、乳癌  
急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睪丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

3. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等）



部：今回申請部分

部：自主改訂（医薬品医療機器総合機構 安全部医薬品安全課 了承済）

\* 200●年●月改訂（第9版、医薬品輸入承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂）

\* 2005年4月改訂

貯 法：2～8℃（冷蔵庫）で保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

日本標準商品分類番号  
874211抗悪性腫瘍剤  
注射用シクロホスファミド  
劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品<sup>特1）</sup>注射用エンドキサン<sup>®</sup>100 mg<sup>①</sup>注射用エンドキサン<sup>®</sup>500 mg<sup>②</sup>

シオノギ製薬

Endoxan<sup>®</sup>

	①	②
承認番号	21300AMY00054	14000AZY00518
薬価収載	2001年 7月	1967年 7月
販売開始	1962年 8月	1966年 7月
再評価結果	1982年 8月	1982年 8月
効能追加	2003年10月	2003年10月

## 【警告】\*\*

1. 本剤とベントスタチンを併用しないこと。〔外国においてシクロホスファミドとベントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている<sup>1)</sup>〕
2. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
3. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。
  - (1) 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。
  - (2) 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので，下記につき十分注意すること。
    - 1) 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
    - 2) 本剤投与後，患者の観察を十分に行い，感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行うこと。
  - (3) 「禁忌」，「1. 慎重投与」，「2. 重要な基本的注意」の項を参照し，慎重に投与すること。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. ベントスタチンを投与中の患者<sup>1)</sup>〔「3. 相互作用」の項参照〕
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を合併している患者〔特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，感染症が増悪し致命的となることがある。〕

## 【組成・性状】

## 1. 組成

販売名	注射用エンドキサン100 mg	注射用エンドキサン500 mg
成分・含量 (1瓶中)	シクロホスファミド106.9 mg (シクロホスファミド無水物換算として100mgに相当)	シクロホスファミド534.5 mg (シクロホスファミド無水物換算として500mgに相当)

## 2. 性状

販売名	注射用エンドキサン100 mg	注射用エンドキサン500 mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。(注射剤)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。(注射剤)
pH	4.0～6.0 20 mg (無水物換算) /mL生理食塩液	4.0～6.0 20 mg (無水物換算) /mL生理食塩液
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	1.1～1.4 20 mg (無水物換算) /mL生理食塩液	1.1～1.4 20 mg (無水物換算) /mL生理食塩液

## 【効能・効果】\*\*

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解  
多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），肺癌，乳癌  
急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍  
ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。  
慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胎状奇胎，胎状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫
2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法）
3. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療  
急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血，Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には，それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

## 【用法・用量】\*\*

1. 自覚的並びに他覚的症狀の緩解
  - (1) 単独で使用する場合  
通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回100 mgを連日静脈内に注射し，患者が耐えられる場合は1日量を200 mgに増量する。  
総量3000～8000 mgを投与するが，効果が認められたときは，できる限り長期間持続する。  
白血球数が減少してきた場合は，2～3日おきに投与し，正常の1/2以下に減少したときは，一時休業し，回復を待って再び継続投与する。  
間欠的には，通常成人300～500 mgを週1～2回静脈内に注射する。  
必要に応じて筋肉内，胸腔内，腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。  
また，病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200～1000 mgを急速に，あるいは，持続的に点滴注入するか，体外循環を利用して1回1000～2000 mgを局所灌流により投与してもよい。  
なお，年齢，症状により適宜増減する。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合  
単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。
2. 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
- (1) 塩酸ドキシソルピシンの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。
- (2) 塩酸エビルピシンの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。
- (3) 塩酸エビルピシン、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。
3. 造血幹細胞移植の前治療
- (1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合  
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回60 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する。
- (2) 重症再生不良性貧血の場合  
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。
- (3) 悪性リンパ腫の場合  
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。  
患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。
- (4) 遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等）の場合  
通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間又は1日1回60 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。  
Fanconi貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量40 mg/kg（5～10 mg/kgを4日間）を超えないこと。

#### 注射液の調製法

シクロホスファミド（無水物換算）100 mg（1瓶）に生理食塩液5 mLを加えて溶解する。

500 mg（1瓶）では生理食塩液25 mLを加えて溶解する。

参考：

溶液が低張となるため、溶解の際には注射用水を使用しないこと。

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、下記の点に注意すること。

1. 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
2. 投与終了後24時間は150 mL/時間以上の尿量を保つように、1日3 L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。  
患者の年齢及び状態を考慮し、輸液の量を調節すること。

#### 【使用上の注意】\*\*

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (1) 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
  - (2) 腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある。〕
  - (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
  - (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
  - (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
  - (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
  - (7) 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、次の患者にも慎重に投与すること。
    - 1) 膀胱に障害のある患者〔膀胱の障害が悪化するおそれがある。〕
    - 2) Fanconi貧血の患者〔細胞の脆弱性が報告されており、副作用が強く発現するおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
  - (1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあられ、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。  
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告<sup>2)</sup>があるため、頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後24時間は150 mL/時間以上の尿量を保つように、1日3 L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
  - (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
  - (3) 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には、肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）の発現に注意すること。初期の症状として体重増加、肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので、体重、肝腫等に注意すること（VODの適切な治療法は確立されていない）。
  - (4) 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
  - (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
  - (6) 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。
3. 相互作用  
本剤は、主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベントスタチン コホリン	造血幹細胞移植の患者で、本剤投与中にベントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてベントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD <sub>50</sub> 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD <sub>50</sub> 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた <sup>1)</sup> 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ベントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている <sup>1)</sup> 。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性化型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が减弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
パソプレシン	パソプレシンの作用が减弱されることがある。	本剤がパソプレシンの排泄を増加させる。
チオテパ	本剤の作用が减弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 塩酸ドキシソルピシン、塩酸エビルピシン等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遅延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. 副作用

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

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

(1) 重大な副作用

（副作用の発現頻度は再評価結果の成績による）

造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) 出血性膀胱炎、排尿障害（頻度不明<sup>2)</sup>）：出血性膀胱炎、排尿障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため、頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後24時間は150 mL/時間以上の尿量を保つように、1日3 L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。  
〔注：造血幹細胞移植の前治療に、メスナ未使用で本剤を投与した場合、出血性膀胱炎の発現頻度が35%（肉眼的血尿）であったとの報告がある<sup>2)</sup>。〕
- 4) イレウス、胃腸出血（5%未満）：イレウス、胃腸出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性肺炎、肺線維症（頻度不明）：間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 心筋障害、心不全（5%未満）：心筋障害、心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 8) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

1) 再評価結果における安全性評価例の集計

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

部：今回申請部分

部：自主改訂（医薬品医療機器総合機構 安全部医薬品安全課 了承済）

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
その他		発熱、注射時熱感、局所痛、CK (CPK) 上昇	創傷の治癒遅延、高血糖

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

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

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物試験（ラット）で催奇形性作用が報告されている<sup>3)</sup>。〕
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔乳汁中に分泌されることが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- 適応外疾患（ウェゲナー肉芽腫症等）に対する投与例で、重篤な副作用（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群等）が報告されている。
- 本剤を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある<sup>4)</sup>。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

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

表1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 <sup>注1)</sup> (mg/kg)	n	Cmax (μg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (μg·hr/mL)
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

注1：活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。

（測定法：蛍光法）（mean ± S.D.）

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

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

半減期 (h)		P値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p<0.0005	6)
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02	7)
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.0000	8)
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	9)

(mean±S.D.)

2. 分布

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

(2) (参考)

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

3. 代謝

- 本剤は、主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され、活性化される。また、CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6も本剤の代謝に関与していることが報告されている（*in vitro*）<sup>12)</sup>。
- 代謝物<sup>13)</sup>：4-ヒドロキシシクロホスファミド<sup>\*</sup>、アルドホスファミド<sup>\*</sup>、ホスファミドマスタード<sup>\*</sup>、アクロレイン、4-ケトシクロホスファミド、カルボキシホスファミド（※：活性代謝物）

4. 排泄

（外国人によるデータ）

- 各種の悪性腫瘍患者26例に、<sup>14</sup>C-標識シクロホスファミド6.8~80 mg/kg<sup>\*</sup>を静脈内投与した場合、尿中には投与量の約62%が2日以内に、約68%が4日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約1.8%が4日以内に排泄され、呼吸中には投与量の約0.9~1.4%が4日以内に排泄された<sup>14)</sup>。（※：一部承認外の高用量を含む。）
- 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され<sup>15)</sup>、活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1%<sup>9)</sup>、未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10%であった<sup>15)</sup>。

5. その他

血清蛋白結合率：シクロホスファミド12~24%<sup>13)</sup>（外国人によるデータ）

【臨床成績】

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

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

表3 臨床成績

疾患名	有効例数/ 有効性評価 対象例数	有効率 (%)	疾患名	有効例数/ 有効性評価 対象例数	有効率 (%)
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膀胱癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4

部：今回申請部分

部：自主改訂（医薬品医療機器総合機構 安全部医薬品安全課 了承済）

疾患名	有効例数/ 有効性評価 対象例数	有効率 (%)	疾患名	有効例数/ 有効性評価 対象例数	有効率 (%)
真性多血症	2/3	—	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

## 2. 造血幹細胞移植の前治療

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

### 【薬効薬理】

#### 1. 薬理作用

##### 抗腫瘍効果

- (1) 動物移植性腫瘍に対する効果 (*in vivo*)  
マウスのEhrlich癌，Bashford癌，ラットの吉田肉腫，Walker癌，Jensen肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し，マウスL1210白血病，ラット腹水肝癌AH13等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている<sup>(16),(17),(18),(19)</sup>。
- (2) 細胞学的効果 (*in vitro*)  
ラット吉田肉腫の試験において，短時間内に分裂像の減少，異常分裂像がみられ，細胞の膨化，核の崩壊，細胞質の融解を認めた<sup>20)</sup>。

#### 2. 作用機序

シクロホスファミドは，生体内で活性化された後，悪性腫瘍細胞の核酸代謝を阻害することにより，作用を発揮するといわれている。

- (1) マウスEhrlich 癌（腹水型）に75 mg/kgを腹腔内投与し，腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ，DNA及びRNAの合成を共に抑制したがDNAの方をより著明に抑制した<sup>21)</sup>。
- (2) マウスEhrlich癌（腹水型）に30，60，120 mg/kgを腹腔内に投与した場合，いずれの投与量においても，腫瘍細胞分裂周期のG2期（分裂前期）に作用し，M期（分裂期）への移行を遅らせ，その結果として細胞の増殖を抑制した。  
なお，120 mg/kg投与群においてはS期（DNA合成期）にも作用した<sup>22)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般の名称：シクロホスファミド（JAN）〔日局〕

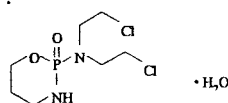
Cyclophosphamide

化学名：N, N-Bis(2-chloroethyl)tetrahydro-2 H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P・H<sub>2</sub>O

分子量：279.10

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない。

酢酸(100)に極めて溶けやすく，エタノール(95)，無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく，水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45～53℃

分配係数：4.27 [1-オクタノール/水]

### 【包装】

注射用エンドキサン100 mg：10瓶

注射用エンドキサン500 mg：1瓶

### 【主要文献及び文献請求先】

〔文献請求番号〕

- 1) Gryn,J.et al. : Bone Marrow Transplantation,12,217 (1993) [199302440]
- 2) Hows,J.M.et al. : Br.J.Cancer,50,753(1984) [198402851]
- 3) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床，16(2),517(1982) [198200663]
- 4) Trasler,J.M.et al. : Nature,316,144(1985) [198503489]
- 5) Wagner,T.et al. : J.Cancer Res.Clin.Oncol.,100,95 (1981) [198101631]
- 6) Schuler,U.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol.,20,248 (1987) [198702539]
- 7) Schuler,U.et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol.,40,521 (1991) [200301577]
- 8) Fasola,G.et al. : Hematologica,76,120 (1991) [200301703]
- 9) Ren,S.et al. : Clin.Pharmacol.Ther.,64,289 (1998) [200301553]
- 10) Wagner,T.et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res.,34(1),Nr.3, 313(1984) [198402886]
- 11) Rutman,R.J. : Proc.3rd.Bielafelder Symposium,105 (1962) [196200093]
- 12) Thomas,K.et al. : Cancer Res.,53,5629(1993) [199302712]
- 13) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態，pp.9-22，メディカルレビュー社，大阪(1986)
- 14) Bagley,C.M.et al. : Cancer Res.,33,226(1973) [197300522]
- 15) Wagner,T.et al. : Contr.Oncol.,26,69(1987) [198702357]
- 16) Sugiura,K.et al. : Cancer Res.,21,1412(1961) [196100101]
- 17) 山口健二ほか：基礎と臨床，16(6),2997(1982) [198200661]
- 18) 桜井欽夫ほか：最新医学，16(6),1729(1961) [196100102]
- 19) Venditti,J.M.et al. : Cancer Res.,19,986(1959) [195900062]
- 20) 海老名敏明ほか：日本臨床，19(10),1990(1961) [196100005]
- 21) Liss,E.et al. : Antimicrob.Agents Chemother.,493(1965) [196500117]
- 22) Palme,G.et al. : Antimicrob.Agents Chemother.,497(1965) [196500116]

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX (06)6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

ドイツ バクスター社提携

製造販売元\*

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

®：バクスター社登録商標