

(添付文書案)

※※2005年〇月改訂(第2版)

※ 2005年7月作成

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^(註)

抗腫瘍性抗生物質製剤

塩酸エピルビシン注10mg「メルク」

塩酸エピルビシン注50mg「メルク」

Epirubicin

貯 法: 室温保存 (注射用塩酸エピルビシン)
使用期限: 3年

(容器に表示の使用期限内に使用すること)

注 意: 「取扱い上の注意」の項参照

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号

874235

承認番号	10mg	21700AMY00105
	50mg	21700AMY00106
薬価収載	2005年7月	
販売開始	2005年7月	
効能追加	2005年〇月	

※※

※※【警告】

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。

※※【効能・効果】

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌(膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍)
- ※※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)

※※【用法・用量】

急性白血病の場合

塩酸エピルビシンとして15mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回5~7日間連日静脈内に投与し3週間休薬する。これを1クールとし、必要に応じて2~3クール反復する。

悪性リンパ腫の場合

塩酸エピルビシンとして40~60mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3~4週休薬する。これを1クールとし、通常3~4クール反復する。

乳癌、卵巣癌、胃癌、尿路上皮癌(膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍)の場合

塩酸エピルビシンとして60mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3~4週休薬する。これを1クールとし、通常3~4クール反復する。

肝癌の場合

塩酸エピルビシンとして60mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、肝動脈内に挿入されたカテーテルより、1日1回肝動脈内に投与し3~4週休薬する。これを1クールとし、通常3~4クール反復する。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)心機能異常又はその既往歴のある患者〔心筋障害があらわれるおそれがある。〕
- (2)本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (3)他のアントラサイクリン系薬剤等毒性を有する薬剤による前治療が限界量(塩酸ドキソルビシンでは総投与量が体表面積当り500mg/m²、塩酸ダウノルビシンでは総投与量が体重当り25mg/kg等)に達している患者〔うっ血性心不全があらわれるおそれがある。〕

【組成・性状】

組成

販売名		塩酸エピルビシン注10mg「メルク」	塩酸エピルビシン注50mg「メルク」
有効成分	日局塩酸エピルビシン	10mg(力価)	50mg(力価)
添加物	乳糖	50mg	250mg

剤形の性状

性状	本剤は帯黄赤色~赤色の多孔性の固体又は粉末である。
pH	水で溶解した液のpHは4.5~6.0である。

膀胱癌（表在性膀胱癌に限る）の場合

塩酸エピルビシンとして60mg（力価）を30mLの日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2～4クール反復する。

注入に際しては、ネラトンカテーテルで導尿し十分に膀胱腔内を空にした後、同カテーテルより塩酸エピルビシン溶液を注入し、1～2時間膀胱腔内に把持する。

なお投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。

※※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の場合

・シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸エピルビシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルビシンとして100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。

・シクロホスファミド、フルオウラシルとの併用において、標準的な塩酸エピルビシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルビシンとして100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。

なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

【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〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (3) 骨髄抑制のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染を増悪させるおそれがある。〕
- (5) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- (6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕
- (7) 他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者〔心筋障害があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が900mg/m²（体表面積）を超えると、うっ血性心不全を起こすことが多くなるので注

意すること。

- (3) 本剤の総投与量が900mg/m²以下であっても、うっ血性心不全を起こすことがある。特に、他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者及び心臓部あるいは縦隔に放射線療法を受けた患者では心機能検査を行い、慎重に投与すること。

※※(4) 心筋障害等の心毒性については、本剤の投与終了後も発現することがあるので、長期にわたり観察すること。

※※(5) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがあるので、本剤の投与終了後も長期にわたり注意すること。

(6) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

(7) 小児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。

(8) 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。

3. 相互作用

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
潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	これらの薬剤が過去に投与されている場合、あるいは併用療法を行う場合は、心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射	心筋障害が増強するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	
抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。
シメチジン	シメチジンが本剤のAUCを増加させる。	シメチジンが本剤の代謝酵素であるP-450を阻害する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 副作用(頻度不明)

- 1) 心筋障害 心筋障害、更にうっ血性心不全等の症状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、休薬又は投与を中止すること。特に他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある症例に投与する場合には十分注意すること。
- 2) 骨髄抑制 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、出血傾向があらわれることがある。なお、高度な骨髄抑制により致命的な感染症(敗血症)や消化管出血があらわれることがあるので、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。
- 3) ショック ショック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。

※4) 間質性肺炎 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 5) 萎縮膀胱 膀胱腔内注入によって萎縮膀胱があらわれることがあるので、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。
- 6) 肝・胆道障害 肝動脈内投与において、肝内胆汁性嚢胞、胆管炎、胆管壊死、肝壊死等の肝・胆道障害があらわれることがあるので、造影剤等により薬剤の分布領域をよく確認し、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。
- 7) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍 肝動脈内投与において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍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適切な処置を行うこと。〔「7. 適用上の注意(4)」の項参照〕

(2) その他の副作用

頻度 種類	頻度不明
心 臓	心電図異常、不整脈、頻脈、胸痛
過 敏 症	蕁麻疹、発疹、紅斑、発赤
肝 臓	肝機能異常(AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等)
腎 臓	腎機能異常(BUN 上昇等)
消 化 器	消化管出血、悪心・嘔吐、食欲不振、口内炎、下痢、腹痛、食道炎、胃炎
皮 膚	肝動脈内投与時の発赤、紅斑、びらん、潰瘍等の皮膚障害、皮膚壊死、高度の脱毛、色素沈着

頻度 種類	頻度不明
精神神経系	けん怠感、しびれ、疼痛、頭痛、耳痛・耳鳴、不眠、意識障害、知覚異常(口腔内異和感)
泌 尿 器	膀胱刺激症状(頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等) ^{注1)} 、頻尿、血尿
注 射 部 位	静脈投与による血管痛、静脈炎、血栓
そ の 他	ほてり、発熱、悪寒、顔面浮腫、血圧低下

注1) 膀胱腔内注入療法による。

注2) 類似化合物(塩酸ドキシルピシン)の投与により肺転移を有する症例の治療中にあらわれたとの報告がある。

5. 高齢者への投与

高齢者では、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では心毒性、骨髄抑制があらわれやすく、また本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

(1) 妊婦

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。〔動物実験(ラット)で胎児毒性が報告されており、またアントラサイクリン系の他の抗悪性腫瘍剤では、動物実験で催奇形性が報告されている。〕

(2) 授乳婦

授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

- 1) 本剤は用法・用量にしたがって使用し、皮下、筋肉内投与はしないこと。
- 2) 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与はしないこと。

(2) 調整時

- 1) 本剤は溶解時の pH により安定性が低下することがあるので、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解して投与すること。
なお、本剤は溶解補助剤を添加していないので生理食塩液で溶解する場合は、よく振って溶解させること。
また、配合変化を起こす可能性があるため他の薬剤との混注を避けること。
- 2) 溶解後速やかに使用すること。

(3) 静脈内投与時

- 1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。また、同一部位への反復投与により、血管の硬化を起こすことがある。

2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に疼痛、灼熱感、炎症、腫脹、壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用する等、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

(4) 肝動脈内投与時

1) 肝動脈内投与において、本剤が標的とする部位以外へ流入することにより、胃潰瘍、十二指腸潰瘍があらわれることがあるので、造影剤等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような症状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) 肝動脈内投与により疼痛、発赤、紅斑、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚壊死に至ることがあるので、このような症状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。

8. その他の注意

- (1) ラットの新生児に皮下投与した実験で、発癌性がみられたとの報告がある。
- (2) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
- (3) 細菌等に対する突然変異誘起性が認められている。

【薬効薬理】

1. 腫瘍細胞の DNA と複合体を形成して DNA polymerase 反応及び RNA polymerase 反応を阻害し、DNA 及び RNA の生合成を抑制することで、抗腫瘍効果を発揮する。
2. 移植がんに応い抗がんスペクトルを有し、Leukemia L1210、Leukemia P388、B-16 melanoma、Colon 38、C3H 乳癌、Hepatoma AH-13、吉田肉腫等に抗腫瘍効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

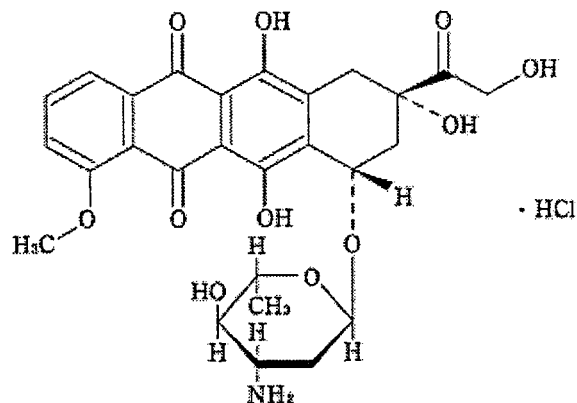
一般名：〔日局〕塩酸エピルピシン (Epirubicin Hydrochloride)

化学名：(2S,4S)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-arabino-hexopyranosyloxy)-2-hydroxyacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxynaphthacene-6,11-dione monohydrochloride

分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁ · HCl

分子量：579.98

構造式：



性状：微帯黄赤色～帯褐赤色の粉末で、吸湿性である。

水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

本剤には、21G 又はそれより細い針を使用して下さい。太い針を使用すると、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなります。また、同一ヶ所に複数回刺した場合にも、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなります。

【包装】

10mL(力価)×5 バイアル

50mL(力価)×1 バイアル

【主要文献】

1) 第十四改正日本薬局方第一追補解説書 C59(廣川書店)

【文献請求先】

メルク・ホエイ株式会社 開発部 安全管理課
〒541-0053 大阪市中央区本町2丁目6番8号

【学術情報に関するお問い合わせ先】

メルク・ホエイ株式会社 マーケティング部 医薬情報課
東京 0120-32-5218 大阪 0120-06-6720
(9:00～18:00/土日祝日を除く)

製造販売元 (輸入元)

MERCK メルク・ホエイ株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

別紙 2-3

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^{※1}

注射用エンドキサン[®]100 mg^①

注射用エンドキサン[®]500 mg^②

シオノギ製薬

Endoxan[®]

	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】**

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

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

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用エンドキサン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500 mg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】**

- 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，肺癌，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
- 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法）
- 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療
急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血，Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法・用量】**

- 自覚的並びに他覚的症狀の緩解
 - 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。

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/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
- (2) 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/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
- (3) 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/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
3. 造血幹細胞移植の前治療
- (1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回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、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告²⁾があるため、頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後24時間は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 ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ¹⁾ 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ベントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている ²⁾ 。

(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ため、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
パソプレシン	パソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がパソプレシンの排泄を増加させる。
チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 塩酸ドキソルビシン、塩酸エピルビシン等	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候群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³⁾）：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などの報告があるため、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³⁾。〕
- 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

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
性腺		無月経	無精子症、卵巣機能不全
その他		発熱、注射時熱感、局所痛、CK (CPK) 上昇	創傷の治療遅延、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、Al-P 上昇、LDH 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇、BUN上昇
消化器	悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便秘	胃痛
皮膚	脱毛	そう痒、色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常、不整脈
その他	発熱、感染、血清ナトリウム低下	咽頭炎、咽頭痛、疼痛、ウイルス性脳炎、血清カリウム上昇、血清クロール低下、血清総蛋白減少、血清マグネシウム低下

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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⁹⁾。]
- 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、硬結をみることがある。

9. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

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

表1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 ¹⁾ (mg/kg)	n	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (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

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

(mean±S.D.)

2. 分布

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

(2) (参考)

マウスに¹⁴C-標識シクロホスファミド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¹¹⁾。

3. 代謝

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

4. 排泄

(外国人によるデータ)

- 各種の悪性腫瘍患者26例に、¹⁴C-標識シクロホスファミド6.8~80 mg/kg*を静脈内投与した場合、尿中には投与量の約62%が2日以内に、約68%が4日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約1.8%が4日以内に排泄され、呼気中には投与量の約0.9~1.4%が4日以内に排泄された¹⁴⁾。(※：一部承認外の高用量を含む。)
- 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され¹³⁾、活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1%⁵⁾、未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10%であった¹⁵⁾。

5. その他

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

【臨床成績】

1. 自覚的並びに他覚的症狀の緩解

再評価結果における自覚的並びに他覚的症狀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	肝癌	5/21	23.8

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 (%)
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	—	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

2. 造血幹細胞移植の前治療

- (1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，再生不良性貧血の有効性評価対象66例の患者に対して，他の前治療の併用下で，本剤1日50～60 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 /mm³未満，平均7.5日）させ，その後白血球数1000 /mm³以上に比較的早く回復（移植後平均16.5日）させることから，造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍効果

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

2. 作用機序

シクロホスファミドは，生体内で活性化された後，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²¹⁾。
- (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²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：シクロホスファミド（JAN）【日局】

Cyclophosphamide

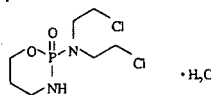
化学名：N,N-Bis(2-chloroethyl)tetrahydro-2

H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P · H₂O

分子量：279.10

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない。

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

融点：45～53℃

分配係数：4.27 [1-オクタノール/水]

【包装】

注射用エンドキサン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】

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