

シクロホスファミド

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢・効能・効果（対象疾患）、対象患者数		
a. 医薬品名（一般名・商標名）	cyclophosphamide	エンドキサン P 錠 50mg 注射用エンドキサン 100mg 注射用エンドキサン 500mg
b. 剤型	注射剤，経口剤	
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ	
d. 対象年齢	1 歳以上	
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か：はい・ <u>いいえ</u> 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： <u>はい</u> ・いいえ（はいの場合は以下に記載）	
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	厚生労働省大臣官房統計情報部編、平成 11 年全国患者調査によれば、20 歳未満の小児ネフローゼ症候群患者の総計は 7 千人と推定されている（年間症例数が 5 万例を超えることはない）。	
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況		
a. 国内での開発・販売企業	塩野義製薬株式会社 〔独：アスタ社（現在：バクスター社）より輸入〕	
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有 承認年月日：昭和 38 年 小児での承認 無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 適応拡大（造血幹細胞移植の前処置）申請中：注射	
c. 海外での開発・販売企業	米国：BM	
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 承認年月日：不明 小児での承認 有 開発中であれば開発国と開発状況を記載	
3. 日本の添付文書の記載内容		
a. 商標名	エンドキサン P 錠 注射用エンドキサン 100mg 注射用エンドキサン 500mg	
b. 効能・効果、対象疾患 注射剤・経口剤	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，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膀胱癌，肝癌，結腸癌，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	
c. 用法・用量 注射剤	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 100mg を連日静脈内に注射し，患者が耐えられる場合は 1 日量を 200mg に増量する。 総量 3000～8000mg を投与するが，効果が認められたときは，できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は，2～3 日おきに投与し，正常の 1/2 以下に減少したときは，一時休業し，回復を待って再び継続投与する。 間歇的には，通常成人 300～500mg を週 1～2 回静脈内に注射する。 必要に応じて筋肉内，胸腔内，腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。 また，病巣部を灌流する主幹動脈内に 1 日量 200～1000mg を急速に，あるいは，持続的に点滴注入するか，体外循環を利用して 1 回 1000～2000mg を局所灌流により投与してもよい。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 (2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。	
経口剤	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 100～200mg を経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。 他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。	

d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	禁忌 1. ベントスタチンを投与中の患者[[3. 相互作用]の項参照] 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 慎重投与 (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[5. 高齢者への投与]の項参照]
e. その他の問題点	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はかり、メスナを併用すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、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。 (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) 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。 (4) 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。 小児等への投与未熟児、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。[[2. 重要な基本的注意]の項参照]
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	小児領域に多いと思われる疾患の適応〔神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）〕は有しているが、小児の用法を特定していない。また、添付文書上では、小児への安全性は確立していないとの記載を有する。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況： 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 悪性腫瘍 Cytosan は感受性悪性腫瘍に対しては単独で効果があるが、他の抗悪性腫瘍剤と同時に又は連続してよく使用される。シクロホスファミド治療に感受性のある悪性腫瘍は以下のものがある： 1. 悪性リンパ腫（ANN Arbor staging system での StagesⅢとⅣ）、ホジキン病、リンパ球性リンパ腫（小結節又は広汎性）、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、慢性顆粒球性白血病（急性血液障害にて通常無効である）、小児においては急性骨髄性白血病と単球性白血病、急性リンパ球性（stem-cell）白血病（寛解期に投与されるシクロホスファミドは第1寛解期の延長に効果を有する） 4. 菌状息肉腫（悪性期） 5. 神経芽腫（播種性腫瘍） 6. 卵巣癌 7. 網膜芽腫 8. 乳癌 非悪性腫瘍 腎生検で診断された小児微小変化型ネフローゼ症候群 Cytosan は、腎生検で診断された小児微小変化型ネフローゼ症候群症例のうち、適切な副腎皮質ステロイド治療にて十分な治療効果が得られない、または副腎皮質ステロイドの副作用が忍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。なお、小児微小変化型ネフローゼ症候群の初回導入治療として使用すべきではない。また Cytosan は、成人のネフローゼ症候群や他の腎疾患への適応はない。
ドイツの状況	承認状況： 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 エンドキサンは、他の化学療法と併用または単独にて下記疾患に使用 －白血病： －急性または慢性のリンパ性及び骨髄性白血病

		一転移性及び原発性悪性固形腫瘍: 卵巣癌, 睾丸腫瘍, 乳癌, 小細胞肺癌, 神経芽腫 一ユーイング肉腫 一自己免疫疾患の増悪期 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(例 ネフローゼ症候群), 糸球体腎炎の特定のタイプ(例 ネフローゼ症候群), 重症筋無力症, 自己免疫性溶血性貧血, 寒冷凝集素疾患 一臓器移植時の免疫抑制療法
5. エビデンスのレベル (別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)		
Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)		別紙参照
Cochrane Review の採用文献		(別添可)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載		
Durkan AM et al.: Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Kidney International</i> 59:1919-1927, 2001		小児微小変化型ネフローゼ症候群の多くは頻回に再発するため、再発を防止する目的で今まで各種免疫抑制薬が使用されてきた。本論文では、小児微小変化型ネフローゼ症候群治療における各種免疫抑制薬の benefits と harms を明らかにする目的で、1966年～1999年の間に報告された randomized controlled trials (RCTs) を包括的に review して解析している。その結果によれば、シクロホスファミドは小児微小変化型ネフローゼ症候群の再発を有意に抑制することが明らかにされた。
Latta K et al.: A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. <i>Pediatric Nephrology</i> 16:271-282, 2001		本論文では、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の有用性と安全性について、過去に報告された 38 論文 (対象患者数は 1504 例) を包括的に review して解析している。その結果によれば、効果と安全性からみたシクロホスファミドの投与量と投与期間は、2～3 mg/kg 体重/日を 8～12 週間投与するのが適当と結論づけられた。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)		
対象とする年齢の小児の PK データ		
著者、雑誌名、ページ、発行年など		記載内容のサマリー
該当なし		
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、発行年など		記載内容のサマリー
5-1 参照		
その他の試験 (国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたのかも必ず記入)		
著者、雑誌名、ページ、発行年など		記載内容のサマリー
該当なし		
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性		小児微小変化型ネフローゼ症候群の多く(35～40%)は頻回に再発するため、ステロイドの長期大量使用による副作用が重大な問題となっている。そのため、小児微小変化型ネフローゼ症候群患者の再発を減らしてステロイドの副作用を未然に防ぎ、そして患者の QOL を高めるためには、シクロホスファミドは実地診療上必要不可欠な治療薬である。
開発が行われなかった理由		不明
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法		その根拠
適応外使用通知に則った申請		前述のように、シクロホスファミドは小児微小変化型ネフローゼ症候群の治療上必要不可欠な治療薬であり、その投与量、投与期間、副作用、安全性に関して、既に十分に世界的なコンセンサスが得られている。
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰 (どこ) が	誰 (どこ) に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
服部元史: 東京女子医科大学腎臓小児科	塩野義製薬株式会社	本研究 (小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究) の趣旨を説明したうえで、協力を要請している。
本田雅敏: 都立清瀬小児病院腎内科	同上	同上

注) エンドキサン P 錠の承認は、1992 年であるが、剤型変更で申請しておりますので、臨床試験は、実施しておりません。そのため、エンドキサンについての申請資料としては昭和 38 年申請時の資料がその全てであると考えられます。

参考:

	薬価 (平成 14 年 4 月)
エンドキサン P 錠	45.50 円
注射用エンドキサン 100mg	255.00 円
注射用エンドキサン 500mg	1023.00 円