

シクロホスファミド注射薬 要約表 (様式)

|                                                                     |                  |                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要<br><br>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。 | 販売名<br>(一般名)     | エンドキサン®<br>(シクロホスファミド)                                                                                                                                                 |
|                                                                     | 関係企業             | 開発企業：塩野義製薬株式会社<br>販売企業：塩野義製薬株式会社注射剤                                                                                                                                    |
|                                                                     | 剤形・規格            | 注射剤                                                                                                                                                                    |
|                                                                     | 効能・効果            | 全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎、血管炎症候群、全身性強皮症など小児リウマチ性疾患全般                                                                                                                         |
|                                                                     | 用法・用量            | シクロホスファミド(無水物換算)として500mg/m <sup>2</sup> を、初めの6か月は毎月1回、その後6か月は1回/2～3月静脈内にパルス療法として注射する。                                                                                  |
|                                                                     | 対象年齢             | 生後4歳頃から15歳までの小児期全般                                                                                                                                                     |
| 2. 欧米での承認状況                                                         | その他              | 年間症例数は、これまでの頻度報告に基づく、1万例程度。                                                                                                                                            |
|                                                                     | 別添1の<br>類型       | 4)小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの                                                                                                |
|                                                                     | 承認取得国<br>及び承認年月日 | 成人での承認：有 承認年月日：1958年12月デンマークが最初。1965年ドイツ、ベルギー、フィンランド他のEU諸国で承認。米国は未承認。<br>小児での承認：無。                                                                                     |
|                                                                     | 販売名              | ドイツ、オーストラリア、オランダ、フランスでは、Endoxanとして発売。<br>米国では Brand Name: Cytosan                                                                                                      |
|                                                                     | 関係企業名            | 旧西ドイツのアスタ・ウェルケ社(現ドイツ バクスター社) 研究所でCyclophosphamideとして開発。                                                                                                                |
|                                                                     | 剤形・規格            | 注射薬                                                                                                                                                                    |
|                                                                     | 効能・効果            | 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解：<br>多発性骨髄腫、悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、絨網肉腫)、乳癌、急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍。他の抗腫瘍剤と併用が必要。                                                            |
|                                                                     | 用法・用量            | ・自覚的並びに他覚的症状の緩解<br>通常、成人にはシクロホスファミドとして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。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。なお、年齢、症状により適宜増減する。 |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | 対象年齢                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 関節リウマチ<br>* EU 諸国における添付文書の記載は、有効性と安全性について書かれているが、日本の添付文書の効果効果のように、保険診療上でこれを逸脱すると使用できないというような性格のものではない。 |
|                    | その他                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 【警 告】<br>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。]                    |
| 3. 有用性を示すエビデンスについて | 別添2 (ア) ①の該当性について                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 該当する。                                                                                                  |
|                    | 別添2 (ア) ②の該当性について                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 該当する。                                                                                                  |
|                    | 現時点まで得られているエビデンスについて<br><ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤は前述したように、成人での承認は1958年12月デンマークが最初。1965年ドイツ、ベルギー、フィンランド他のEU諸国で承認。しかし、小児での承認はない。</li> <li>・ Cochrane Review の評価では、「The current use of cyclophosphamide combined with steroids remains the best option to preserve renal function in proliferative LX.」とされており、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本剤の記載は十分に存在している。</li> <li>・ 対象とする年齢の小児のPKデータはないが、2重盲検等の対照薬を用いた比較試験やその他の主たる試験、副反応および症例報告も報告検討されており、エビデンスとしては確立されている。</li> </ul> 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。<br>・ 別表にではなく、別添資料として追加した。 |                                                                                                        |
|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        |
| 4. (1) 適応疾病の重篤度等   | 別添2 (イ) ①の該当性について                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 該当する。                                                                                                  |
|                    | 別添2 (イ) ②の該当性について                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 該当する。                                                                                                  |
|                    | 別添2 (イ) ③の該当性について                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 該当しない。                                                                                                 |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      |        |                      |       |                      |       |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|----------------------|-------|----------------------|-------|
|                            | <p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SLE は、寛解と増悪を繰り返し、長期経過の中で徐々に標的臓器の組織破壊と修復過程における線維化が蓄積していく。本症でみられる病理学的所見を時系列に整理すると、①病初期にみられる炎症性細胞の浸潤に伴う組織の浮腫、破壊の進行、②非代謝性物質の沈着による組織破壊、③組織破壊の終局像である硬化性病変と修復過程における線維化の蓄積である。③の段階では組織変化は既に不可逆的となる。治療可能である組織病変は炎症性変化をおこしている時期であり、破壊され線維化した部位には薬剤による治療効果は期待できない。したがって SLE の治療においては長期的視点をもって炎症抑制と異常免疫反応抑制を旨とした早期徹底治療が重要である。少なくとも再燃を起こす治療法は不適切な治療法である。また、小児期発症 SLE は、初発時～3年の経過でループス腎炎が90%の症例でみられ、組織所見も発症時からすでに WHO 分類 III～V 型の重症例が多く、また約半数に他のリウマチ性疾患(シェーグレン症候群、抗リン脂質抗体症候群など)のオーバーラップを認めるなど重症例が多い。</li> </ul> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。<br/>・別表にではなく、別添資料として追加した。</p>                                                                                                                                                |                      |        |                      |       |                      |       |
| 4. (2)<br>小児科領域における医療上の有用性 | <table border="1"> <tr> <td>別添2 (ウ)<br/>①の該当性について</td><td>該当しない。</td></tr> <tr> <td>別添2 (ウ)<br/>②の該当性について</td><td>該当する。</td></tr> <tr> <td>別添2 (ウ)<br/>③の該当性について</td><td>該当する。</td></tr> </table> <p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>小児リウマチ性疾患において、シクロホスファミド・パルス療法は、その効果、副作用を十分に検討した上で、またこれまで標準的に使用されてきたステロイド薬との比較の上で、安全かつ効果的な治療法である。シクロホスファミドが影響を与える生殖腺への総量は 20～30g 以上といわれているが、通常行われるシクロホスファミド・パルス療法 1 年コースでの蓄積量は約 4g に過ぎず、その他にも重篤な中・長期的副作用も認められていない。特に、全身性エリテマトーデスでは、WHO の勧告もあり米国で本治療法が標準となっている。</li> <li>重症例は寛解導入療法として、シクロホスファミド・パルス療法（1年コース）を開始するか、抗凝固療法とともにメチルプレドニゾロン・パルス療法を2クール行い、まず炎症抑制を行った後にシクロホスファミド・パルス療法（1年コース）を開始することも多く、専門医との連絡を密に行い適用時期の判断を誤りなく行うことが重要である。</li> </ul> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。<br/>・別表にではなく、別添資料として追加した。</p> | 別添2 (ウ)<br>①の該当性について | 該当しない。 | 別添2 (ウ)<br>②の該当性について | 該当する。 | 別添2 (ウ)<br>③の該当性について | 該当する。 |
| 別添2 (ウ)<br>①の該当性について       | 該当しない。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |        |                      |       |                      |       |
| 別添2 (ウ)<br>②の該当性について       | 該当する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                      |        |                      |       |                      |       |
| 別添2 (ウ)<br>③の該当性について       | 該当する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                      |        |                      |       |                      |       |
| 5. 優先度                     | 小児リウマチ学会調査対象医薬品 5 品目中第 2 位                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |        |                      |       |                      |       |

|             |                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6. 参考<br>情報 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・すでに、本薬は、成人例が主たる対象ではあるが、Cochran Review 評価、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本剤の記載状況、2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験論文、その他の主たる試験、副反応および症例報告の論文も全て手元に揃っている。</li> <li>・この欄内には十分な記載ができないので、手元にある論文一式を本報告書に別添する。</li> </ul> |
|             | <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・別表にではなく、別添資料として追加した（別添は割愛）</li> </ul>                                                                                                                              |