

** 2002年 8月改訂(第6版, 事務連絡に基づく使用上の注意の項等の改訂)
* 2001年 10月改訂

日本標準商品分類番号
874211

貯法: 冷所保存(高温保存では含量が低下することがある。)
使用期限: 外箱等に表示(使用期間 3年)

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, 要指示医薬品^{注1)}

注射用 **エンドキサン**[®] 100mg ①
注射用 **エンドキサン**[®] 500mg ②

Endoxan[®]

シオノギ製薬

承認番号	21300AM00054	14000AZ00518
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

【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⁾。]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. ペントスタチンを投与中の患者¹⁾[「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

【組成・性状】**

1. 組成

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

2. 性状

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
性状・剤形	白色の粉末である。水にやや溶けやすい。(注射剤)	白色の粉末である。水にやや溶けやすい。(注射剤)
pH	4.0 ~ 6.0 20mg(無水物換算) / mL 水溶液	4.0 ~ 6.0 20mg(無水物換算) / mL 水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 1 20mg(無水物換算) / mL 水溶液	約 1 20mg(無水物換算) / mL 水溶液

【効能・効果】

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, 膵癌, 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

【用法・用量】

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, 一時休薬し, 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。

注射液の調製法

シクロホスファミド(無水物換算) 100mg(1瓶)に注射用水 5mL を加えて溶解する。

500mg(1瓶)では注射用水 25mL を加えて溶解する。

参考:

本剤は塩化ナトリウムを含有している(100mg 1瓶中 45mg, 500mg 1瓶中 225mg)ので, 溶解に際しては注射用水を用いること。

【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[「5. 高齢者への投与」の項参照]

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なり, 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) 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。

注1) 注意 - 医師等の処方せん・指示により使用すること

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
ペントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で、本剤投与中にペ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）においてペントスタチン（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）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときと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、ペ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 ¹⁾ 。

(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
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。

4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 5021 例中、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。

(1) 重大な副作用

- 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）：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。
- 4) イレウス、胃腸出血（0.1～5%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（0.1～5%未満）：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（0.1～5%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

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害、黄疸、コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	蛋白尿、浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、味覚異常、口渇、潰瘍性口内炎、胸やけ、おくび、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛、眩暈、不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症、卵巣機能不全、無月経等	
その他		発熱、注射時熱感、局所痛、創傷の治癒遅延、高血糖、クレアチンフォスフォキナーゼ値上昇	

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

- (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²⁾。]
- (2) 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。[「2. 重要な基本的注意」の項参照]

8. 適用上の注意

- (1) 調製方法：本剤は溶解後はできるだけ速やかに少なくとも 3 時間以内に使用すること。
- (2) 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。
 - 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合に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。
 - 2) 神経走行部位を避けること。
 - 3) 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。
 - 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

9. その他の注意

- (1) 適応外疾患（骨髄移植時の前処置，ウエゲナー肉芽腫症等）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。
- (2) 長期投与した患者に急性白血病，骨髄異形成症候群（MDS），膀胱腫瘍，悪性リンパ腫，腎盂・尿管腫瘍等が発生したとの報告がある。また，ラットに腹腔内，静脈内投与した試験及びマウスに腹腔内，皮下投与した試験で各種の臓器に腫瘍が発生したとの報告がある。
- (3) 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³⁾。

【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⁴⁾。（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 ^{注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.)

2. 分布

分布容積：0.763 ± 0.161 L/kg (mean ± S.D.)⁵⁾（外国人によるデータ）

3. 代謝

（外国人によるデータ）

- (1) シクロホスファミドは主としてヒト肝ミクロソーム中チトローム P-450 2B6 により代謝を受ける⁶⁾。
- (2) 代謝物⁷⁾：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）

- (1) 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 ~ 80mg/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⁸⁾。（：一部承認外の高用量を含む。）
- (2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され⁷⁾，活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%⁴⁾，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⁹⁾。

5. その他

血清蛋白結合率：シクロホスファミド 12 ~ 24%⁷⁾（外国人によるデータ）

【臨床成績】

再評価結果におけ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 2 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
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

【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^{10),11),12),13)}。

(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¹⁴⁾。

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，作用を發揮するといわれている。

- (1) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 75mg/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¹⁵⁾。
- (2) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 30, 60, 120mg/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，120mg/kg 投与群においては S 期（DNA 合成期）にも作用した¹⁶⁾。

【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]

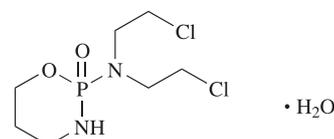
Cyclophosphamide

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

分子式：C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P・H₂O

分子量：279.10

化学構造式：



注射用エンドキサン(4)

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】

100mg 注射用：10 瓶

500mg 注射用：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) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床, 16(2), 517(1982) [198200663]
- 3) Trasler, J. M. et al. : Nature, 316, 144(1985) [198503489]
- 4) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clinic. Oncol., 100, 95 (1981) [198101631]
- 5) Wagner, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 34(1), Nr. 3, 313(1984) [198402886]
- 6) Thomas, K. et al. : Cancer Res., 53, 5629(1993) [199302712]
- 7) 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)
- 8) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 33, 226(1973) [197300522]
- 9) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 26, 69(1987) [198702357]
- 10) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 21, 1412(1961) [196100101]
- 11) 山口健二ほか：基礎と臨床, 16(6), 2997(1982) [198200661]
- 12) 桜井欽夫ほか：最新医学, 16(6), 1729(1961) [196100102]
- 13) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 19, 986(1959) [195900062]
- 14) 海老名敏明ほか：日本臨牀, 19(10), 1990(1961) [196100005]
- 15) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 493(1965) [196500117]
- 16) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 497(1965) [196500116]

塩野義製薬株式会社 製品情報部 エンドキサン係
〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 (06)6202-2161
F A X (06)6202-1541

ドイツ バクスター社提携**

輸入発売元

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