

○エンドキサン錠 [内], ○注射用エンドキサン [注]

【重要度】★★ 【一般製剤名】シクロホスファミド (U) Cyclophosphamide 【分類】抗悪性腫瘍剤 [アルキル化剤]

【単位】○50mg/錠, ○100mg・▼500mg/V

【常用量】内服: 100~200mg/日

■多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫等の症状寛解: 100~200mg/日

■治療抵抗性リウマチ性疾患: 50~100mg/日

■ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群: 50~100mg/日を 8~12 週間

■注射: 添付文書参照

■点滴静注によるネフローゼ症候群治療: 500mg または 500mg/m² を月 1~2 回, 1 時間以上かけて点滴 (ネフローゼ症候群診療指針: 日腎会誌 53: 78-122, 2011)

【用法】■経口投与■注射: 静注, 点滴静注 [必要に応じて筋注, 胸腔内, 腹腔内]

【透析患者への投与方法】尿中未変化体排泄率のデータが報告により差があるため至適投与量不明 (5)

【その他の報告】50%に減量 (1,12) 75%に減量し HD 後投与 (3, Janus N, et al: Ann Oncol 21: 1395-403, 2010) 通常用量を 18~24hr おきに投与 (10) 透析性があるので高用量でも適用可能 (Perry JJ, et al: Bone Marrow Transplant 23: 839-42, 1999)

透析性があるので, 標準の 50%以上の用量で適用可能であろう (Luck C, et al: Case Rep Nephrol Dial 2023 PMID: 37484798)

【保存期 CKD 患者への投与方法】腎障害が増悪するおそれがあるため慎重投与 (1) Ccr 10mL/min 以上: 減量の必要なし, Ccr10mL/min 未満: 75%に減量 (3)

【その他の報告】腎排泄性のため減量の必要がある (ネフローゼ症候群診療指針: 日腎会誌 53: 78-122, 2011)

Ccr>10mL/min: 常用量, Ccr<10mL/min: 投与間隔を 1.5~2 倍に延長 (10) GFR>10mL/min: 常用量, GFR<10mL/min: 常用量の 75%に減量 (12)

常用量を 18~24hr おきに投与 (10) 腎障害時も PK はほとんど変化しない (Moore MJ: Clin Pharmacokinetics 20: 194-208, 1991)

腎機能低下により全身 CL は有意に低下する (Haubitz M, et al: Kidney Int 61: 1495-501, 2002)

Ccr 38mL/min の患者における AUC は, 腎機能正常者に比べ未変化体で 1.67 倍, 4-水酸化体で 1.11 倍であり, この程度の腎機能低下時には減量の必要はない (Ekhardt C, et al: Cancer Chemother Pharmacol 63: 375-9, 2009)

【特徴】アルキル化剤のナイトロジェンマスタード系に属する薬剤で DNA をアルキル化することによって細胞障害性を発現する。主にリンパ系の細胞に働き、免疫抑制剤として使われると同時にリンパ系腫瘍に効果を示す。抗癌スペクトラムはかなり広いが抗癌作用は比較的弱い。したがって寛解導入には単独で用いることは少なく他薬と併用して用いられる。悪性腫瘍, 造血幹細胞移植の前治療, 治療抵抗性リウマチ性疾患, ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群などに適用される。

【主な副作用・毒性】胃腸障害, 骨髄障害, 血清尿酸値上昇, 出血性膀胱炎 (出血性膀胱炎を防ぐためには十分な輸液、メスナの投与), 膀胱腫瘍, 不妊, 脱毛, SIADH, 横紋筋融解症など

【安全性に関する情報】赤血球膜コリンエステラーゼを主に非競合的・可逆的に阻害 (al-Jafari AA, et al: Toxicology 1995 PMID: 7863507) コリンエステラーゼ活性の阻害によりサクシニルコリンの作用を延長 (Bellardo A, et al: Boll Soc Ital Biol Sper 1980 PMID: 7448029)

【モニターすべき項目】血清 AST・ALT、血清ビリルビン値、血清 LDH、BUN、血清クレアチニン、血尿、CBC、血清尿酸値、尿量、尿比重

【吸収】75%以上 (11) 74% (13)

【F】73~97%で用量依存的に変化する (10) 75%以上 (U) 100% (14) 74% (13) 資料なし (1)

【tmax】内服: 1.5hr (1) 注射: 静注後, 代謝物として 2~3hr (U) 【Cmax】乳癌患者に 600mg/m² を bolus で静注後 121 μM (13)

【代謝】主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され活性化される (1) 活性化された代謝物質 [主に 4-水酸化体] が抗腫瘍効果を発揮 (1) CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6 も本剤の代謝に関与 (1) 肝で活性化され分解する (U) CYP3A4 によって代謝 [4-水酸化] される (9) 甲状腺機能低下により代謝が遅延する症例 (Jang SY, et al: Ann Pharmacother 47: e35, 2013)

【排泄】尿中未変化体排泄率 5~25% (U) 10% [iv, 24hr まで] (1) 1%以下 (13) 10~15% (12) 50% (14) 活性代謝物として排泄されるアクロレインやホスホラミドマスタードなどは膀胱粘膜を刺激し出血性膀胱炎の原因になる (1) 4-水酸化体の尿中排泄率 1% [12hr まで] (1) 尿中回収率 62% [48hr まで] で大部分が不活性代謝物 (1)

活性代謝物の尿中排泄率 2% (Wagner T, et al: J Cancer Res Clin Oncol 1980 PMID: 7358774)

【CL】73mL/min (10) 1.3mL/min/kg, 肝硬変で低下 (13) 79mL/min [非腎 CL64.1mL/min] であるが, ESRD では 47mL/min と非腎 CL として 30%低下 (Haubitz M, et al: Kidney Int 61: 1495-501, 2002) Ccr 25~50mL/min: 79mL/min, Ccr 10~24mL/min: 57mL/min, Ccr 10mL/min 未満: 47mL/min [iv] (Haubitz M, et al: Kidney Int 61: 1495-501, 2002) ABC2 の遺伝的多型が CL 低下に関連 (Kim IW, et al: Eur J Clin Pharmacol 69: 1543-51, 2013) 全身 CL=0.14L/hr/kg, 腎 CL=0.0188L/hr/kg (Al-Rawithi S, et al: Bone Marrow Transplant 22: 485-90, 1998) [非腎 CL/総 CL] 50% (10)

【t1/2】4hr (1) 5~7hr (10) 未変化体 3~12hr (U) 4~10hr (11) 4~7.5hr (12) 7hr (14) 7.5hr, 肝硬変で延長 (13) 【透析患者の t1/2】4~12hr (2,10) 10hr (12) 14hr (8)

【蛋白結合率】12~24% (1) 11.5~16.5% (6) 14% (8) 13% (10,13) 14~20% (12) 活性代謝物の一部は 60%以上 (U)

【Vd】0.763±0.161L/kg (1) 0.6~0.7L/kg (6) 0.64L/kg (8) 0.7L/kg (10,14) 0.78L/kg (13) 0.5~1L/kg (12) 0.67L/kg [iv] (Al-Rawithi S, et al: Bone Marrow Transplant 22: 485-90, 1998)

【MW】279.10

【透析性】資料なし (1) 透析で除去される (U) 20~50% (6) 除去率 37% (Lam YW, et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57,1997) 除去されるので HD 後に投与 (Janus N, et al: Ann Oncol 21: 1395-403, 2010)

除去率 37% で非 HD 時に比べ半減期が 50% 短縮 (Wang LH, et al: Clin Pharmacol Ther 1981 PMID: 7471607)

【透析 CL】103.7mL/min (8) QB の約 50% の透析 CL (Luck C, et al: Case Rep Nephrol Dial 2023 PMID: 37484798) 【透析時 t_{1/2}】3.3hr (8)

【TDM のポイント】一般的に TDM は実施されていない。代謝物に活性があり心毒性や血管閉塞性合併症との関連が検討されている (de Jonge ME, et al: Clin Pharmacokinet 44: 1135-1164, 2005) 【O/W 係数】4.27 [1-オクタノール水系] (1)

【相互作用】ペントスタチン：心毒性の増強。他の抗悪性腫瘍薬・アロプリノール・放射線照射：骨髄抑制の増強 (1) フェノバルビタール：活性体への代謝阻害による作用増強 (1) ステロイド剤：作用減弱 (1) インスリン：インスリン抗体の生成阻害により血糖降下作用を増強 (1) アロプリノール：骨髄抑制の頻度が高くなり、シクロホスファミドの t_{1/2} が有意に延長し、シクロホスファミドの血中代謝物濃度が上昇 (1)

【主な臨床報告】SLE には 600mg/日未満で死亡リスク低下に関連していた (Hussenbocus YAAM, et al: Clin Rheumatol 2022 PMID: 35230560)

【備考】注射剤使用時、尿中薬物濃度が高いと出血性膀胱炎の原因となるので、十分な飲水もしくは補液を行い尿量を確保する。t_{1/2} が 6 時間のため水負荷は 6 時間以上かけるのが望ましい。投与総量 3~5g 以上で骨髄障害が現れることがある。

【更新日】20240812

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。