－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

添 付 文 書 改 訂 の お 知 ら せ

2021－8

2021 年 8 月

製造販売元　塩野義製薬株式会社

アルキル化剤

日本薬局方　シクロホスファミド錠

劇薬、処方箋医薬品[注)]

エンドキサン®錠50mg

（第 1 版に対応）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

(01)14987087033417

アルキル化剤

注射用シクロホスファミド水和物

劇薬、処方箋医薬品[注)]

注射用エンドキサン®100mg

注射用エンドキサン®500mg

（第 1 版に対応）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

(01)14987087000754

※バーコードは、「添文ナビ」に対応している「GS1 バーコード」です。

アルキル化剤

劇薬，処方箋医薬品[注 1)]

経口用エンドキサン®原末100mg

シクロホスファミド水和物散

（第 3 版に対応）

注 1）注意－医師等の処方箋により使用すること

(01)14987087039204

このたび、標記製品の「効能・効果」、「使用上の注意」等を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。

なお、薬機法[注 2)]の改正に伴い、令和 3 年 8 月 1 日より医療用医薬品の添付文書の電子化が施行されました。これまで医薬品等の製品に同梱されていた紙の添付文書は順次廃止される予定ですので、電子化された添付文書をご確認くださいますようお願いいたします。電子化された添付文書は、弊社ホームページ（https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html）もしくは PMDA [注 3)]のホームページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて入手できますが、紙の添付文書が必要な場合は弊社担当者までご連絡ください。

注 2）医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

注 3）独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

改訂内容（　　部分を改訂しました。）

1. 医薬品製造販売承認事項一部変更承認（令和 3 年 8 月 25 日付）に基づく改訂

エンドキサン錠、注射用エンドキサン共通

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
4. 効能・効果 ○　全身性 AL アミロイドーシス	【効能・効果】 （省略）

エンドキサン錠

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
6. 用法・用量 〈全身性 AL アミロイドーシス〉 他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300mg/m^2（体表面積）を経口投与する。投与量の上限は、1 回量として 500mg とする。	【用法・用量】 （省略）

注射用エンドキサン

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
6. 用法・用量 〈全身性 AL アミロイドーシス〉 他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300mg/m^2（体表面積）を静脈内注射する。投与量の上限は、1 回量として 500mg とする。	【用法・用量】 （省略）

（　　印：改訂箇所、2021 年 8 月改訂）

2. 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に伴う自主改訂

エンドキサン錠

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
1. 警告 **〈全身性 AL アミロイドーシス〉** **1.3 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性 AL アミロイドーシス治療の経験を持つ医師のもとで使用すること。**	**【警告】** （省略）
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈全身性 AL アミロイドーシス〉 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 未治療の全身性 AL アミロイドーシスを有する 18 歳以上の患者 388 例（日本人 28 例を含む）を対象にシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（CyBorD 療法）とダラツムマブを上乗せした DCyBorD 療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。いずれの療法も 28 日間を 1 サイクルとし、CyBorD 群ではシクロホスファミド 300mg/m^2（無水物換算、経口又は静脈内）注、ボルテゾミブ 1.3mg/m^2（皮下）及びデキサメタゾン 40mg（経口）を 1 週間間隔で投与し、最大 6 サイクルまで施行した。DCyBorD 群では CyBorD に上乗せしダラツムマブ 1800mg（皮下）をサイクル 1～2 は 1 週間隔、サイクル 3～6 は 2 週間隔、サイクル 7 以降は 4 週間隔で投与し、最大 24 サイクルまで施行した。各薬剤は症状に応じ適宜減量した。 有効性主要評価項目である血液学的完全奏功（CR）率は DCyBorD 群（195 例）53.3%（95%信頼区間：46.1-60.5）、CyBorD 群（193 例）18.1%（95%信頼区間：13.0-24.3）であり、両群間のオッズ比は 5.13（95%信頼区間：3.22-8.16）、p＜0.0001 であり DCyBorD 群が統計的に有意に高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準 0.04999）。日本人サブグループ解析においても全体と同様の傾向であった。 安全性評価対象例（DCyBorD 群 193 例）の副作用発現率は 90.2%であった。主な副作用は末梢性感覚ニューロパチー27.5%、便秘 20.7%、疲労 20.2%、下痢 19.7%、不眠症 18.1%、貧血 16.6%、リンパ球減少症 16.1%、血小板減少症 15.5%、悪心 15.0%及び末梢性浮腫 14.5%であった。DCyBorD 群の 72.5%がベースライン時に全身性 AL アミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全 8.3%、動悸 5.7%、心房細動 5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全 6.2%、心停止 3.6%、心房細動 2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性 AL アミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験では Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stage Ⅲb（NT-proBNP＞8500pg/mL）、NYHA 分類クラスⅢB 又はⅣの患者は除外された。 注）シクロホスファミドの最大絶対週間投与量は被験者の体表面積にかかわらず 500mg（無水物換算）とした。また、経口投与（錠剤）時には 1 回用量を 50mg 単位で切り捨てた。静脈内投与時にはマンニトールを併用した。	（記載なし）

注射用エンドキサン

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
1. 警告 **〈全身性 AL アミロイドーシス〉** **1.6** （省略、エンドキサン錠と同一）	**【警告】** （省略）
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈全身性 AL アミロイドーシス〉 17.1.3 （省略、エンドキサン錠と同一）	【臨床成績】 （省略）

（＿＿印：改訂箇所、2021 年 8 月改訂）

3. その他の自主改訂

エンドキサン錠、注射用エンドキサン共通

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
9.6 授乳婦 9.6.1 授乳を避けさせること。乳汁中に分泌されることが報告されている。 9.6.2 授乳中の女性にシクロホスファミドを静脈内投与したときに、新生児、乳児に好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少があらわれたとの報告がある。	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) （省略） (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。］

経口用エンドキサン原末

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) （省略） (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。］ (3) 授乳中の女性にシクロホスファミドを静脈内投与したときに，新生児，乳児に好中球減少症，血小板減少症，ヘモグロビン減少があらわれたとの報告がある。	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) （省略） (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。］

（＿＿印：改訂箇所、2021 年 8 月改訂）

改訂理由の解説

1. 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく「効能・効果」及び「用法・用量」の項の改訂（エンドキサン錠、注射用エンドキサン）

令和3年8月25日に、エンドキサン錠、注射用エンドキサンを対象として「全身性ALアミロイドーシス」に関する「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認されました。

本一部変更承認は、国際共同第Ⅲ相試験においてシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用（CyBorD）療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）を上乗せしたDCyBorD療法の有効性及び安全性が確認されたことによるもので、本剤を全身性ALアミロイドーシスに使用する際には、他の薬剤との併用が必要となります。

2. 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に伴う自主改訂（エンドキサン錠、注射用エンドキサン）

(1) 「警告」の項

全身性ALアミロイドーシスに本剤を投与する場合、他剤との併用療法となるため、副作用の頻度、重症度が高くなるおそれがあります。このため、重篤な副作用の発現等の緊急時に適切な処置の実施が可能な施設において、本剤についての十分な知識と全身性ALアミロイドーシス治療の経験を持つ医師のもとで使用する必要があることから、注意喚起を図りました。

(2) 「臨床成績」の項

国際共同第Ⅲ相試験におけるDCyBorD療法の有効性及び安全性に関するデータ[1)]を追記しました。

＜文献＞ 〔文献請求番号〕

1）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（試験番号AMY3001試験）
（2021/8/25承認、ダラツムマブ皮下注製剤 申請資料概要2.7.6.1） 〔202100080〕

3. その他の自主改訂（エンドキサン錠、注射用エンドキサン、経口用エンドキサン原末）授乳に関する注意として、ヒトでの哺乳中の児への影響に関する記載を追記

エンドキサン錠、注射用エンドキサンでは、医薬品製造販売承認事項一部変更承認と同時に、添付文書の新記載要領[注 4)]に基づく改訂を実施しました。本剤は乳汁中に分泌されることから、従来より授乳を避けさせるよう注意喚起を図っておりますが、新記載要領に基づき臨床使用経験に基づく哺乳中の児への影響に関する情報[2)、3)]を追加し、更なる注意喚起を図りました。

経口用エンドキサン原末については、添付文書の新記載要領に基づく改訂は現時点で実施しておりませんが、新様式への移行までの期間における同一成分添付文書間の整合性を図るため、同様の内容を追加する改訂を行いました。

注4） 「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和3年6月11日付け薬生発0611第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）

＜文献＞ 〔文献請求番号〕
2) Durodola, J. I. : J. Natl. Med. Assoc. 1979; 71: 165-166 〔202100094〕
3) Amato, D. et al. : Med. J. Aust. 1977; 1: 383-384 〔202100095〕

医薬品の外箱や本文書に記載された GS1 バーコードを電子添文読み取りアプリ「添文ナビ」で読み取ることにより PMDA のホームページの電子化された添付文書を閲覧することが可能です。「添文ナビ」のインストール方法及び GS1 バーコードの読み取り方法については、日薬連のホームページ（http://www.fpmaj.gr.jp/Library/eMC/index.htm）をご参照ください。
また、今回の使用上の注意改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「医薬品安全対策情報（DRUG SAFETY UPDATE） No.303（2021 年 10 月）」にも掲載される予定です。

製造販売元
シオノギ製薬
大阪市中央区道修町 3-1-8
医薬情報センター 0120-956-734

EX-G-3（A1）