

審査報告書

平成 25 年 9 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ファルモルピシン注射用 10mg、同注射用 50mg
[一 般 名]	エピルピシン塩酸塩
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にエピルピシン塩酸塩 10mg (力価) 又は 50mg (力価) を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成25年9月26日

[販 売 名] ファルモルピシン注射用 10mg、同注射用 50mg

[一 般 名] エピルピシン塩酸塩

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 11 月 29 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果]
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）
 2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）
- (変更なし)

[用法・用量]

急性白血病の場合
エピルピシン塩酸塩として15mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回5～7日間連日静脈内に投与し3週間休薬する。これを1クールとし、必要に応じて2～3クール反復する。

悪性リンパ腫の場合
エピルピシン塩酸塩として40～60mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

乳癌、卵巣癌、胃癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）の場合
エピルピシン塩酸塩として60mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

肝癌の場合
エピルピシン塩酸塩として60mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、肝動脈内に挿入されたカテーテルより、1日1回肝動脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールと

し、通常3～4クール反復する。

膀胱癌（表在性膀胱癌に限る）の場合

エピルビシン塩酸塩として60mg（力価）を30mLの日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2～4クール反復する。

注入に際しては、ネラトンカテーテルで導尿し十分に膀胱腔内を空にした後、同カテーテルよりエピルビシン塩酸塩溶液を注入し、1～2時間膀胱腔内に把持する。

なお投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。
 - シクロホスファミド水和物、フルオロウラシルとの併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。
- なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）の場合

エピルビシン塩酸塩として10mg（力価）に対し、ヨード化ケシ
油脂肪酸エチルエステルを0.5～2mLの割合で加え、肝動脈内に
挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。本剤の投与量
は、1日60mg（力価）/m²（体表面積）とするが、患者の状態に
より適宜増減し、腫瘍血管に乳濁液が充満した時点で終了する
こと。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 25 年 8 月 12 日

I. 申請品目

[販売名]	ファルモルビシン注射用 10mg、同注射用 50mg
[一般名]	エピルビシン塩酸塩
[申請者名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にエピルビシン塩酸塩 10mg (力価) 又は 50mg (力価) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌 (膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍) 2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法) (変更なし)
[申請時用法・用量]	急性白血病の場合 エピルビシン塩酸塩として15mg (力価) /m ² (体表面積) を約20mL の日局注射用水に溶解し、1日1回5~7日間連日静脈内に投与し3週間休薬する。これを1クールとし、必要に応じて2~3クール反復する。 悪性リンパ腫の場合 エピルビシン塩酸塩として40~60mg (力価) /m ² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3~4週休薬する。これを1クールとし、通常3~4クール反復する。 乳癌、卵巣癌、胃癌、尿路上皮癌 (膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍) の場合 エピルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m ² (体表面積) を約20mL の日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3~4週休薬する。これを1クールとし、通常3~4クール反復する。 肝癌の場合 エピルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m ² (体表面積) を約20mL の日局注射用水に溶解し、肝動脈内に挿入されたカテーテルより、1日1回肝動脈内に投与し3~4週休薬する。これを1クールとし、通常3~4クール反復する。 膀胱癌 (表在性膀胱癌に限る) の場合 エピルビシン塩酸塩として60mg (力価) を30mLの日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2~4クール反復する。 注入に際しては、ネラトンカテーテルで導尿し十分に膀胱腔内を空にした後、同カテーテルよりエピルビシン塩酸塩溶液を注入し、1~2時間膀胱腔内に把持する。 なお投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。
- シクロホスファミド水和物、フルオロウラシルとの併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

肝動脈化学塞栓療法（TACE）の場合

エピルビシン塩酸塩10mgに対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを0.5～2mLの割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。エピルビシンの投与量は、腫瘍の大きさ、患者の状態、症状などにより適宜調節する。なお、1日の最大投与量は70mgとする。
再投与する場合は4週間以上の観察期間をおく。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要等

エピルビシン塩酸塩（以下、「本薬」）は、Farmitalia Carlo Erba 社（現 Pfizer 社）により開発されたアントラサイクリン系の抗腫瘍性抗生物質である。本薬は、腫瘍細胞の DNA と複合体を形成して、DNA 及び RNA の生合成を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、1989年3月に肝癌を含む各種悪性腫瘍の自覚的並びに他覚的症状の緩解に関する効能・効果にて承認され、2005年9月に他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に関する効能・効果が追加承認されている。

海外では、2013年6月末時点において、本薬は欧米等104の国又は地域で承認されているものの、肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法（Transarterial chemoembolisation、以下、「TACE」）に関する用法・用量はいずれの国又は地域においても承認されていない。

(2) 開発の経緯等

本邦では、本薬は、肝癌に対して、60mg/m²の肝動脈内投与の用法・用量が承認されている。本薬をヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（以下、「Lp」）に乳濁して肝動脈内に投与し、塞栓物質により塞栓する TACE については、本邦では 1977 年から実施され（Radiology 1983; 148: 397-401）、現時点では、国内外の教科書、診療ガイドライン等において、切除不能な肝細胞癌患者に対する標準的な治療法として記載されている。また、1990

年代より、国内外において臨床試験が実施されており、日本人及び韓国人の切除不能な肝細胞癌患者を対象に当該 TACE の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績等が報告されている（「2. (i) <提出された資料の概略> (1) 教科書等を用いたエビデンス調査」の項参照）。さらに、本邦で施行された TACE の 93.2% に抗悪性腫瘍剤が使用され、そのうち 64.3% で本薬が使用されたこと（第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告（2004～2005）、日本肝癌研究会）、及び本邦で施行された TACE の 89% 以上で Lp が使用されたこと（Cardiovasc Intervent Radiol 2008; 31: 756-61）が報告されている。

申請者は、国内外の教科書、診療ガイドライン、公表論文等の内容、並びに国内医療現場での使用実態調査結果を基に検討を行った結果、本薬及び Lp による TACE は、副作用の管理が可能で、かつ有効性が期待できると判断し、今般、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、本薬の用法・用量に係る承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、厚生労働省に日本医学放射線学会等から、Lp を用いた TACE に係る効能・効果追加に関する要望書が提出されている。

2. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本承認申請においては、評価資料の提出はなく、参考資料として、申請者が行った教科書等を用いたエビデンス調査結果、及び学会による国内医療現場での使用実態の調査結果が提出された。

(1) 教科書等を用いたエビデンス調査

1) 教科書及び診療ガイドライン

以下の教科書及び診療ガイドラインにおいては、下記のように記載されており、肝動脈化学塞栓療法（Transarterial chemoembolisation、以下、「TACE」）に関する記載はあるものの、エピルピシン塩酸塩（以下、「本薬」）をヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル（以下、「Lp」）に乳濁して肝動脈内に投与し、塞栓物質により塞栓する TACE（以下、「本薬/Lp 併用の TACE」）に特化した記載はなかった。

- 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編（南江堂、2009年）：
TACEは、局所療法における標準的な治療法であり、切除又は局所壊死療法が適応とされない肝細胞癌患者に対して適応になる旨が記載されている。
- 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009年版 日本肝臓学会編（金原出版株式会社、2009年）：
肝障害度がA又はBの進行肝細胞癌（手術不能で、かつ穿刺局所療法の対象とならないもの）患者が、TACEの適応とされ、化学塞栓される非癌部肝容積の非癌部全肝容積に占める割合及び残肝予備能を考慮して治療すること、並びに抗悪性腫瘍剤をLpと混合して肝動脈内に注入することが推奨されているものの、抗悪性腫瘍剤について特定の推奨される薬剤は見出されていない旨が記載されている。
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers (Version 2. 2012) :
TACEは切除不能な肝細胞癌患者に対する局所療法の一つとして推奨され、限られた患者層を対象とした無作為化比較試験において、TACEが最善の支持療法より優っている旨が記載されている。
- National Cancer Institute - Physician Data Query (NCI-PDQ) :
5cm未満の限局した切除不能な肝細胞癌患者に対する治療選択肢として、ラジオ波焼灼療法、凍結手術及び経皮的エタノール注入療法とともに、TACEが記載されている。

- European Association for the Study of the Liver (EASL) – European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma :

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) ステージBで脈管浸潤又は肝外転移のない無症候性の多結節性肝細胞癌患者に対して、TACEが推奨される旨が記載されている。

2) 公表論文

申請者は、米国国立衛生研究所のU.S. National Library of Medicineの文献データベースPubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて以下の検索条件で抽出し(2013年7月24日時点)、肝細胞癌患者に対する本薬/Lp併用のTACEの有効性及び安全性を検討した臨床試験成績について調査を行った。

検索条件1 :

- ① "Transcatheter arterial chemoembolization" or "TACE" or "Intrahepatic arterial infusion" or "Transcatheter arterial embolization" or "Transcatheter arterial infusion chemotherapy" or "Chemoembolization" or "Lipiodolization"
- ② "Epirubicin" or "Epidoxorubicin" or "4'-epidoxorubicin"
- ③ "Hepatocellular carcinoma" or "Hepatoma"
- ④ ① and ② and③

検索条件2 :

- ① "Lipiodolization" or "Lipiodol"
- ② "Epirubicin" or "Epidoxorubicin" or "4'-epidoxorubicin"
- ③ "Hepatocellular carcinoma" or "Hepatoma"
- ④ ① and ② and③

上記の検索条件で該当した公表論文のうち、本薬/Lp併用のTACEを施行し、本薬及びLpの投与量に関する記載があり、かつ有効性及び安全性に関する検討が行われている公表論文の一覧は、下表のとおりであった。なお、多剤併用のTACEが実施されているものの本薬/Lp併用のTACEのみの結果が未記載の公表論文、英語又は日本語以外の言語による公表論文、及びエタノール注入療法が併用されている公表論文は除外した。

エビデンス調査により抽出された公表論文

地域	公表論文	前向き研究	対象患者	例数 ^{*1}	本薬の投与量	Lpの投与量 (/body)
日韓共同	J Vasc Interv Radiol 2013; 24: 490-500 (日本人部分集団 : Jpn J Intervent Radiol 2012; 27: 299-304)	○	切除不能 肝細胞癌患者	76 (73)	45mg/body (10~70mg/body) ^{*3}	5mL (1.5~20mL) ^{*3}
	Cardiovasc Intervent Radiol 2012; 35: 1363-71	○	切除不能 肝細胞癌患者	27	41.7±16.9mg/body (15~75mg) ^{*2}	5.1±2.7mL (2.0~14.0mL) ^{*2}
国内	Jpn J Radiol 2010; 28: 362-8	○	切除不能 肝細胞癌患者	16	46.8±21.4mg/body (20~90mg/body) ^{*2}	5.4±2.3mL (2.0~10mL) ^{*2}
	Semin Oncol 1997; 24 Suppl 6: S6-56-60		切除不能 肝細胞癌患者	40	59.5±24.1mg/body ^{*4}	9.4±3.9mL ^{*4}
	Semin Oncol 1997; 24 Suppl 6: S6-110-5	○	腫瘍径3cm以下の 肝細胞癌患者	14	28~70mg/body ^{*5}	2.6~6.5mL ^{*5}
			Stage IVの進行性 肝細胞癌患者	13	28~70mg/body ^{*5}	2.6~6.5mL ^{*5}
癌と化学療法 1994; 21: 2218-21		切除不能 肝細胞癌患者	134	26.8、33.8、42.9、51.9 又は62.4mg/m ² ^{*6}	3.8、4.1、5.5、6.1 又は7.1mL ^{*6}	

地域	公表論文	前向き研究	対象患者	例数 ^{*1}	本薬の投与量	Lpの投与量 (/body)
	Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33 Suppl: S93-6	○	切除不能肝細胞癌患者	41	60mg/m ²	記載なし
	Cancer Chemother Pharmacol 1992; 31Suppl: S20-4	○	肝細胞癌患者	58	60mg/m ²	6.2mL ^{*6}
	Am J Roentgenol 2003; 181: 1327-34	○	切除不能肝細胞癌患者	21	20~30mg/body ^{*5}	2.0~4.0mL ^{*5}
	Semin Oncol 1997; 24 Suppl 6: S6-38-45	○	肝細胞癌患者	208	71.5mg/body ^{*6}	6.5mL ^{*6}
	Anticancer Drugs 2011; 22: 277-82		進行性肝細胞癌患者	106	30~50mg/body ^{*5}	3.0~10mL ^{*5}
	Intern Med 2013; 52: 847-53		切除不能肝細胞癌患者	34	50mg/body	3.0~6.0mL ^{*5}
	Hepatology 2013; 43: 475-80		肝細胞癌患者	42	25.6±16.5mg/body ^{*4}	1mL ^{*7}
	Cancer Manag Res 2012; 4: 113-9		切除不能肝細胞癌患者	64	5~40mg/body ^{*5}	0.6~6.0mL ^{*5}
	Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 918-25		肝硬変を伴う肝細胞癌患者	56	50~75mg/body ^{*5}	10~15mL ^{*5}
	Ann Chir Gynaecol 1999; 88: 264-8		切除不能肝細胞癌患者	58	50mg/body	10mL
海外	Acta Radiol 1993; 34: 26-9	○	切除不能肝細胞癌患者	39	47±12mg/body ^{*4}	5~15mL ^{*5}
	J Clin Gastroenterol 1999; 28: 334-40		肝硬変を伴う肝細胞癌患者	182	46.5±12.5/body ^{*4}	8.9±2.8mL ^{*4}
	J Natl Cancer Inst 2013; 105: 59-68	○	切除不能肝細胞癌患者	122	50mg/body	10mL
	Eur J Radiol 2012; 81: 1173-8	○	切除不能肝細胞癌患者	67	40~75mg/body ^{*5}	10~25mL ^{*5}

*1：本薬の投与例数、*2：平均±標準偏差（範囲）、*3：中央値（範囲）、*4：平均±標準偏差、*5：範囲、*6：平均
*7：本薬10mgに対する投与量

また、上表に記載された公表論文のうち、前向き研究として実施された、日韓共同の1報、国内の7報及び海外の3報の概要は、以下のとおりであった。

<日韓共同研究>

- J Vasc Interv Radiol 2013; 24: 490-500 :

切除不能肝細胞癌患者を対象に、ドキソルビシン又は本薬/Lp併用のTACEが実施され、主要評価項目とされた2年生存率 [95%信頼区間] は、75.0% [65.2%, 82.8%] であった。なお、当該試験の日本人の部分集団における2年生存率は76.7%との報告がある (Jpn J Intervent Radiol 2012; 27: 299-304)。

<国内研究>

- Cardiovasc Intervent Radiol 2012; 35: 1363-71 :

切除不能肝細胞癌患者を対象に、本薬/シスプラチン/マイトマイシンC/フルオロウラシル/Lp併用のTACE群（多剤併用群）と本薬/Lp併用のTACE群（本薬単独群）が比較された。主要評価項目とされた投与3カ月後の奏効率^{*}は、①RECIST v1.1 (Eur J Cancer 2009; 45: 228-47) に基づいた場合、多剤併用群で54% (13/24例)、本薬単独群で48% (13/27例) であり、また、②European Association for the Study of the Liver (EASL) (J Hepatol 2001; 35: 421-30) に基づいた場合、多剤併用群で38% (9/24例)、本薬単独群で38% (10/27例) であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

*：完全奏効（以下、「CR」）及び部分奏効（以下、「PR」）が確定した患者の解析対象集団に占める割合（以下、「(CR+PR)率」）

- **Jpn J Radiol 2010; 28: 362-8 :**
 切除不能肝細胞癌患者を対象に、本薬/Lp併用のTACE群（本薬群）とシスプラチン/Lp併用のTACE群（シスプラチン群）が比較され、主要評価項目とされた日本肝癌研究会の肝癌治療効果判定基準（臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第5版補訂版 日本肝癌研究会編（金原出版株式会社、2009年））に基づく投与6カ月後の（CR+PR）率は、本薬群で37.5%（6/16例）、シスプラチン群で50.0%（6/12例）であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。
- **Semin Oncol 1997; 24 Suppl 6: S6-110-5 :**
 腫瘍径3cm以下又はStage IVの肝細胞癌患者を対象に、本薬/Lp併用のTACEが実施された。腫瘍径3cm以下の肝細胞癌患者では、6カ月後及び1年後の無再発生存率はそれぞれ71及び29%、また1、2、3及び5年後の生存率はそれぞれ86、65、57及び21%であった。また、Stage IVの肝細胞癌患者では、6カ月後、1及び2年後の生存率はそれぞれ46、23及び8%であった。
- **Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33 Suppl: S93-6 :**
 切除不能肝細胞癌患者を対象に、本薬/Lp併用のTACE群（本薬群）とドキソルビシン/Lp併用のTACE群（ドキソルビシン群）が比較され、1及び2年後の生存率は、本薬群でそれぞれ69.9及び44.5%、ドキソルビシン群でそれぞれ74.7及び44.0%であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。
- **Cancer Chemother Pharmacol 1992; 31 Suppl: S20-4 :**
 肝細胞癌患者を対象に、本薬/Lp併用のTACE群（本薬群）とドキソルビシン/Lp併用のTACE群（ドキソルビシン群）が比較され、奏効率（50%以上縮小した症例の解析対象集団に占める割合）は、本薬群で26.2%（11/42例）、ドキソルビシン群で28.9%（13/45例）であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。
- **Am J Roentgenol 2003; 181: 1327-34 :**
 切除不能肝細胞癌患者を対象に、本薬/Lp併用のTACE群（TACE群）とシスプラチン及びフルオロウラシルを肝動脈内投与する群（肝動脈内投与群）が比較され、奏効率（50%以上縮小した症例の解析対象集団に占める割合）は、TACE群で23.8%（5/21例）、肝動脈内投与群で56.3%（9/16例）であり、肝動脈内投与群で有意に高かった。また、1、2及び3年後の生存率は、TACE群でそれぞれ76.2、33.3及び28.6%、肝動脈内投与群でそれぞれ81.2、56.2及び37.4%であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。
- **Semin Oncol 1997; 24 (2 Suppl 6): S6-38-45 :**
 肝細胞癌患者を対象に、本薬/Lp併用のTACE群（本薬群）とドキソルビシン/Lp併用のTACE群（ドキソルビシン群）が比較され、腫瘍縮小率は、本薬群で15%、ドキソルビシン群で22%、また1、2及び3年後の生存率は、本薬群でそれぞれ70、45及び34%、ドキソルビシン群でそれぞれ73、55及び38%であり、いずれも両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

<海外試験>

- **Acta Radiol 1993; 34: 26-9 :**
 切除不能肝細胞癌患者を対象に、本薬/Lp併用のTACEが実施され、6カ月後、1、2及び3年後の生存率はそれぞれ83、75、57及び43%であった。
- **J Natl Cancer Inst 2013; 105: 59-68 :**
 切除不能肝細胞癌患者を対象に、本薬/Lp併用のTACE（本薬群）、本薬/lobaplatin/マイトマイシン C/Lp併用のTACE（多剤併用群）と本薬/lobaplatin/マイトマイシン C/Lp動注（動注群）が比較され、本薬群、多剤併用群及び動注群の生存期間中央値はそれぞれ5.9、10.5及び10.1カ月であった。
- **Eur J Radiol 2012; 81: 1173-8 :**
 切除不能肝細胞癌患者を対象に、本薬/Lp併用のTACEが実施され、1、2及び3年

後の生存率はそれぞれ 90.9、86.1 及び 80.5%であった。

上記の公表論文のうち、海外で実施された3試験に関する報告（Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 918-25、J Natl Cancer Inst 2013; 105: 59-68、Eur J Radiol 2012; 81: 1173-8）において、死亡例がそれぞれ1例報告されており、報告された有害事象は横隔膜下膿瘍/敗血症、肝細胞癌破裂及び肝不全であった。なお、当該患者について、死亡と治療との因果関係に関する記載はなかった。その他の公表論文において、治療後短期間での死亡例は確認されなかった。

(2) 学会による国内医療現場での使用実態の調査

2004～2005年における日本肝癌研究会による第18回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、国内において TACE で併用した抗悪性腫瘍剤は、本薬が 4,762/6,905 例 (69.0%)、ドキソルビシンが 599/6,905 例 (8.7%)、マイトマイシン C が 501/6,905 例 (7.3%)、ジノスタチン スチマラマーが 394/6,905 例 (5.7%)、シスプラチンが 357/6,905 例 (5.2%) であり、本薬が最も汎用されていた。

<審査の概略>

(1) 本薬/Lp 併用の TACE の公知性について

申請者は、本薬/Lp併用のTACEの公知性について、以下のように説明している。

TACE は国内外において、切除不能な肝細胞癌患者に対する標準的な治療法として推奨されており、本薬/Lp 併用の TACE に関する投与経験が多数報告されている（「<提出された資料の概略> (1) 教科書等を用いたエビデンス調査」の項参照）。

今般の承認申請で検討の中心とした日韓共同研究の公表論文（J Vasc Interv Radiol 2013; 24: 490-500）において、本薬/Lp併用のTACEにより、日本人患者における（CR+PR）率は82%と報告されており、一定の有用性が認められていると考える。また、エビデンス調査により抽出された公表論文（「<提出された資料の概略> (1) 2) 公表論文」の項参照）において、本薬及びLpの用量には公表論文ごとにはばらつきがあるものの、本薬とLpを乳濁した乳濁液を肝動脈内に注入した後に肝動脈を塞栓するTACEにより一定の有用性が報告されている。

以上より、肝細胞癌に対する本薬/Lp併用のTACEの有用性は、医学薬学上公知であると考える。

機構は、以下のように考える。

肝細胞癌に対するTACEについて、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいて、肝細胞癌に対するTACEは標準的な治療法として推奨されていると考える。また、各種ガイドライン等において、具体的な抗悪性腫瘍剤名及び用法・用量の記載はないものの、公表論文の記載状況から、本薬/Lp併用のTACEは標準的な治療選択肢の一つとして位置付けられていると考える。さらに、学会による国内医療現場での使用実態の調査結果についても、医療現場で本薬/Lp併用のTACEが汎用されていることを支持する内容であった。

以上より、肝細胞癌に対する本薬/Lp併用のTACEの有用性は医学薬学上公知であると判断した。

(2) 安全性について

機構は、提出された公表論文を基に下記の検討を行った結果、肝細胞癌に対する本薬/Lp併用のTACEの安全性プロファイルは、忍容可能であると判断した。

申請者は、肝細胞癌に対する本薬/Lp併用のTACEの安全性について、以下のように説明している。

日韓共同研究における日本人患者の部分集団で認められた本薬/Lp 併用の TACE での有害事象は下表のとおりであった (Jpn J Intervent Radiol 2012; 27: 299-304)。当該論文の日本人患者において、重篤な有害事象は 2/73 例 (2.7%) に認められた。1 例は Grade 5 の小腸穿孔であり、TACE との因果関係は否定された。1 例は Grade 3 の上部消化管出血であり、TACE 後の嘔吐によるマロリーワイス症候群によるものと判断され、特別な治療を必要とせず回復した。

発現率が 10%以上であった有害事象*

有害事象	例数 (%)	
	73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
AST 増加	70 (96)	28 (38)
ALT 増加	70 (96)	26 (36)
低アルブミン血症	68 (93)	0
血小板減少症	62 (85)	10 (14)
貧血	55 (75)	1 (1)
発熱	51 (70)	0
ALP 増加	49 (67)	0
総ビリルビン増加	48 (66)	1 (1)
疲労 (倦怠感)	36 (49)	0
食欲不振	32 (44)	0
白血球減少症	30 (41)	0
腹痛	24 (33)	2 (3)
好中球減少症**	17 (24)	1 (1)
悪心	17 (23)	0
クレアチニン増加	9 (12)	0

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ、*: 重症度 (Grade) は CTCAE ver.3.0 による、**: 対象例数 72 例

また、本薬 (60mg/m²) /Lp併用のTACE群 (本薬群) とドキソルビシン/Lp併用のTACE群 (ドキソルビシン群) を比較した国内の公表論文 (Cancer Chemother Pharmacol 1992; 31 Suppl: S20-4) において、有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象*

有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (60mg/m ²)		ドキソルビシン群	
	49 例		52 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱	41 (84)	2 (4)	47 (90)	3 (6)
腹痛	32 (65)	0	36 (69)	2 (4)
白血球数	19 (39)	0	16 (31)	0
ヘモグロビン	14 (29)	1 (2)	16 (31)	0
血小板	5 (10)	0	15 (29)	1 (2)

*: 重症度 (Grade) はWHO基準による

エビデンス調査により抽出されたその他の国内公表論文 (「<提出された資料の概略> (1) 2) 公表論文」の項参照) においても、発現した事象及び発現率は、上記2報で報告されたプロファイルの範囲内であった。

本薬の製造販売後調査として、1989年3月31日から1995年3月30日にファルモルビシン注射液10mg、同注射液50mgの使用成績調査が実施された。投与経路別の副作用発現率は、TACE 36.4% (391/1,075例)、肝動脈内投与37.1% (233/628例)、静脈内投与63.6% (1,602/2,517)

例)、膀胱内注入17.4% (182/1,048例)、その他52.8% (84/159例) であり、TACEと肝動脈内投与の副作用発現率は同程度であった。投与経路のうち膀胱内注入を除く投与例において発現率が10%以上の副作用は、白血球減少 (30.0%)、食欲不振 (21.7%)、悪心 (21.2%)、脱毛 (20.5%)、貧血 (17.2%)、嘔吐 (14.5%) 及び血小板減少 (12.7%) であった。したがって、エビデンス調査により抽出された国内公表論文 (「<提出された資料の概略> (1) 2) 公表論文」の項参照) で報告されている有害事象については、上記の製造販売後調査において本薬の副作用として既に報告されているものであった。

以上より、本薬/Lp併用のTACEの有害事象には、臨床的に問題となる、注意を要する新たな有害事象は認められないこと、及び有害事象の多くは一過性かつGrade 2以下であり重篤な事象の発現率は低かったことから、本薬/Lp併用のTACEは、肝細胞癌患者に対して忍容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

エビデンス調査により抽出された公表論文で報告されている有害事象は、本薬又はLpの単独投与若しくはTACE後に認められる一般的な事象 (「平成24年5月16日付 再審査報告書 ジェルパート」参照) の範囲内であり、本薬/Lp併用のTACEが、標準的な治療選択肢の一つとして位置付けられ、既に医療現場で実施されている状況を踏まえると、本薬/Lp併用のTACEは日本人患者において忍容可能であると判断した。

ただし、現行の添付文書において注意喚起されていない、本薬及びLpが標的とする部位以外に流入することによって発現する有害事象 (胆嚢炎、消化管出血等) 並びに肝不全については、①教科書等でTACE後の主な合併症として記載されていること (新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2009年))、②提出された公表論文でも発現が認められていること、及び③発現率は低いものの重篤になる可能性もあることを踏まえ、添付文書において注意喚起すべきと考える。また、肝機能が極めて低下した肝細胞癌患者では、一般的にTACEに伴う肝機能悪化が患者の生命予後に悪影響を及ぼす可能性もあり、TACEが適応とならない病態であるとされている (科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009年版 日本肝臓学会編 (金原出版株式会社、2009年))。したがって、Lpとの懸濁による肝動脈内投与が承認されているミリプラチン水和物と同様に (「平成21年7月15日付 審査報告書 ミリプラ動注用70mg」参照)、総ビリルビン値が3mg/dL以上又は肝障害度Cの患者には原則として投与しないことについて、添付文書において注意喚起することが適切と判断した。

(3) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、下記のように設定されていた。

<用法・用量>

肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合

エピルビシン塩酸塩 10mg に対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを 0.5~2mL の割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。エピルビシンの投与量は腫瘍の大きさ、患者の状態、症状などにより適宜調節する。なお、1日の最大投与量は 70mg とする。再投与する場合は 4 週間以上の観察期間をおく。

機構は、以下の検討を行った結果、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合

エピルピシン塩酸塩として 10mg（力価）に対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを 0.5～2mL の割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。投与量は患者の状態により適宜調節するが、1日の最大投与量は 60mg（力価）/m²（体表面積）とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）の場合

再投与を行なう場合には、肝機能の回復状況等の患者の状態に応じて適切な投与間隔を設定すること。

1) 申請用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

TACEの場合の本薬及びLpの用量について、エビデンス調査により抽出された公表論文（「<提出された資料の概略>（1）2）公表論文」の項参照）で使用された本薬及びLpの用法・用量を要約すると、本薬及びLpの用量には論文ごとにばらつきがあるものの、①本薬10mgに対するLpの用量は概ね0.5～2mLの範囲内であること、②本薬の用量は20～70mg/body、Lpの用量は10mLまでが多いこと、③本薬とLpの投与量は、腫瘍の大きさによって患者ごとに決定されること、④本薬とLpを混和した乳濁液を肝動脈内に注入すること、及び⑤初回TACE施行後は定期的に画像検査を行い、肝細胞癌の再発時等、必要に応じて本薬/Lp併用のTACEを繰り返し実施することが確認された。

以上の考察を踏まえ、申請用法・用量として、本薬10mgに対しLpを0.5～2mLの割合で加えること、投与量は患者の状態、症状等により適宜調節すること及び本薬の最大投与量は70mgとすることを用法・用量において設定した。

機構は、エビデンス調査により抽出された公表論文（「<提出された資料の概略>（1）2）公表論文」の項参照）では 70mg/body を超える本薬の投与が報告されていることから、本薬の1日の最大投与量を 70mg/body と設定することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

日韓共同研究において、TACEに使用する本薬及びLpの用量は、腫瘍の大きさによって設定することとされ、最大投与量として本薬が100mg/body、Lpが20mLと規定されていた（J Vasc Interv Radiol 2013; 24: 490-500）。しかしながら、実際に投与された本薬は10～70mg/body であり、この投与量の範囲で日本人患者において有用性が報告されている。

また、日本人肝細胞癌患者を対象として、本薬/Lp 併用の TACE について、本薬の用量を 5 群^{*}（30mg/m² 未満群（体表面積 1.73m² とした場合に 51.9mg/body 未満）、30～40mg/m² 未満群（体表面積 1.73m² とした場合に 51.9～69.2mg/body 未満）、40～50mg/m² 未満群（体表面積 1.73m² とした場合に 69.2～86.5mg/body 未満）、50～60mg/m² 未満群（体表面積 1.73m² とした場合に 86.5～103.8mg/body 未満）、60mg/m² 以上群（体表面積 1.73m² とした場合に 103.8mg/body 以上））に分類して検討した後向きの研究が報告されている（癌と化学療法 1994; 21: 2218-21）。本薬及び Lp の用量は、腫瘍の大きさ、肝機能、門脈浸潤の有無等を考慮して患者ごとに決定された。安全性について、各用量群における骨髄抑制について、赤血球数及び血小板数の変動に 5 群間で有意な差は認められなかったが、投与 2 週間後の白血球数は、本薬の投与量が 60mg/m² 未満の 4 群と比較して、60mg/m² 以上群で有意な減少が認められた（Kruskal-Wallis 検定；p<0.01）。加えて、肝機能について、ALT、AST、乳酸脱水素酵素、及び総ビリルビン値に明らかな増加は認められず、50～60mg/m² 未満群及び 60mg/m² 以上群では投与 4 週間後にこれらの検査値が改善する傾向が認められ、TACE の抗腫瘍効果の影響が考えられた。なお、本報告では、TACE の場合に本薬は 50mg/m²（体表面積 1.73m² とした場合に 86.5mg/body）までは忍容性に特に問題はないと考察されている。

さらに、エビデンス調査により抽出された公表論文（「<提出された資料の概略>（1）

2) 公表論文」の項参照)のうち、有効性に関する記載があり、かつ、日本人肝細胞癌患者を対象とした本薬/Lp併用のTACEに関する報告について、1日最大投与量*が70mg/body未満の報告は1報、70mg/bodyの報告は2報、70mg/bodyを超える報告は5報であった。1日の最大投与量が70mg/body未満、70mg/body、及び70mg/bodyを超える報告に分けて有効性を検討した結果、奏効率（(CR+PR)率又は50%以上縮小した症例の解析対象集団に占める割合）は、それぞれ24%、82%及び37.5~62.5%であり、1日の最大投与量が70mg/bodyを超える報告における有効性は、70mg/bodyを上限とする報告の有効性を上回るものではなかった。

以上より、今般の申請用法・用量において、1日の最大投与量を70mg/bodyと設定することは適切であると考ええる。

*：投与量が体表面積に基づいてmg/m²として設定されている場合、日本人の体表面積を1.73m²と仮定して計算した。

機構は、以下のように考える。

「2. (i) <提出された資料の概略>」における公表論文等の報告内容、並びに「(1) 本薬/Lp 併用の TACE の公知性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬の用法・用量として、本薬 10mg に対し、Lp を 0.5~2mL の割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与し、患者の状態により適宜調節する旨を設定することは可能と判断した。

1 日の最大投与量について、70mg/body 以下と 70mg/body 超の報告の外部比較等から、70mg/body 超の投与量を設定する必要性が低い旨を申請者は説明している。一方、これまでの報告例では、腫瘍の大きさ等により投与量が調節されており、奏効率に関する投与量間の直接の比較考察には限界があること、及び日韓共同研究での投与量を 70mg/body までとした一方で、70mg/body 超の用量も複数の公表論文で報告されていることから、機構は、70mg/body を境として1日の最大投与量を70mg/bodyを設定する根拠は十分ではないと考える。

一方、肝癌に係る本薬の既承認用法・用量として、60mg/m²を肝動脈内投与する旨が設定されていること、また本薬 60mg/m²/Lp 併用の TACE として投与された公表論文において、肝細胞癌患者に対する忍容が可能であった旨の報告があること（Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33 Suppl: S93-6、Cancer Chemother Pharmacol 1992; 31 Suppl: S20-4）から、TACE の場合においても 60mg/m² は忍容可能と考える。以上より、1 日の最大投与量を 60mg/m² と設定することは可能と判断した。

2) 再投与までの期間について

申請用法・用量では「再投与する場合は 4 週間以上の観察期間をおく。」と設定されていたことから、機構は、再投与までの期間を 4 週間以上と設定した根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

日韓共同研究において、初回 TACE の施行後は、6±2 週間後に造影 CT 又は MRI により治療効果の確認を行い、腫瘍の残存又は再発を認めた場合に、繰り返し TACE を行っていた（J Vasc Interv Radiol 2013; 24: 490-500）。最短で 4 週間の観察期間が設定されていたことから、申請時には再投与までの期間を 4 週間以上と設定した。しかしながら、医療現場において、腫瘍が全肝に多発する等の場合に、投与部位・投与量を分割して TACE を行うことがあり、患者の状態に応じて投与間隔を決定しているという使用状況を踏まえ、再投与までの期間を 4 週間以上に限定しないことが適切と判断した。

機構は、再投与までの期間について、肝機能の回復状況等に応じて適切な投与間隔を設定する旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

(4) 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後の検討事項について、以下のように考える。

肝臓に対するTACEの場合に、本薬10mgに対し、Lpを0.5～2mLの割合で加え、肝動脈内投与する用法・用量において認められる有害事象は、本薬又はLpの単独投与若しくはTACE後に認められる一般的な事象の範囲内である（「(2) 安全性について」の項参照）。さらに、本薬/Lp併用のTACEが標準的な治療選択肢の一つとして医療現場で実施されている状況を踏まえると、現時点では、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低いと考える。したがって、今般の承認取得後には、自発報告の収集、文献調査等の通常的安全性監視活動を実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討することで差し支えないと判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本承認申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料（公表論文等）から、肝臓に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）における本薬の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 9 月 20 日

I. 申請品目

[販売名]	ファルモルピシン注射用 10mg、同注射用 50mg
[一般名]	エピルピシン塩酸塩
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本薬/Lp 併用の TACE の公知性について

機構は、下記の理由から、エピルピシン塩酸塩（以下、「本薬」）をヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル（以下、「Lp」）に乳濁して肝動脈内に投与し、塞栓物質により塞栓する肝動脈化学塞栓療法（Transarterial chemoembolisation、以下、「本薬/Lp 併用の TACE」）は、肝細胞癌に対する標準的な治療選択肢の一つとして位置付けられており、当該 TACE の有用性は医学薬学上公知であると判断した。

- 国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいて、肝細胞癌に対する TACE が標準的な治療法として推奨されていること。
- エビデンス調査により抽出された公表論文（審査報告 (1) 「II.2. (i) <審査の概略> (1) 本薬/Lp 併用の TACE の公知性について」の項参照）、及び TACE に関するメタアナリシス（Cardiovasc Intervent Radiol 2007; 30: 6-25）において、本薬が TACE において Lp と併用する抗悪性腫瘍薬の選択肢の一つとして記載され、また、Lp を用いた TACE における有効性について、本薬を含め併用される抗悪性腫瘍剤間で大きな差異がないと考えられること。
- 本薬は、既に肝癌に対する効能・効果が承認されており、学会による使用実態調査では、TACE において併用される抗悪性腫瘍剤のうち、本薬が医療現場で最も汎用されていたこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、提出された公表論文等を基に検討した結果、本薬/Lp 併用の TACE により発現した有害事象のうち、臨床的に問題となる、注意を要する新たな有害事象は認められなかったこと等を踏まえると、本薬/Lp 併用の TACE における安全性プロファイルは忍容可能であると判断した。ただし、本薬及び Lp が標的とする部位以外に流入することによって発現する有害事象（胆嚢炎、消化管出血等）、肝障害度 C 等の肝機能が極めて低下した肝細胞癌患者には原則として本薬を投与しないこと等、本薬/Lp 併用の TACE を実施することに伴う注意喚起については、添付文書において情報提供することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記の内容について、添付文書において適切に注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)「II.2.(i) <審査の概略> (3) 用法・用量について」の項での検討を踏まえ、肝臓に対する TACE における本薬の 1 日の最大投与量について、申請用法・用量で 70mg とされた設定を 60mg/m²に変更した上で、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

肝臓に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合

エピルピシン塩酸塩として 10mg (力価) に対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを 0.5~2mL の割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。投与量は患者の状態により適宜調節するが、1 日の最大投与量は 60mg (力価) /m² (体表面積) とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

肝臓に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合

再投与を行なう場合には、肝機能の回復状況等の患者の状態に応じて適切な投与間隔を設定すること。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- TACE における本薬の 1 日の最大投与量として、申請用法・用量である 70mg 又は機構が適切と判断した 60mg/m² を設定することは、これまでに得られている知見からはともに設定根拠が十分ではないと考えるが、肝臓に係る既承認用法・用量も踏まえ 60mg/m² と設定することは可能とした機構の判断は理解できる。
- TACE においては、腫瘍の大きさ等の患者の状態に応じて、術者の判断により抗悪性腫瘍剤の用量等が調節されることから、本薬の用法・用量は、すべての患者に一律の用量を規定することが困難である状況を勘案し、設定すべきであるとする。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

肝臓に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合

エピルピシン塩酸塩として 10mg (力価) に対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを 0.5~2mL の割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。本剤の投与量は、1日 60mg (力価) /m² (体表面積) とするが、患者の状態により適宜増減し、腫瘍血管に乳濁液が充満した時点で終了すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

肝臓に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合

- 再投与を行う場合には、肝機能の回復状況等の患者の状態に応じて適切な投与間隔を設定すること。
- X 線透視下に本薬の乳濁液を緩徐に投与すること。

(4) 製造販売後の検討事項について

機構は、本薬/Lp 併用の TACE の安全性を検討した結果、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低く、今般の承認取得後には、自発報告の収集等の通常の安全監視体制にて情報

を収集し、当該情報に基づいて製造販売後の調査又は臨床試験の必要性を検討することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認しても差し支えないと判断する。

[効能・効果] (変更なし)

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）
2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

[用法・用量] (下線部追加)

急性白血病の場合

エピルビシン塩酸塩として15mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回5～7日間連日静脈内に投与し3週間休薬する。これを1クールとし、必要に応じて2～3クール反復する。

悪性リンパ腫の場合

エピルビシン塩酸塩として40～60mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

乳癌、卵巣癌、胃癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）の場合

エピルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

肝癌の場合

エピルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、肝動脈内に挿入されたカテーテルより、1日1回肝動脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

膀胱癌（表在性膀胱癌に限る）の場合

エピルビシン塩酸塩として60mg (力価) を30mLの日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2～4クール反復する。

注入に際しては、ネラトンカテーテルで導尿し十分に膀胱腔内を空にした後、同カテーテルよりエピルビシン塩酸塩溶液を注入し、1～2時間膀胱腔内に把持する。

なお投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との

併用療法の場合

- シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。
- シクロホスファミド水和物、フルオロウラシルとの併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。

なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）の場合

エピルビシン塩酸塩として10mg（力価）に対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを0.5～2mLの割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。本剤の投与量は、1日60mg（力価）/m²（体表面積）とするが、患者の状態により適宜増減し、腫瘍血管に乳濁液が充満した時点で終了すること。

〔警告〕（変更なし）

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。

また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

〔禁忌〕（下線部追加）

- 心機能異常又はその既往歴のある患者 [心筋障害があらわれるおそれがある。]
- 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（ドキソルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当り 500mg/m²、ダウノルビシン塩酸塩では総投与量が体重当り 25mg/kg 等）に達している患者 [うっ血性心不全があらわれるおそれがある。]
- 肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）の場合
 - ヨード系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 重篤な甲状腺疾患のある患者 [本剤の乳濁液はヨード化合物を含むため、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。]

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（下線部追加）

肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）の場合

- 再投与を行う場合には、肝機能の回復状況等の患者の状態に応じて適切な投与間隔を設定すること。
- X線透視下に本剤の乳濁液を緩徐に投与すること。