

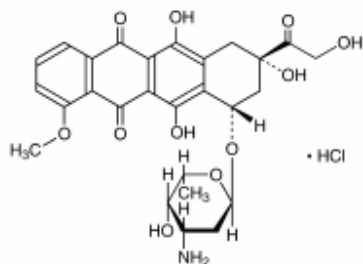
## 審査報告書

平成16年11月10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 ] アドリアシン注  
[ 一 般 名 ] 塩酸ドキソルピシン  
[ 申 請 者 ] 協和醸酵工業株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成16年9月22日  
[ 剤型・含量 ] 注射剤・1瓶中日局塩酸ドキソルピシン10mg (力価)  
[ 申請区分 ] 医療用医薬品(4)新効能医薬品  
医療用医薬品(6)新用量医薬品  
[ 化学構造 ]



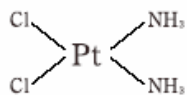
分子式 :  $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

分子量 : 579.98

化学名 : (2*S*,4*S*)-4-(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-β-L-リキソヘキソピラノシルオキシ)-2-ヒドロキシアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,5,12-トリヒドロキシ-7-メトキシナフトセン-6,11-ジオン 一塩酸塩

- [ 販 売 名 ] ランダ注<sup>1)</sup>、プリプラチン注<sup>2)</sup>、プラトシン注<sup>10)</sup><sup>3)</sup>、同25<sup>3)</sup>、同50<sup>3)</sup>、シスプラチン注「マルコ」<sup>4)</sup>、シスプラメルク注射液0.05%<sup>5)</sup>  
[ 一 般 名 ] シスプラチン  
[ 申 請 者 ] 日本化薬株式会社<sup>1)</sup>、 Bristol製薬有限公司<sup>2)</sup>、ファイザー株式会社<sup>3)</sup>、マルコ製薬株式会社<sup>4)</sup>、メルク・ホエイ株式会社<sup>5)</sup>  
[ 申請年月日 ] 平成16年9月29日<sup>1)</sup><sup>4)</sup>、平成16年9月30日<sup>5)</sup>、平成16年10月1日<sup>2)</sup><sup>3)</sup>  
[ 剤型・含量 ] 注射剤・1バイアル中シスプラチン10mg、同25mg、同50mg  
[ 申請区分 ] 医療用医薬品(4)新効能医薬品  
医療用医薬品(6)新用量医薬品

[ 化学構造 ]



分子式：Cl<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Pt

分子量：300.05

化学名：シス - ジアンミンジクロロ白金

[ 特記事項 ]

平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

平成16年10月4日付薬食審査発第1004011号医薬食品局審査管理課長通知「抗がん剤併用療法検討会で新たに取り扱われた抗がん剤の承認審査について」に基づく迅速審査。

平成16年10月4日付薬食審査発第1004008号医薬食品局審査管理課長通知「薬事食品衛生審議会事前評価品目にかかる承認申請の取扱いについて」に基づく承認事項一部変更承認申請。

「抗がん剤報告書：シスプラチン及びドキシソルピシン（子宮体癌AP療法）」は平成16年8月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で事前評価された。

[ 審査担当部 ] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成16年11月10日作成

- [ 販 売 名 ] アドリアシン注  
[ 一 般 名 ] 塩酸ドキソルビシン  
[ 申 請 者 ] 協和醸酵工業株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成16年9月22日
- [ 販 売 名 ] ランダ注<sup>1)</sup>、プリプラチン注<sup>2)</sup>、プラトシン注<sup>10<sup>3)</sup></sup>、同<sup>25<sup>3)</sup></sup>、同<sup>50<sup>3)</sup></sup>、シスプラチン注「マルコ」<sup>4)</sup>、シスプラメルク注射液0.05%<sup>5)</sup>  
[ 一 般 名 ] シスプラチン  
[ 申 請 者 ] 日本化薬株式会社<sup>1)</sup>、プリストル製薬有限公司<sup>2)</sup>、ファイザー株式会社<sup>3)</sup>、マルコ製薬株式会社<sup>4)</sup>、メルク・ホエイ株式会社<sup>5)</sup>  
[ 申請年月日 ] 平成16年9月29日<sup>1)3)4)</sup>、平成16年9月30日<sup>5)</sup>、平成16年10月1日<sup>2)</sup>

### 審査結果

平成16年8月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での「抗がん剤報告書：シスプラチン及びドキソルビシン（子宮体癌AP療法）」に関する事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構は子宮体癌AP療法について審査した結果、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。なお、本申請品目は、同時に以下の抗がん剤報告書に基づく変更申請が行われ、並行して審査を行っている。

- 「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（骨・軟部腫瘍）」
- 「抗がん剤報告書：塩酸ドキソルビシン（小児）」
- 「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（乳癌AC療法）」
- 「抗がん剤報告書：ピンクリスチン、ドキソルビシン及びデキサメタゾン（骨髄腫VAD療法）」
- 「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性骨腫瘍）」

[ 販 売 名 ] アドリアシン注

[ 効能・効果 ]（今回下線部追加）

以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法  
子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）

[ 用法・用量 ]（今回下線部追加）

子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗癌剤との併用療法の場合  
6)シスプラチンとの併用において、標準的な塩酸ドキソルビシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキソルビシンとして60mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。また塩酸ドキソルビシンの総投与量は 500mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)以下とする。

[ 販 売 名 ] ランダ注、プリプラチン注、プラトシン注10、同25、同50、シスプラチン注「マルコ」、シスプラメルク注射液0.05%

[ 効能・効果 ] (今回下線部追加)  
以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法  
子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)

[ 用法・用量 ] (今回下線部追加)  
2. 以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法の場合  
子宮体癌の場合  
塩酸ドキソルビシンとの併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして 50mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。  
なお、投与量は症状により適宜減量する。

## 審査報告

平成16年11月10日

### 1. 品目の概要

- [ 販 売 名 ] アドリアシン注  
[ 一 般 名 ] 塩酸ドキソルピシン  
[ 申 請 者 ] 協和醸酵工業株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成16年9月22日  
[ 剤型・含量 ] 注射剤・1瓶中日局塩酸ドキソルピシン10mg (力価)
- [ 販 売 名 ] ランダ注<sup>1)</sup>、プリプラチン注<sup>2)</sup>、プラトシン注<sup>10<sup>3)</sup></sup>、同<sup>25<sup>3)</sup></sup>、同<sup>50<sup>3)</sup></sup>、シスプラチン注「マルコ」<sup>4)</sup>、シスプラメルク注射液0.05%<sup>5)</sup>  
[ 一 般 名 ] シスプラチン  
[ 申 請 者 ] 日本化薬株式会社<sup>1)</sup>、プリストル製薬有限会社<sup>2)</sup>、ファイザー株式会社<sup>3)</sup>、マルコ製薬株式会社<sup>4)</sup>、メルク・ホエイ株式会社<sup>5)</sup>  
[ 申請年月日 ] 平成16年9月29日<sup>1)4)</sup>、平成16年9月30日<sup>5)</sup>、平成16年10月1日<sup>2)3)</sup>  
[ 剤型・含量 ] 注射剤・1バイアル中シスプラチン10mg、同25mg、同50mg
- [ 販 売 名 ] アドリアシン注

[ 申請時の効能・効果 ] (一重下線部今回追加部分。本報告書においては二重下線部に係る審査について報告する。)

塩酸ドキソルピシン通常療法

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、骨肉腫、乳癌、悪性骨腫瘍、悪性軟部腫瘍、骨髄腫、子宮体癌、小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)、膀胱腫瘍

M-VAC療法

尿路上皮癌

[ 申請時の用法・用量 ] (一重下線部今回追加。本報告書においては二重下線部に係る審査について報告する。)

塩酸ドキソルピシン通常療法

悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、骨肉腫の場合

1) 1日量、塩酸ドキソルピシンとして10mg (0.2mg/kg) (力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休

薬する。

この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。

2) 1日量、塩酸ドキソルピシンとして20mg (0.4mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2~3日間静脈内にワンショット投与後、7~10日間休薬する。

この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。

3) 1日量、塩酸ドキソルピシンとして20mg~30mg (0.4~0.6mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。

4) 総投与量は塩酸ドキソルピシンとして500mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) 以下とする。

#### 乳癌の場合

上記、1)~4) に従う。

5) シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸ドキソルピシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキソルピシンとして60mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す方法を1クールとし、4クールとする。なお、年齢、症状により適宜減量する。

#### 悪性骨腫瘍の場合

上記、1)~4) に従う。

6) 1日量、塩酸ドキソルピシンとして20mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注する。ただし、他の抗腫瘍剤と併用すること。なお、年齢、症状により適宜減量する。

#### 悪性軟部腫瘍の場合

上記、3)、4)、6) に従う。

#### 骨髄腫の場合

上記、4) に従う。

7) 1日量、塩酸ドキソルピシンとして10mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4日間連続で持続静注し、その後休薬し3週から4週毎繰り返す方法を1クールとし、3~4クール行う。ただし、他の抗腫瘍剤と併用すること。なお、年齢、症状により適宜減量する。

#### 子宮体癌の場合

上記、4) に従う。

8) 1日量、塩酸ドキソルピシンとして60mg (力価) /m<sup>2</sup> (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。ただし、他の抗腫瘍剤と併用すること。なお、年齢、症状により適宜減量する。

小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）の場合

上記、4）に従う。

9）1日量、塩酸ドキソルピシンとして20～40mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解した後、輸液に希釈して24時間持続静注〔1クール20～80mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を24～96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与〕、または1日1回20～40mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、緩徐に静脈内投与または点滴静注〔1クール20～80mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与〕する。併用療法の場合、いずれも上記の用法・用量の範囲内で行う。なお年齢、併用薬、症状により適宜減量する。

膀胱腫瘍の場合

10）1日量、塩酸ドキソルピシンとして30mg～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解し、1日1回連日または週2～3回膀胱腔内に注入する。また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

（塩酸ドキソルピシンの膀胱腔内注入法）

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のち同カテーテルより、塩酸ドキソルピシン30mg～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2時間膀胱把持する。

M-VAC療法

メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及びシスプラチンとの併用において、通常、塩酸ドキソルピシンを日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜減量する。標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>を1日目に投与した後、2日目に硫酸ビンブラスチン3mg/m<sup>2</sup>、塩酸ドキソルピシン30mg（力価）/m<sup>2</sup>及びシスプラチン70mg/m<sup>2</sup>を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30 mg/m<sup>2</sup>及び硫酸ビンブラスチン3mg/m<sup>2</sup>を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、塩酸ドキソルピシンの総投量は500mg（力価）/m<sup>2</sup>以下とする。

[ 販売名 ] ランダ注、プリプラチン注、プラトシン注10、同25、同50、シスプラチン注「マルコ」、シスプラメルク注射液0.05%

[ 申請時の効能・効果 ] （一重下線部今回追加部分。本報告書においては二重下線部に係る審査について報告する。）

シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性骨腫瘍、子宮体癌

M-VAC 療法  
尿路上皮癌

[ 申請時の用法・用量 ] (一重下線部今回追加。本報告書においては二重下線部に係る審査について報告する。)

シスプラチン通常療法

1. 睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により C 法を選択する。卵巣癌には、B 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により A 法、C 法を選択する。

頭頸部癌には、D 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により B 法を選択する。非小細胞肺癌には、E 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により F 法を選択する。

食道癌には、B 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により A 法を選択する。

子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法を選択する。神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E 法を選択する。

骨肉腫、悪性骨腫瘍には、G 法を選択する。

胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法として、F 法を選択する。

子宮体癌には、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法として、B 法を選択する。

A 法：シスプラチンとして  $15 \sim 20\text{mg} / \text{m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

B 法：シスプラチンとして  $50 \sim 70\text{mg} / \text{m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

C 法：シスプラチンとして  $25 \sim 35\text{mg} / \text{m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

D 法：シスプラチンとして  $10 \sim 20\text{mg} / \text{m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

E 法：シスプラチンとして  $70 \sim 90\text{mg} / \text{m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

F 法：シスプラチンとして  $20\text{mg} / \text{m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

G 法：シスプラチンとして  $100\text{mg} / \text{m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

2. 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

成人の場合

1) 本剤投与前、1,000 ~ 2,000mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。

2) 本剤投与时、投与量に応じて 500 ~ 1,000mL の生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。



- 3) 本剤投与終了後、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- 4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

小児の場合

- 1) 本剤投与前、300～900mL/m<sup>2</sup> (体表面積)の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。
- 2) 本剤投与时、投与量に応じて300～900mL/m<sup>2</sup> (体表面積)の生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- 3) 本剤投与終了後、600mL/m<sup>2</sup> (体表面積)以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。
- 4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

M-VAC療法

1. メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及び塩酸ドキソルピシンとの併用において、通常、シスプラチンとして成人1回70mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を静注する。標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>を1日目に投与した後に、2日目に硫酸ビンブラスチン3mg/m<sup>2</sup>、塩酸ドキソルピシン30mg (力価)/m<sup>2</sup>及びシスプラチン70mg/m<sup>2</sup>を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>及び硫酸ビンブラスチン3mg/m<sup>2</sup>を静注する。これを1コースとし、4週毎に繰り返す。

2. シスプラチンの投与时には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の「用法・用量」の2. に準じた処置を行うこと。

[ 特記事項 ]

平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

平成16年10月4日付薬食審査発第1004011号医薬食品局審査管理課長通知「抗がん剤併用療法検討会で新たに取扱われた抗がん剤の承認審査について」に基づく迅速審査。

平成16年10月4日付薬食審査発第1004008号医薬食品局審査管理課長通知「薬事食品衛生審議会事前評価品目にかかる承認申請の取扱いについて」に基づく承認事項一部変更承認申請。

「抗がん剤報告書：シスプラチン及びドキソルピシン（子宮体癌AP療法）」は平成16年8月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で事前評価された。

## 2. 承認事項一部変更承認申請に至った経緯と医薬品医療機器総合機構における審査について

適応外使用されている抗癌剤の承認を推進するため平成16年1月より設置された「抗がん剤併用療法に関する検討会」及びその下部組織であるワーキンググループにより、塩酸ドキソルピシン及びシスプラチンは、国内では子宮体癌に関する効能・効果、用法・用量が承認されていないこと、子宮体癌に対する化学療法において、塩酸ドキソルピシン60mg/m<sup>2</sup>とシス

プラチン 50mg/m<sup>2</sup>を1日目に投与し、3週間毎に繰り返す併用療法（AP療法）が有用であるとするエビデンスを有し、国外の診療ガイドライン等においても記述されていること、国内の医療実態としては、塩酸ドキソルビシン 30～40mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン 50～60mg/m<sup>2</sup>に、シクロホスファミド 500mg/m<sup>2</sup>を加えた3剤を併用するCAP療法が広く行われており、塩酸ドキソルビシンとシスプラチンの2剤併用療法であるAP療法を施行することは可能と考えられることより、AP療法について検討が行われた（ワーキンググループにおいては、抗癌剤の適応外使用に係る効能・効果等が医学薬学上公知であるとする十分なエビデンスを収集し、追加する効能・効果、用法・用量の根拠となる報告書案（以下「WG報告書案」）を作成し、抗がん剤併用療法に関する検討会へ提出することとされている。）、当該AP療法における承認用法・用量の変更についてのWG報告書案は平成16年6月25日に開催された厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」において検討が行われ、その内容は有効性及び安全性に関する情報を適切に評価したものであるとして了承された。「WG報告書案」は「検討会報告書」とされ、同年8月27日の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、「検討会報告書」を元に承認事項一部変更承認申請前の時点でその有効性及び安全性に係る評価（事前評価）が行われた。その結果、AP療法については当該効能・効果及び用法・用量に対する有効性及び安全性が一定の根拠を有し、承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

同年10月4日に塩酸ドキソルビシンの申請者である協和醗酵工業株式会社及びシスプラチンの申請者である日本化薬株式会社、ブリストル製薬有限会社、ファイザー株式会社、マルコ製薬株式会社、メルク・ホエイ株式会社に対し、厚生労働省医薬食品局審査管理課長よりAP療法に用いる塩酸ドキソルビシン及びシスプラチンの子宮体癌に対する効能に関して承認事項一部変更承認申請の依頼並びに当該申請の取扱い（迅速審査の対象とすること）が通知された（平成16年10月4日付薬食審査発第1004008号医薬食品局審査管理課長通知）。本申請は、協和醗酵工業株式会社、日本化薬株式会社、ブリストル製薬有限会社、ファイザー株式会社、マルコ製薬株式会社及びメルク・ホエイ株式会社が上記通知に基づき、承認事項一部変更承認申請を行ったものである。

なお、本申請に対する審査については、平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」並びに、平成16年10月4日付薬食審査発第1004011号医薬食品局審査管理課長通知「抗がん剤併用療法検討会で新たに取り扱われた抗がん剤の承認審査について」の通知に従い、医薬品第二部会において指摘された事項、市販後の留意点、申請者から提出された添付文書（案）を中心に審査をし、専門協議を実施せず承認の判断を行うこととした。

### 3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### (1) 提出された資料の概要

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」が医薬品第二部会へ提出した検討会報告書「抗がん剤報告書：シスプラチン及びドキソルビシン（子宮体癌AP療法）」が資料として提出された。

当該報告書では、無作為化比較試験等の公表論文を4報、教科書3種類、総説等2報、学会等の診療ガイドライン5種類を示し、子宮体癌に対するAP療法の有効性・安全性は医学薬学上公知であるとしている。

本剤の臨床的な位置付けとしては、「進行・再発子宮体癌に対する有用な化学療法レジメンの一つであると考えられ(検討会報告書 p.3)」、「子宮体癌の術後補助療法においてもAP療法の有用性が確立したと考えられ(検討会報告書 p.3)」、「現時点での子宮体癌に対する標準的化学療法はAP療法である(検討会報告書 p.9)」と結論している。

国内におけるAP療法の施行状況については、この2剤にシクロホスファミドを加えた3剤併用療法(CAP療法)として既に十分な使用経験があって、AP療法はCAP療法より毒性が少ないことから、安全性の面ではAP療法は既に国内での使用経験があるものとして評価されている。また、「最近では、海外からの報告に基づいて、AP療法を行う施設も増えてきている(検討会報告書 p.3)」としている。

安全性評価に関しては、AP療法で認められる主な有害事象は、悪心・嘔吐、脱毛及び白血球減少であるとしている。欧州の多施設共同臨床試験グループの一つである European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)で行われた進行・再発子宮体癌患者を対象とした臨床第 Ⅲ 相試験では、AP療法を受けた症例の1例(1%)が1コース目開始2週間後に死亡した(治療と関連が否定できない死亡)と報告されている(Ann Oncol 14: 441-448, 2003)。また、米国の多施設共同臨床試験グループの一つである Gynecologic Oncology Group (GOG)で行われた進行子宮体癌患者を対象とした術後療法に関する臨床第 Ⅲ 相試験では、AP療法を受けた症例で治療関連死は4.1%に認められたと報告されている。以上の報告から、AP療法を施行する上ではAP療法の副作用には十分な注意が必要であるものの、化学療法に熟知した医師が、主な毒性である骨髄抑制及び悪心・嘔吐に十分に注意して治療を行えば、AP療法(塩酸ドキソルピシン 60mg/m<sup>2</sup> およびシスプラチン 50mg/m<sup>2</sup>)の安全性は担保できると検討会報告書では結論している(検討会報告書 p.11)。

## (2) 機構での審査の概要

機構は、通知(平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号、並びに平成16年10月4日付薬食審査発第1004011号)に基づき下記の審査を行った。

本申請は、前記2.に記載したとおり、医薬品第二部会で事前評価された上で承認申請がされているものであり、機構は、当該内容に関する審査にあたり医薬品第二部会の意見・判断を尊重し、医薬品第二部会において指摘された事項、市販後の留意点及び申請者から提出された添付文書(案)の記載を中心に審査を行った。なお、参考資料とされた個々の文献等の内容をあらためて繰り返し確認する事は行わず、検討会報告書の内容に沿って公知性、有効性、安全性を確認し、承認事項(効能・効果、用法・用量の変更・追加部分)及び添付文書等に関して必要な薬事規制上必要な措置について検討した。

### 1) 医薬品第二部会における事前確認において指摘された事項について

医薬品第二部会において指摘された事項はない。

### 2) 市販後の留意点について

検討会報告書に示された情報（検討会報告書 p.10～11）から、申請された効能・効果及び用法・用量での安全性については、既承認の内容と比べ、新たに認められる重篤な有害事象は無いと機構は判断した。

### 3) 申請者から提出された添付文書（案）について

機構は、今回の承認事項一部変更承認申請にあたり、添付文書（案）の記載について検討を行った。

#### 効能・効果について

機構は、検討会報告書における予定効能・効果は「子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）」とされているため、塩酸ドキソルビシンの既承認の効能・効果である「塩酸ドキソルビシン通常療法 下記諸症の自覚的及び他覚的症狀の緩解 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫 M-VAC 療法 尿路上皮癌」と今回の承認申請に関する効能・効果は区別するとともに、塩酸ドキソルビシン及びシスプラチン各々について、検討会報告書における予定効能・効果と記載内容の整合性を確認するように申請者に指示した。

申請者は、塩酸ドキソルビシンの既承認の効能・効果「塩酸ドキソルビシン通常療法」の項に「以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法 子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）」を追加すると回答した。また、シスプラチンについても、既承認の効能・効果の「シスプラチン通常療法」の中に新たに「以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法 子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）」を追加すると回答した。

機構は、回答を了承した。

#### 用法・用量について

機構は、今般の申請用法・用量は、子宮体癌に対する抗癌剤併用療法である AP 療法の塩酸ドキソルビシン並びにシスプラチンの用法・用量であるため、AP 療法としての用法・用量である旨を明記するように指示した。

申請者は、塩酸ドキソルビシンの用法・用量は「子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗癌剤との併用療法の場合」として、「シスプラチンとの併用において、標準的な塩酸ドキソルビシンの投与量及び投与方法は、1 日量、塩酸ドキソルビシンとして  $60\text{mg}$ （力価）/ $\text{m}^2$ （体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回静脈内投与し、その後休薬し 3 週毎繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。また塩酸ドキソルビシンの総投与量は  $500\text{mg}$ （力価）/ $\text{m}^2$ （体表面積）以下とする。」と記載すると回答した。また、シスプラチンの用法・用量は、「2. 以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法の場合 子宮体癌の場合」として、「塩酸ドキソルビシンとの併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして  $50\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状により適宜減量する。」と記載すると回答した。

機構は、申請者より提示された変更・追記案について了承した。

### 米国添付文書の記載と本申請効能での添付文書案の記載内容の差異について

機構は、本剤の最新の米国添付文書と本申請効能での添付文書案の記載内容との差違について申請者に尋ね、異なる記載とする必要がある箇所について、その理由を求めた。

申請者は、以下の旨の回答をした。

塩酸ドキソルビシンについては、米国添付文書（2002年12月改訂）の安全性に関する記載について比較したところ、本併用療法（AP療法）に関わる記載は認められなかった（機構注：「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性骨腫瘍）」に基づく変更申請に関する審査において、申請者より「塩酸ドキソルビシンの米国添付文書（2002年12月改訂）の安全性に関する記載について確認したところ、本併用療法に関わる記載として他の心毒性を有する薬剤との併用により心毒性のリスクが増大する可能性がある旨がBOX WARNINGSに記載されていた。国内添付文書では、同様の内容を3.相互作用の項で注意喚起しており、本併用療法について新たな記載は必要ないと考える。」旨の回答が提出されている。）。シスプラチンについては、米国添付文書（2002年11月改訂）には、子宮体癌に関する記載はなく、本併用療法（AP療法）に関わる記載は認められなかった。また、安全性に係る記載について比較したところ、現行の添付文書はCCDSと整合性が取られており、安全性に関わる記載を追加する必要はないと判断する。

機構は、米国添付文書と国内添付文書の記載方法に関するガイドラインが異なることなどから、記載内容を全て同等に扱うことはできないことも踏まえて、申請者の回答を了承した。

#### 4) その他の事項について

機構は、塩酸ドキソルビシン及びシスプラチンの子宮体癌に対する承認状況（承認効能・効果、用法・用量、承認時期）について、申請者に尋ねた。

塩酸ドキソルビシンの子宮体癌に関する効能・効果はドイツで承認されており、米国、英国、フランスでは未承認である。また、シスプラチンは日本を含む62カ国で承認されているが、子宮体癌（子宮内膜癌を含む）を効能・効果として承認している国はオーストリアとドイツのみであると回答した。

機構は回答を了承した。

機構は、申請者に対して、国内の適応外使用（副作用等安全性の報告・情報を含む）等での安全性情報があれば、これを示すよう求めた。

申請者はAP療法が一定の根拠として適当であると評価を受けた、平成16年8月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会以降、該当する報告はなかったと回答した。

機構は、国内の適応外使用等で子宮体癌において、塩酸ドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>及びシスプラチン50mg/m<sup>2</sup>とするAP療法を術後化学療法あるいは転移・再発時に行った報告があれば、これらについて報告を整理した上で示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1985年～2004年9月末までの期間でJMEDLINEにおいて、「子宮体癌」、「ドキソルビシン」、「シスプラチン」、「併用」というキーワードで検索を行った結果、13件検出された。しかし、AP療法（塩酸ドキソルビシンとシスプラチンの静脈内投与）が行われたと考えられる症例報告、使用経験に関する論文はなく、CAP療法に関する症例報告が1報検出された。また、MEDLINEにおいて、施設または言語を日本に限定し、「子宮体癌」、「ドキソルビシン」、「シスプラチン」、「併用」というキーワードで検索を行った結果、10件検出されたが、AP療法（塩酸ドキソルビシンとシスプラチンの静脈内投与）およびCAP療法が行われたと考えられる症例報告、使用経験に関する論文は検出されなかった。

機構は、検討会報告書の p.10 においても、「本邦では、欧米で有効な薬剤として用いられている薬剤の中ではシクロホスファミドに唯一保険適応があることより、シクロホスファミドを含む併用療法として卵巣癌に準じた CAP 療法が広く行われてきたため、CAP 療法の使用経験は十分にある。CAP 療法からシクロホスファミドを省いた治療として AP 療法を施行することは困難ではないと思われる」と記載されており、子宮体癌に対する治療として AP 療法を行った報告がないという申請者の回答を了承した。

機構は、塩酸ドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup> をシスプラチンと併用することにより、塩酸ドキソルビシンの蓄積毒性である心筋障害の頻度が増加することはないか申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。国内で参考となる報告がないため、海外での臨床試験における投与スケジュールを参考に検討した結果、進行子宮体癌に対する術後化学療法として AP 療法と放射線療法の第 1 相比較試験〔Gynecologic Oncology Group (GOG) 122 study〕、進行・再発子宮体癌に対する AP 療法と AT (塩酸ドキソルビシン、パクリタキセル) 療法の第 1 相比較試験〔Gynecologic Oncology Group (GOG) 163 study〕、AP 療法と TAP (パクリタキセル、塩酸ドキソルビシン、シスプラチン) 療法の第 1 相比較試験〔Gynecologic Oncology Group (GOG) 177 study〕、AP 療法と TAP (パクリタキセル、塩酸ドキソルビシン、シスプラチン) 療法の第 1 相比較試験〔(EORTC) 55984〕において、シスプラチンと併用される塩酸ドキソルビシンの投与量及び投与方法は、塩酸ドキソルビシンとして 60mg/m<sup>2</sup> を 6~7 クール (60mg/m<sup>2</sup> × 6~7 = 360~420 mg/m<sup>2</sup>) とされており、総投与量が 500mg/m<sup>2</sup> 以下であるため、本剤の蓄積毒性である心筋障害の頻度が増加することはないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、子宮体癌に対する AP 療法を行うことにより、シスプラチンの蓄積毒性の頻度が増加することはないか申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。AP 療法の投与コ - スの上限は通常 6~7 クールと予想されることから、総投与量は 300~350mg/m<sup>2</sup> (50mg/m<sup>2</sup> × 6~7) であり、上限は 350mg/m<sup>2</sup> と考えられる。睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌を対象とした再審査結果において、総投与量別に副作用発現率を比較したところ、腎機能障害については、一定の傾向が認められないことから、腎障害の頻度が AP 療法により増加することはないと考える。また、聴器障害については、蓄積毒性の頻度が増加する可能性を否定できないが、添付文書中、「使用上の注意 4 .副作用(1) 重大な副作用」において、「(4)聴力低下・難聴(1.4%)、耳鳴(1.7%)：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に 1 日投与量では 80mg/m<sup>2</sup> 以上で、総投与量では 300mg/m<sup>2</sup> を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。」と記載し、注意を喚起していることから、AP 療法において聴器障害の頻度が増加することはないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

申請者より、検討会報告書の誤記等の内容について資料 (当該資料は平成 16 年 11 月 24 日開催予定の抗がん剤併用療法に関する検討会において確認予定) が提示され、機構は当該資料の内容については承認の可否の判断に関わる問題となるものではないと判断した。

### 3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

#### (1) 適合性書面調査の結果に対する機構の判断

調査すべき資料はない。

## (2) GCP実地調査結果に対する機構の判断

調査すべき資料はない。

## 4. 総合評価

以上のような検討を行った結果、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承認後に適切に実施されることにより、使用者がこれを遵守するのであれば、本承認事項一部変更承認申請については申請時の効能・効果、用法・用量を以下のように変更し、承認して差し支えないと判断した。なお、本申請は新効能・新用量医薬品であるが、申請効能は癌腫の追加であり既承認効能と明らかに異質の効能ではなく、また、用量の増加に伴い新たな薬理効果を期待したものでないことより、再審査期間は設定する必要はないと判断した。

[ 販 売 名 ] アドリアシン注

[ 効能・効果 ] (今回下線部追加)

以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法  
子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)

[ 用法・用量 ] (今回下線部追加)

子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)に対する他の抗癌剤との併用療法の場合  
6) シスプラチンとの併用において、標準的な塩酸ドキソルビシンの投与量及び投与方法  
は、1日量、塩酸ドキソルビシンとして60mg(力価)/m<sup>2</sup>(体表面積)を日局注射用水  
または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。また塩酸ドキソルビシンの総投与量は500mg(力  
価)/m<sup>2</sup>(体表面積)以下とする。

[ 警 告 ] (今回下線部変更)

1) 本剤を含む抗がん剤併用療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ使用  
すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

[ 販 売 名 ] ランダ注、プリプラチン注、プラトシン注10、同25、同50、シスプラチン注「マルコ」、シスプラメルク注射液0.05%

[ 効能・効果 ] (今回下線部追加)

以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法  
子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)

[用法・用量] (今回下線部追加)

2. 以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

子宮体癌の場合

塩酸ドキソルピシンとの併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして  $50\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は症状により適宜減量する。