

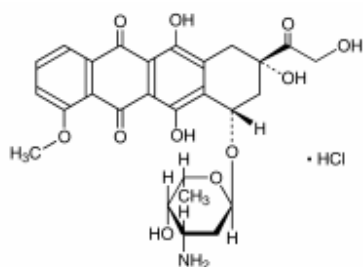
審査報告書

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] 塩酸ドキシソルピシン
- [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瓶中日局塩酸ドキシソルピシン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]



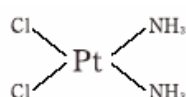
分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁・HCl

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-*lyxo*-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¹⁾、プリプラチン注²⁾、プラトシン注^{10³⁾}、同^{25³⁾}、同^{50³⁾}、シスプラチン注「マルコ」⁴⁾、シスプラメルク注射液0.05%⁵⁾
- [一 般 名] シスプラチン
- [申 請 者] 日本化薬株式会社¹⁾、プリストル製薬有限公司²⁾、ファイザー株式会社³⁾、マルコ製薬株式会社⁴⁾、メルク・ホエイ株式会社⁵⁾
- [申請年月日] 平成16年9月29日¹⁾⁴⁾、平成16年9月30日⁵⁾、平成16年10月1日²⁾³⁾
- [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：Cl₂H₆N₂Pt

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（悪性骨腫瘍）」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¹⁾、プリプラチン注²⁾、プラトシン注^{10³⁾}、同^{25³⁾}、同^{50³⁾}、シスプラチン注「マルコ」⁴⁾、シスプラメルク注射液0.05%⁵⁾
[一 般 名] シスプラチン
[申 請 者] 日本化薬株式会社¹⁾、プリストル製薬有限公司²⁾、ファイザー株式会社³⁾、マルコ製薬株式会社⁴⁾、メルク・ホエイ株式会社⁵⁾
[申請年月日] 平成16年9月29日¹⁾⁴⁾、平成16年9月30日⁵⁾、平成16年10月1日²⁾³⁾

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（悪性骨腫瘍）」に関する事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構は悪性骨腫瘍に対するシスプラチン及び塩酸ドキソルビシンの併用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：シスプラチン及びドキソルビシン（子宮体癌AP療法）」
- 「抗がん剤報告書：ビンクリスチン、ドキソルビシン及びデキサメタゾン（骨髄腫VAD療法）」

[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
悪性骨腫瘍

[用法・用量]（今回下線部追加）

悪性骨腫瘍に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

8)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20mg（力価）/m²（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し、

その後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、疾患、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)/m²(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

悪性骨腫瘍

[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

悪性骨腫瘍の場合

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100mg/m²(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。本剤単剤では、G法を選択する。

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¹⁾、プリプラチン注²⁾、プラトシン注^{10³⁾}、同^{25³⁾}、同^{50³⁾}、シスプラチン注「マルコ」⁴⁾、シスプラメルク注射液0.05%⁵⁾
[一 般 名] シスプラチン
[申 請 者] 日本化薬株式会社¹⁾、プリストル製薬有限会社²⁾、ファイザー株式会社³⁾、マルコ製薬株式会社⁴⁾、メルク・ホエイ株式会社⁵⁾
[申請年月日] 平成16年9月29日¹⁾⁴⁾、平成16年9月30日⁵⁾、平成16年10月1日²⁾³⁾
[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) /m² (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) /m² (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) /m² (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) /m² (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) /m² (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）/m²（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）/m²（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）/m²（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）/m²（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）/m²（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/m²を1日目に投与した後、2日目に硫酸ビンブラスチン3mg/m²、塩酸ドキソルピシン30mg（力価）/m²及びシスプラチン70mg/m²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/m²及び硫酸ビンブラスチン3mg/m²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）/m²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、 $300 \sim 900\text{mL} / \text{m}^2$ (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 $300 \sim 900\text{mL} / \text{m}^2$ (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、 $600\text{mL} / \text{m}^2$ (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ビ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 $70\text{mg} / \text{m}^2$ (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 $30\text{mg} / \text{m}^2$ を1日目に投与した後に、2日目に硫酸ビンブラスチン $3\text{mg} / \text{m}^2$ 、塩酸ドキソルビシン 30mg (力価) / m^2 及びシスプラチン $70\text{mg} / \text{m}^2$ を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート $30\text{mg} / \text{m}^2$ 及び硫酸ビンブラスチン $3\text{mg} / \text{m}^2$ 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時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(悪性骨腫瘍)」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に平成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、シスプラチン及び塩酸ドキソルビシンは国内では骨肉腫に対する効能・効果を有しているが、その他の悪性骨腫瘍に対する効能・効果は承認されていないこと、シスプラチン単剤療法及びシスプラチンと塩酸ドキソルビシンの併用療法は、小児、若年者、成人の広い年齢層の悪性骨腫瘍患

者に対して有効な化学療法として、国内外で繁用されていること、シスプラチンと塩酸ドキシソルピシン併用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から、悪性骨腫瘍に対するシスプラチン、塩酸ドキシソルピシンの併用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。）。当該併用療法における承認効能・効果、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、シスプラチンと塩酸ドキシソルピシンの併用療法については当該効能・効果及び用法・用量に関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と判断された。

同年 10 月 4 日に日本化薬株式会社、プ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・ホエイ株式会社に対し厚生労働省医薬食品局審査管理課長よりシスプラチン製剤の悪性骨腫瘍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この変更申請の取扱い（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）。協和醸酵工業株式会社に対する塩酸ドキシソルピシン製剤の悪性骨腫瘍の適応追加に関する承認事項一部変更申請の依頼並びにこの取扱い（迅速審査の対象とすること）については平成 16 年 6 月 30 日に通知されている（平成 16 年 6 月 30 日付薬食審査発第 0630001 号医薬食品局審査管理課長通知）。

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「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」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（悪性骨腫瘍）」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 6 報、教科書 2 種類、総説等 2 報、学会等の診療ガイドライン 1 種類を示し、悪性骨腫瘍に対するシスプラチンと塩酸ドキシソルピシンの併用療法の有効性・安全性は医学薬学上公知であるとしている。

シスプラチン単剤の臨床的な位置付けとしては、「現在骨肉腫に対して単剤で 20%以上の奏効率が報告されている抗がん剤はメトトレキセート(超大量メトトレキセート療法) 塩酸ドキソルビシン、シスプラチン、イホスファミドの 4 剤」とし、悪性骨腫瘍患者に対して有効な化学療法と記載している(検討会報告書 p.2)。

シスプラチンと塩酸ドキソルビシンの併用療法の臨床的な位置付けとしては、「骨肉腫に対する化学療法として、大量メトトレキセート療法と塩酸ドキソルビシンを中心とした化学療法と比較して、シスプラチンと塩酸ドキソルビシンの併用療法は同等の奏効性を有しており、骨肉腫以外の悪性骨腫瘍でも、特に骨悪性線維性組織球腫に対する補助化学療法として有用性が確認される」と記載している(検討会報告書 p.2、p8)。しかしながら、「その他の悪性骨腫瘍(脱分化軟骨肉腫、間葉性軟骨肉腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、骨異常を基盤とした 2 次発ガン性肉腫等)に対する化学療法の奏効性について、シスプラチンと塩酸ドキソルビシンの併用療法の奏効の報告もあるが、各組織型の症例数の集積も少なく有用性については不明である」としている(検討会報告書 p9)。

国内における使用状況については、骨肉腫及び骨悪性線維性組織球腫に対するシスプラチンと塩酸ドキソルビシンの併用化学療法に関して 7 報の論文が公表されていることが示されている。骨肉腫に関する国内での多施設研究(NECO93, NECO95)では、塩酸ドキソルビシン 60mg/m²とシスプラチン 100~120mg/m²の併用療法が行われていること、及び病理学的悪性度の高い骨悪性線維性組織球腫に対しても骨肉腫にほぼ同じスケジュールで行われていること、また国立がんセンター中央病院及び大阪大学整形外科での骨肉腫及び骨悪性線維性組織球腫に関するシスプラチンと塩酸ドキソルビシンの併用療法を含む多剤併用療法の使用実績があり、したがって国内使用経験があることが示されている。なお、シスプラチン単剤投与の使用状況については、検討会報告書中には明確な言及はない。

安全性評価に関しては、「骨悪性線維性組織球腫は骨肉腫と比較して成人、高齢者の症例も多く含まれるので、副作用のプロファイルに大きな内容の変化は認められないものの、連続治療による血液毒性、治療後の骨髄回復の遷延が若年者より起こりやすいとの報告がある。」としている。また、「シスプラチンと塩酸ドキソルビシンの併用療法を組み込んだ骨肉腫や骨悪性線維性組織球腫についての臨床研究では、骨髄抑制や心筋障害による死亡例が報告されている。」としている。したがって、シスプラチンと塩酸ドキソルビシンの併用療法によって発生する血液毒性、悪心・嘔吐の対策、腎毒性庇護療法が十分に行なうことが重要であるとしている。検討会報告書では、これらについて、年齢、患者、病状に合わせた投与量の調整、G-CSF、輸血及び抗生物質の支持療法を熟知した医師が治療を行うのであれば安全に行える治療であるとして、結論している(検討会報告書 p10、p11)。

(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、平成 16 年 10 月 4 日薬食審査発 0630011 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な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「悪性骨腫瘍」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）、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・効果である「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 悪性骨腫瘍」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 悪性骨腫瘍」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、悪性骨腫瘍に対するシスプラチンと塩酸ドキソルビシンの抗癌剤併用療法の用法・用量であるため、抗癌剤併用療法としての用法・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「悪性骨腫瘍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20mg（力価）/m²（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し、その後3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、疾患、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）/m²（体表面積）以下とする。」と記載すると回答した。また、CDDP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 悪性骨腫瘍の場合」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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (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。本剤単剤では G 法を選択する。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、検討会報告書に鑑み、申請者より提示された変更・追記案について妥当なものとして了承した。

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、シスプラチンと塩酸ドキソルピシンの最新の米国添付文書 (入手可能であれば EU 諸国) 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、異なる記載とすること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。

塩酸ドキソルピシンについては、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する。

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、悪性骨腫瘍に関する記載はなく、本併用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。

添付文書上で新たに注意喚起を行うべき内容について

機構は、塩酸ドキソルピシン $30\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 日間投与をシスプラチン $100\text{mg}/\text{m}^2$ と併用することにより、塩酸ドキソルピ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、以下のように回答をした。骨肉腫に対する塩酸ドキソルピシンとシスプラチン併用療法を含む二つの臨床試験 [NECO93J]、[CCLSG OS94] によると、シスプラチンと併用される塩酸ドキソルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸ドキソルピシンとして $60\text{mg}/\text{m}^2$ を 4~6 クール ($60\text{mg}/\text{m}^2 \times 4\sim 6=240\sim 360\text{mg}/\text{m}^2$) とされており、総投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ 以下であるため、塩酸ドキソルピシンの蓄積毒性である心筋障害の頻度は増加することはないと考えている。

機構は、NECO93J では、心毒性による死亡例 (48 例中 2 例) が報告されているものの、塩酸ドキソルピシンの心毒性については既知の副作用であり、癌化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施するのであれば、新たな安全性上の問題として注意喚起するにはいたらないと考えられることから、この回答を了承した。

4) その他の事項について

機構は、シスプラチン及び塩酸ドキソルピシンの悪性骨腫瘍に対する海外での承認状況 (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。

申請者は、シスプラチンの悪性骨腫瘍に関連する効能・効果は米国では承認されておらず、オーストリアでは「ザルコーマ」(機構注：肉腫)の効能が、ドイツでは「骨肉腫」の効能が承認されている。塩酸ドキソルビシンの悪性骨腫瘍に関連する効能・効果は米国では「軟部組織及び骨肉腫」、イギリス及びフランスでは「骨原性肉腫」「軟部組織肉腫」、ドイツでは「骨肉腫のネオアジュバントまたはアジュバント療法」、「進行成人軟部肉腫」の効能・効果として承認されていると回答した。

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示すよう求めた。

申請者は、「抗がん剤報告書：シスプラチン(悪性骨腫瘍)」が検討された、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悪性骨腫瘍において、塩酸ドキソルビシン 20mg/m² の3日間投与及びシスプラチン 100mg/m² の1日間投与の併用療法を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、1982年～2004年9月末までの期間でJMEDLINEにおいて、「悪性骨腫瘍」、「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、37件検出された。そのうち塩酸ドキソルビシン 20mg/m²/日の3日間投与とシスプラチン 100mg/m²/日の1日間投与の併用療法が行われたと考えられる症例報告は2報あり、この2報は同一施設からの報告であった。また、MEDLINEにおいて、施設または言語を日本に限定し、「悪性骨腫瘍」、「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、報告書引用文献以外で40件検出されたが、本用量、用法で併用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と回答した。

機構は以上の回答を了承した。

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、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市販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
悪性骨腫瘍

[用法・用量] (今回下線部追加)

悪性骨腫瘍に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

8) 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 $20\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (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3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後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、疾患、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。

[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
悪性骨腫瘍

[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

悪性骨腫瘍の場合

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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (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。本剤単剤では、G法を選択する。

なお、投与量は症状により適宜減量する。