

審査報告書

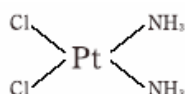
平成17年8月12日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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] 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⁾、 Bristol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17年4月26日^{1~4)}、平成17年4月27日⁵⁾
- [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]

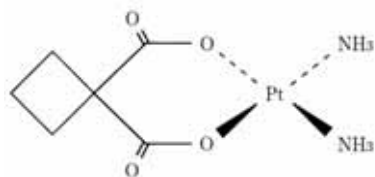


分子式：Cl₂H₆N₂Pt

分子量：300.05

化学名：シス - ジアンミンジクロロ白金

- [販 売 名] パラプラチン注射液¹⁾、注射用パラプラチン150mg²⁾、カルボメルク注射液1%³⁾、カルボプラチン注射液1%「ヘキサル」⁴⁾
- [一 般 名] カルボプラチン
- [申 請 者] Bristol製薬有限会社^{1,2)}、メルク・ホエイ株式会社³⁾、日本ヘキサル株式会社⁴⁾
- [申請年月日] 平成17年3月31日^{1~3)}、平成17年7月8日⁴⁾
- [剤型・含量] 注射剤・1バイアル中カルボプラチン50mg^{1,3,4)}、同150mg^{1~4)}、同450mg^{1,3,4)}
- [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]

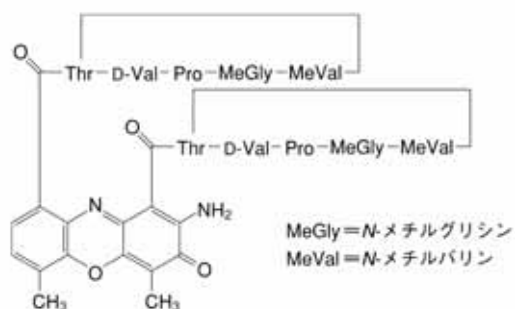


分子式：C₆H₁₂N₂O₄Pt

分子量：371.25

化学名：シス-ジアンミン(1,1-シクロブタンジカルボキシラト)白金()

- [販 売 名] コスメゲン
 [一 般 名] アクチノマイシンD
 [申 請 者] 萬有製薬株式会社
 [申請年月日] 平成17年4月27日
 [剤型・含量] 注射剤・1バイアル中アクチノマイシンD 0.5mg(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：C₆₂H₈₆N₁₂O₁₆

分子量：1255.42

化学名：*N, N'*-(2-アミノ-4,6-ジメチル-3-オキソ-3*H*-フェノキサジン-1,9-ジイル)-ビス[カルボニルイミノ(2-ヒドロキシピロピリデン)カルボニルイミノイソプチリデンカルボニル-1,2-ピロリジンジイル-カルボニル(メチルイミノ)メチレンカルボニル]-ビス[*N*-メチル-L-バリン]ジラク톤の特定立体異性体

[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17年2月2日付薬食審査発第0202016号、平成17年7月1日付薬食審査発第0701002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17年2月2日付薬食審査発第0202012号及び0202013号、平成17年7月1日付薬食審査発第0701001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（なお、シスプラチンに関して、平成17年2月2日付薬食審査発第0202014号は平成17年2月7日付薬食審査発第0207001号に差替えが行われた）。

「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」、「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」及び「抗がん剤報告書：アクチノマイシンD（小児）」は平成17年1月21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17年8月12日作成

- [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⁾、 Bristol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17年4月26日¹⁻⁴⁾、平成17年4月27日⁵⁾
- [販 売 名] パラプラチン注射液¹⁾、注射用パラプラチン150mg²⁾、カルボメルク注射液1%³⁾、カルボプラチン注射液1%「ヘキサール」⁴⁾
- [一 般 名] カルボプラチン
- [申 請 者] Bristol製薬有限公司^{1,2)}、メルク・ホエイ株式会社³⁾、日本ヘキサール株式会社⁴⁾
- [申請年月日] 平成17年3月31日¹⁻³⁾、平成17年7月8日⁴⁾
- [販 売 名] コスメゲン
- [一 般 名] アクチノマイシンD
- [申 請 者] 萬有製薬株式会社
- [申請年月日] 平成17年4月27日

審査結果

平成17年1月21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（小児悪性固形腫瘍）」、「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」及び「抗がん剤報告書：アクチノマイシンD（小児）」に関する事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構は小児悪性固形腫瘍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：シスプラチン（悪性リンパ腫）」

[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]（下線部今回追加部分）

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

小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）

[用法・用量]（下線部今回追加部分）

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の場合

小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）
に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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60～100mg/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。

もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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20mg/m²（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。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

[販 売 名] パラプラチン注射液、注射用パラプラチン150mg、カルボメルク注射液1%、カルボプラチン注射液1%「ヘキサル」

[効能・効果]（今回追加部分）

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

小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

[用法・用量]（今回追加部分）

2. 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注又は400mg/m²（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

硫酸ビクリスチンとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。
なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

[販 売 名] コスメゲン

[効能・効果] (今回追加部分)

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

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、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)

[用法・用量] (今回追加部分)

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、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

1) 1回投与法

他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回1.25 - 1.35mg/m²(体重30kg以上:1日最大投与量2.3mg)または0.045mg/kg(体重30kg未満)を静注または点滴静注とする。

2) 分割投与法

他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回0.015mg/kg(1日最大投与量0.5mg)を静注または点滴静注、5日間連続投与とする。

休薬期間は通常2週間であるが、前回の投与によって中毒症状があらわれた場合は、中毒症状が消失するまで休薬する。

年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量を行う。

審査報告

平成17年8月12日

1. 品目の概要

[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⁾、 Bristol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17年4月26日^{1~4)}、平成17年4月27日⁵⁾

[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] パラプラチン注射液¹⁾、注射用パラプラチン^{150mg²⁾}、カルボメルク注射液^{1%³⁾}、カルボプラチン注射液^{1%「ヘキサル」⁴⁾}

[一般名] カルボプラチン

[申請者] Bristol製薬有限公司^{1,2)}、メルク・ホエイ株式会社³⁾、日本ヘキサル株式会社⁴⁾

[申請年月日] 平成17年3月31日^{1~3)}、平成17年7月8日⁴⁾

[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中カルボプラチン^{50mg^{1,3,4)}}、同^{150mg^{1~4)}}、同^{450mg^{1,3,4)}}

[販売名] コスメゲン

[一般名] アクチノマイシンD

[申請者] 萬有製薬株式会社

[申請年月日] 平成17年4月27日

[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中アクチノマイシンD 0.5mg (力価)

[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] (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

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)

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

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等）

M-VAC 療法

尿路上皮癌

[申請時の用法・用量] (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悪性腫瘍剤との併用療法として、F 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. 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の場合

悪性骨腫瘍の場合

塩酸ドキシ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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

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。

再発・難治性悪性リンパ腫の場合

リン酸デキサメタゾンナトリウム、シタラビ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。

もしくは、エトポシド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、シタラビ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 $25\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を1日1回、4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。

なお、投与量及び投与日数は症状により適宜減ずる。

小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 $60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

3. 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、 $1,000\sim 2,000\text{mL}$ の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- 2) 本剤投与時、投与量に応じて $500\sim 1,000\text{mL}$ 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、 $1,000\sim 2,000\text{mL}$ 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) 本剤投与時、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、600mL/m² (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、硫酸ピンブラスチン及び塩酸ドキシ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/m² (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/m²を 1 日目に投与した後に、2 日目に硫酸ピンブラスチン 3mg/m²、塩酸ドキシソルピシン 30mg (力価) /m² 及びシスプラチン 70mg/m²を静注する。15 日目及び 22 日目にメトトレキサート 30mg/m² 及び硫酸ピンブラスチン 3mg/m²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 3. に準じた処置を行うこと。

[販 売 名] 注射用パラプラチン150mg、パラプラチン注射液、カルボメルク注射液1%、カルボプラチン注射液1%「ヘキサル」

[申請時の効能・効果] (下線部今回追加)

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌
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

小児悪性固形腫瘍(神経芽腫、ユーイング肉腫、網膜芽腫、肝芽腫、ウイルムス腫瘍、中枢神経系胚細胞腫)

(1) 初期治療として

神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、中枢神経系胚細胞腫

(2) 再発、難治例

ユーイング肉腫、ウイルムス腫瘍

[申請時の用法・用量] (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。)

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300 ~ 400mg/m² (体表面積)を投与し、少なくとも 4 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、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

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の場合

(1) 神経芽腫、ユーイング肉腫、肝芽腫、ウイルムス腫瘍、中枢神経系胚細胞腫

ICE 療法(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド併用療法)において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 635mg/m² (体表面積)

を1日間点滴静注又は400mg/m²（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫

ビンクリスチン、エトポシド、カルボプラチン併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

[販 売 名] コスメゲン

[申請時の効能・効果]（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。）

1. ウイルムス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胞状奇胎

2. 本剤を含む多剤併用療法（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、ウイルムス腫瘍とその他の腎原発悪性腫瘍）

[申請時の用法・用量]（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。）

1. ウイルムス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胞状奇胎に対する一般的な投与法は次の通りである。

成人：通常1日量体重1kg当り0.010mg（10μg）5日間の静脈内注射を1クールとする。

小児：通常1日量体重1kg当り0.015mg（15μg）5日間の静脈内注射を1クールとする。

休薬期間は通常2週間であるが、前回の投与によって中毒症状があらわれた場合は、中毒症状が消失するまで休薬する。

2. 本剤を含む多剤併用療法

（1回投与法）

本剤1日1回1.25 - 1.35 mg/m²（体重30kg以上：1日最大投与量2.3 mg）または0.045 mg/kg（体重30kg未満）を静注または点滴静注する。

（分割投与法）

本剤1日1回0.015 mg/kg（1日最大投与量0.5 mg）を静注または点滴静注、5日間連続投与する。

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。

休薬期間は通常2週間であるが、前回の投与によって中毒症状があらわれた場合は、中

毒症状が消失するまで休薬する。年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量を行う

[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17年2月2日付薬食審査発第0202016号、平成17年7月1日付薬食審査発第0701002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17年2月2日付薬食審査発第0202012号及び薬食審査発第0202013号、平成17年7月1日付薬食審査発第0701001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（なお、シスプラチンに関して、平成17年2月2日付薬食審査発第0202014号は平成17年2月7日付薬食審査発第0207001号に差替えが行われた。）。

「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」、「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」及び「抗がん剤報告書：アクチノマイシンD（小児）」は平成17年1月21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悪性腫瘍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、カルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシンDは、小児悪性固形腫瘍に関する効能・効果、用法・用量は承認されていないものの、実地臨床においては、小児悪性固形腫瘍に関する標準的な抗がん剤併用療法のレジメンにおいて使用されていると考えられること、小児悪性固形腫瘍に対し、これらの薬剤を用いる治療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、小児悪性固形腫瘍に関する抗がん剤併用療法についての検討が行われた（ワーキンググループにおいては、抗悪性腫瘍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。）。

「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」、「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」、「抗がん剤報告書：アクチノマイシンD（小児）」のWG報告書案は平成16年11月24日に開催された「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「抗がん剤報告書」とされ、平成17年1月21日の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、「抗がん剤報告書」を基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、カルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシンDについては当該効能・効果、及び用法・用量に対する有効性・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、シスプラチン製剤の申請者である日本化薬株式会社^{A)}、 Bristol製薬有限会社^{A)}、

ファイザー株式会社^{A)}、マルコ製薬株式会社^{A)}、メルク・ホエイ株式会社^{A)}に対し、カルボプラチン製剤の申請者であるプリストル製薬有限会社^{B)}、メルク・ホエイ株式会社^{B)}、日本ヘキサール株式会社^{C)}に対し、アクチノマイシンD製剤の申請者である萬有製薬株式会社^{D)}に対して、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、カルボプラチン製剤、アクチノマイシンD製剤の小児悪性固形腫瘍に対する効能・効果、用法・用量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17年2月2日付薬食審査発第0202013号医薬食品局審査管理課長通知^{A)}、平成17年2月7日付薬食審査発第0207001号医薬食品局審査管理課長通知^{B)}、平成17年7月1日付薬食審査発第0701001号医薬食品局審査管理課長通知^{C)}、平成17年2月2日付薬食審査発第0202012号医薬食品局審査管理課長通知^{D)}）。本申請は、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、メルク・ホエイ株式会社、日本ヘキサール株式会社、萬有製薬株式会社が入記通知に基づき、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17年2月2日付薬食審査発第0202016号及び平成17年7月1日付薬食審査発第0701002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独立行政法人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、「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抗がん剤報告書「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」（以下、「カルボプラチン抗がん剤報告書」と略す。）、「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」（以下、「シスプラチン抗がん剤報告書」と略す。）、「抗がん剤報告書：アクチノマイシンD（小児）」（以下、「アクチノマイシンD抗がん剤報告書」と略す。）が資料として提出された。

当該報告書では、小児悪性固形腫瘍の各疾患に関する無作為化比較試験等の公表論文、教科書、総説、学会等の診療ガイドラインにおける記載が以下のように示されており、小児悪性固形腫瘍の各疾患に関する、カルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシンDを用いた治療の有効性及び安全性は医学薬学上公知であるとしている。

カルボプラチン

	無作為化比較試験等の公表論文	教科書	総説等	学会等の診療ガイドライン
神経芽腫	4	2	3	2
網膜芽腫	8	2	1	1
ウィルムス腫瘍その他	6	1	1	1

の腎原発悪性腫瘍				
肝芽腫	3	1	1	-
ユーイング肉腫	2	-	-	-
頭蓋内胚細胞性腫瘍	3	1	2	1

シスプラチン

	無作為化比較試験等の公表論文	教科書	総説等	学会等の診療ガイドライン
肝芽腫その他の肝原発悪性腫瘍	7	4	2	1
横紋筋肉腫	3	1	2	-
髄芽腫	3	1	1	1
神経芽腫	9	1	1	1

アクチノマイシン D

	無作為化比較試験等の公表論文	教科書	総説等	学会等の診療ガイドライン
ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	4	1	1	1
横紋筋肉腫	4	1	1	1
ウイルムス腫瘍その他の腎原発悪性腫瘍	2	1	1	1

小児悪性固形腫瘍に対するカルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシン D の臨床的位置付けとしては、カルボプラチン及びシスプラチンは「ほとんど全ての小児悪性固形腫瘍に対する第一ないし第二選択の併用療法に含まれる重要な薬剤であり、小児悪性固形腫瘍に対して早急な適応取得が望まれる薬剤の一つである。対象疾患に応じて用法・用量や併用抗がん剤に多少の違いがあることは当然であるが、本報告書 1. の予定用法・用量に示した方法のいずれかを用いることによって、本剤を必要とする全ての小児悪性固形腫瘍に対応可能である。」と記載され(カルボプラチン並びにシスプラチン抗がん剤報告書「4 本療法の位置付けについて」)、また、アクチノマイシン D は、「ユーイング肉腫、横紋筋肉腫に対する第一選択の併用療法に含まれる重要な薬剤」であり、「ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、ウイルムス腫瘍の治療上、不可欠な治療薬である」とされている(アクチノマイシン D 抗がん剤報告書「4. 本療法の位置付けについて」)。

国内における小児悪性固形腫瘍におけるカルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシン D の使用状況については、いずれの薬剤においても、公表されているものには無作為化比較試験はなく、多施設のデータを集めた観察研究、1 施設の治療成績、症例報告等が記載されている。

安全性の評価に関しては以下のとおりであった。

カルボプラチンについては、「本剤を併用療法で使用する場合には、骨髄抑制やその他の副作用が増強される可能性があるが、G-CSF 製剤投与や輸血などの支持療法を積極的に行うことで

対処が可能である。しかしながら、そのような対処を行っても重篤な出血や、敗血症をはじめとした重症感染症などを合併する危険が回避出来ない場合のみならず、合併症死に至る症例が少数ながら存在する」としている(カルボプラチン抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」)。さらに、「再発例や難治例では、以前にシスプラチンなどの腎障害性の薬剤が大量に投与されていることもあり、このような症例にカルボプラチンを使用する際には、投与量、投与期間について特に留意するべきと考える」と記載されている(カルボプラチン抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」)。また、「本剤の使用においては、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師(小児科医)が慎重に使用する、もしくはそのような医師の監督下において使用されるべきである」と記載されている(カルボプラチン抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」)。

シスプラチンについては、「本剤を併用療法で使用する場合には、骨髄抑制やその他の副作用が増強される可能性があるが、G-CSF 製剤投与や輸血などの支持療法を積極的に行うことで対処が可能である。しかしながら、そのような対処を行っても重篤な出血や、敗血症をはじめとした重症感染症などを合併する危険が回避出来ない場合のみならず、合併症死に至る症例が少数ながら存在する」、「本剤の使用においては、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師(小児科医)が慎重に使用する、もしくはそのような医師の監督下において使用されるべきと考える。」と記載されている(シスプラチン抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」)。

アクチノマイシン D については、「本剤を併用療法で使用する場合には骨髄抑制やその他の副作用が増強する可能性があるが、G-CSF 製剤投与や輸血などの支持療法を積極的に行うことで対処が可能である」と記載している(アクチノマイシン D 抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」)。また、「小児悪性腫瘍の化学療法においては、長期無病生存を期待しうる高い有効性を期待できるが故に、成人の化学療法に比較してより強力に行われる傾向にある。このため、予想しうる副作用に十分に支持療法を行ったとしても、重篤な出血や敗血症をはじめとした重症感染症などを合併する危険が回避できない場合があり、合併症死に至る症例が少数ながら存在する」、「がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師(小児科医)が慎重に使用する、もしくはそのような医師の監督下において使用されるべきである。」と記載されている(アクチノマイシン D 抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」)。

(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 17 年 2 月 2 日付薬食審査発第 0202016 及び平成 17 年 7 月 1 日付薬食審査発第 0701002 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ことは行わず、抗がん剤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

抗がん剤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。

しかし、カルボプラチン並びにアクチノマイシン D では、既承認内容を上回る用法・用量であるため、より重度の有害事象の出現する可能性があること、また、カルボプラチン抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」には、「再発又は難治性では、以前にシスプラチンなどの腎障害性の薬剤が大量に投与されていることもあり、このような症例にカルボプラチンを使用する際には投与量、投与期間について特に留意するべきと考える」、「腎障害がある場合、本剤の AUC (Area Under the Concentration versus time curve) が高値となり、用量依存性の血液毒性を招く可能性が十分予想される。したがって、GFR (機構注: Glomerular filtration rate) により本剤の投与量を決定することが行われている。」との記載があること、

アクチノマイシン D の抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」には、「欧州を中心とした治療研究グループである International Society of Pediatric Oncology (SIOP) の治療プロトコールである SIOP-93-01 で治療された 206 例中 10 例で VOD (機構注: 肝中心静脈閉塞症) を発生したと報告されており、アクチノマイシン D が VOD 発症に関連していること、特に腹部照射が VOD 発症の危険因子である」と記載されていることから、安全性に関する注意喚起が必要であると考えます。

機構はこれらについて、添付文書での注意喚起を申請者に指示した。添付文書の変更については次項「3) 申請者から提出された添付文書(案)について」の項で記載した。

機構は、抗がん剤併用療法では複数の薬剤が治療に用いられるため、市販後においては、関連企業が共同で情報収集を行う等の安全性確保策が必要と考え、本療法の市販後安全対策については、厚生労働省医薬食品局審査管理課及び安全対策課並びに機構安全部による、関連学会と連携した情報収集システムを用いて情報収集を図るように申請者に指示した。

これに対して、申請者は、協力し情報収集する旨回答した。

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、提出された添付文書(案)の記載について検討を行った。

警告欄の記載について

機構は、小児悪性固形腫瘍に対する抗がん剤併用療法は、小児に対するがん化学療法に十分な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のみ使用されるべきであると抗がん剤報告書内に記載されており、機構は、カルボプラチン、シスプラチン及びアクチノマイシン D の警告欄に、「1. 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。2.本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。」の内容を記載するよう求め、各申請者により追記が成された。

効能・効果について

抗がん剤報告書における予定効能・効果は、カルボプラチンにおいては「小児悪性固形腫瘍（神経芽腫、ユーイング肉腫、網膜芽腫、肝芽腫、ウィルムス腫瘍、中枢神経系胚細胞腫）(1)初期治療として 神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、中枢神経系胚細胞腫、(2)再発、難治例 ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍」、シスプラチンにおいては「小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫、その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫など）」、アクチノマイシンDにおいては「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍とその他の腎原発悪性腫瘍」と記載されている。

機構は、カルボプラチン、シスプラチン及びアクチノマイシンDの各抗がん剤報告書を確認した結果、各種小児悪性固形腫瘍における標準的治療法や、それに準じる治療法が異なるために、効能・効果の記載内容に差異が生じているものと理解し、各申請者に対して、既承認の効能・効果と、今般の承認申請に関する効能・効果とは区別するとともに、抗がん剤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。また、機構は、ウィルムス腫瘍と腎芽腫は同一疾患であること、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍は、ユーイング肉腫と同一疾患であり、前者が通常用いられていることから、3剤の添付文書間で用語の不統一がないよう、申請者に指示した。

また、機構は、カルボプラチンの予定効能・効果は、「初期治療として」と「再発、難治例」で記載がされているが、「初期治療として」の対象とされている神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、中枢神経系胚細胞腫において、再発又は難治例に本剤を含む抗がん剤併用療法を行うことは許容されることを、ワーキンググループに確認した。その上で、通常、抗がん剤治療を未実施の症例が効能・効果の対象に含まれる場合には、特段「初期治療として」等の記載は行わないことを踏まえ、効能・効果の記載から「初発の」という文言を削除するよう、カルボプラチンの申請者に指示した。

申請者は、カルボプラチンにおいては「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 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）」、シスプラチンにおいては「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 小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）」、アクチノマイシンDにおいては「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 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、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍）」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、小児悪性固形腫瘍に対する抗がん剤併用療法に対する用法・用量である旨を明記するよう指示した。

申請者は、カルボプラチンにおいては「小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合（1）神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして $635\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1日間点滴静注又は $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。（2）網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 硫酸ビンクリスチンとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして $560\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを $18.6\text{mg}/\text{kg}$ とする。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。」と記載すると回答した。

シスプラチンにおいては「小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 $60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ （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。もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ （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。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。」と記載すると回答した。

アクチノマイシンDにおいては「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、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 1）1回投与方法 他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回 $1.25\sim 1.35\text{mg}/\text{m}^2$ （体重30kg以上：1日最大投与量2.3mg）または $0.045\text{mg}/\text{kg}$ （体重30kg未満）を静注または点滴静注とする。2）分割投与方法 他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回 $0.015\text{mg}/\text{kg}$ （1日最大投与量0.5mg）を静注または点滴静注、5日間連続投与とする。休薬期間は通常2週間であるが、前回の投与によって中毒症状があらわれた場合は、中毒症状が消失するまで休薬する。年齢，併用薬，患者の状態に応じて適宜減量を行う。」と記載すると回答した。

機構は、シスプラチンの申請者に対して、用法・用量の休薬期間の設定の根拠を尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

抗がん剤報告書の「3.裏づけとなるデータについて」の中で引用された論文のシスプラチンの用法・用量では、1クールの日数は1報が11週間、3報が6週間、3報が4週間、8報が3週間、4報が不明であり、併用する他の薬剤の組み合わせや治療スケジュール並びに投与量は様々であるが、少なくとも1クール3週間以上の期間が設定されることが妥当と考えられた。したがって、「1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する」並びに「1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する」と記載した。

機構はカルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシン D の用法・用量の記載を了承した。

機構は、カルボプラチン抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」には、「再発又は難治性では、以前にシスプラチンなどの腎障害性の薬剤が大量に投与されていることもあり、このような症例にカルボプラチンを使用する際には投与量、投与期間について特に留意するべきと考える」、「腎障害がある場合、本剤の AUC (Area Under the Concentration versus time curve) が高値となり、用量依存性の血液毒性を招く可能性が十分予想される。したがって、GFR (機構注: Glomerular filtration rate) により本剤の投与量を決定することが行われている。」との記載があることを踏まえ、用法・用量の使用上の注意にこれらの内容を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は記載を行った。

米国添付文書及び CCDS と本申請効能での添付文書案の記載内容との差異について

機構は、カルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシン D において、最新の米国添付文書及び CCDS と本申請効能での添付文書案の安全性に関する記載内容との差異の有無について、また米国添付文書や CCDS と異なる記載とする必要がある箇所については、その理由について説明するよう求めた。

カルボプラチンの申請者は、以下のように回答した。

最新の米国添付文書及び CCDS と本申請効能での添付文書の記載内容との差異について、安全性に関わる内容全般について比較したところ、本申請効能での添付文書に記載のないと考えられる副作用としては、尿酸上昇、蕁麻疹、気管支痙攣、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛等)、塞栓症、血圧上昇、無力症があった。以上の国内添付文書に記載のない副作用の平成 12 年 6 月 16 日～平成 17 年 6 月 16 日までの期間(5 年間)中の国内での収集件数(うち報告件数)は、尿酸上昇 3 件(0 件)、蕁麻疹 15 件(3 件)、気管支痙攣 3 件(0 件)、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛等) 25 件(1 件)、肺塞栓症 2 件(2 件)及び血栓症 8 件(7 件)、血圧上昇 2 件(1 件)、無力症 7 件(0 件)であり、海外との整合性を図るために今回これらすべてを添付文書に追記する。

機構は、提示された副作用報告症例を確認した結果、これらはいずれも成人例であり、今回の申請効能・効果における副作用報告とは異なるものの、上記副作用を添付文書に反映すると申請者の回答を了承した。

また、カルボプラチンの申請者は、米国添付文書及び CCDS と、国内添付文書の相互作用の記載の差異について検討した結果、腎毒性及び長期毒性を有する薬剤についての注意喚起を「併用注意」の項に追記し、また、「7. 小児等への投与」に、「なお、外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。」を追記するとし、機構はこの追記について了承した。

シスプラチンの申請者は、以下のように回答した。

最新の米国添付文書及び CCDS と本申請効能での添付文書の記載内容との差異について、安全性に関わる内容全般について比較したところ、本申請効能での添付文書に記載のないと考えられる副作用としては、前庭毒性、脳動脈炎、後索ニューロパシー、自律神経ニューロパシー、霧視、色覚検査青黄異常があった。いずれも現在まで国内での副作用報告がなく添付文書への

反映する必要はないと判断した。米国添付文書記載の「シスプラチン療法中には、抗痙攣薬の血漿中濃度が治療域以下に低下することがある。」については、国内添付文書においてフェニトイン（抗てんかん剤）に関する同様の記載があることから、新たに添付文書へ反映する必要はないと判断した。米国添付文書記載の「進行性卵巣癌の無作為化試験では、ピリドキシンをアルトレタミン（ヘキサメチルメラミン）及び PLATINOL-AQ と併用したところ、反応持続時間に悪影響が認められた。」については、作用機序が不明なこと、及びアルトレタミン（ヘキサメチルメラミン）は国内で販売されていないため、新たに添付文書へ反映する必要はないと判断した。なお、ピリドキシンの添付文書の相互作用に、シスプラチンの記載はされていない。

機構は、申請者の回答を妥当なものとして了承した。

アクチノマイシン D の申請者は、以下のように回答した。

日本の添付文書と米国添付文書及び CCDS の記載様式が異なること、日本と米国及び CCDS の適応症、用法・用量が異なることから、本申請効能での添付文書と米国添付文書及びに安全性の記載に多少の差異がある。しかしながら、現時点で承認されている効能・効果、用法・用量において発売から現在までに収集された副作用報告を評価の上、副作用等の安全性に関わる改訂を行っていることより、現行の記載で十分注意喚起できていると考えたと回答をした。

機構は、米国添付文書及び CCDS の「禁忌」の項に、水痘及び帯状疱疹の発現時又はその時期の前後に本剤を投与してはならない旨が記載されており、国内においては水痘についてのみ注意喚起なされていることから、帯状疱疹についても注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は追記を行った。また、申請者は、CCDS と整合性を図るために、「禁忌」の項に「本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者」を追記し、また「重要な基本的注意」の項に「本剤によって免疫抑制が起こることがあるので、本剤による治療中は生ワクチンの接種は行わないこと。」を記載すると述べ、機構は追記内容を了承した。

また、国内の添付文書には「抗悪性腫瘍剤、放射線照射との併用により骨髄抑制等の副作用が増強する」との記載があるが、米国添付文書には「放射線療法とアクチノマイシン D の併用により第二の原発性腫瘍（白血病を含む）の発現率が上昇することが明らかにされている。多様な治療を行った場合には注意深く、長期的に観察を行う必要がある」との記載がある。機構は二次性白血病においては国内集積例もあることも踏まえ（4）その他の事項について、参照）重要な基本的注意において、二次性悪性腫瘍に対する注意喚起と経過観察の必要性について記載するよう申請者に指示し、申請者は追記を行った。

4) その他の事項について

機構は、海外での、カルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシン D 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。

カルボプラチンの申請者は、以下のように回答した。

カルボプラチン製剤は 1986 年にカナダにおいて世界で初めて承認され、2005 年 3 月現在、日本を含む世界 55 カ国で承認されている。なお、効能・効果として小児悪性固形腫瘍の承認を取得している国・地域は確認されていない。

シスプラチンの申請者は、以下のように回答した。

シスプラチン製剤は、1978 年に米国において世界で初めて認可され、2005 年 6 月現在、日

本を含む世界 62 カ国で承認されている。なお、効能・効果において、小児悪性固形腫瘍のうち神経芽腫については、本邦、ルクセンブルグ、ベルギーの 3 カ国で承認を取得している。

アクチノマイシン D の申請者は、以下のように回答した。

1963 年にカナダ、1964 年に米国で承認され、現在、世界 51 カ国で承認されている。本邦では、1968 年に承認され販売されている。なお、ヨーロッパでは英国、ドイツ、フランス、イタリア等の主要国で小児悪性固形腫瘍に関連する承認がされている。

機構は、カルボプラチンの申請者に対して、国内の適応外使用として、小児に対して ICE 療法（イホスファミドとカルボプラチンとエトポシドとの併用療法）又は硫酸ビンクリスチンとエトポシドとカルボプラチンの併用療法、又はカルボプラチンを 400mg/m² から 650mg/m² の投与量で、静脈内投与の使用を行った場合の安全性情報（副作用等安全性の報告・情報を含む）があれば整理して示し、また、その内容で添付文書に反映する必要性について検討するよう求めた。

カルボプラチンの申請者は、以下のように回答した。平成 12 年 6 月 16 日～平成 17 年 6 月 16 日（5 年間に、小児（15 歳未満）に対して ICE 療法、又は硫酸ビンクリスチンとエトポシドとカルボプラチンの併用療法、又はカルボプラチンを 400mg/m² から 650mg/m² の投与量で静脈内投与の使用を行った場合の副作用報告は 14 症例あり、疾患別では神経芽腫（神経芽細胞腫）5 例、肝芽腫（胚芽腫含む）4 例、横紋筋肉腫 2 例、腎芽腫 1 例、膵芽腫 1 例、骨肉腫 1 例であった。使用上の注意に記載がない副作用の報告内容は、低身長 2 件、甲状腺機能低下症（中等度）2 件、ファンコニー症候群 2 件、静脈閉塞性肝疾患 2 件、急性前骨髄性白血病 1 件、骨髄異形成症候群 1 件、片腎萎縮 1 件、骨肉腫 1 件、脳症 1 件であり、いずれの報告についても現時点では添付文書の対応は行わず、今後の副作用情報の収集をもって検討したいと考える。

機構は、国内の適応外使用について報告された副作用のうち、添付文書に記載のない副作用について添付文書に記載する必要性について再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

更に追加された鼻腔内感覚神経芽腫の 1 例の副作用報告を含めると、国内の適応外使用における副作用として報告されたのは 15 症例となる。甲状腺機能低下症の 2 例は、本剤との因果関係が明らかではなく、かつ米国添付文書並びに CCDS に記載されていないため国内添付文書には反映しない。ファンコニー症候群並びに肝中心静脈閉塞症（VOD）については、抗がん剤報告書中にも記載があることから、添付文書に反映する。片腎萎縮についてはファンコニー症候群発現後の発症であり、ファンコニー症候群については添付文書に追記するため、片腎移植についての記載は追記しない。骨肉腫については放射線によるものとの担当医師による記載があり、本剤投与との因果関係が明らかでないため添付文書に反映しない。脳症については、イホスファミドによる脳症であると担当医師による記載があり、他に副作用報告症例がないことから添付文書に反映しない。鼻腔内感覚神経芽腫の 1 例は他に報告症例がないことから添付文書に反映しない。

機構は、甲状腺機能低下症、骨肉腫、脳症、鼻腔内感覚神経芽腫について当該副作用報告内容を確認した結果、甲状腺機能低下症は 2 例の集積であるが、米国添付文書及び CCDS には記載がないこと、また、その他の副作用については、1 例のみの集積であり本剤との因果関係も

不明確であることから、添付文書には反映せず今後の副作用情報の収集・検討を行うとする申請者の回答を了承した。

機構は、シスプラチンの申請者に対して、国内の適応外使用として、小児に対して今般の申請用法・用量で使用した場合の安全性情報（副作用等安全性の報告・情報を含む）があれば整理して示し、また、その内容で添付文書に反映する必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

平成12年6月16日～平成17年6月16日（5年間）に、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、神経芽細胞腫、肝芽腫、肝細胞癌、肝原発悪性腫瘍、髄芽腫、骨肉腫）において本剤を使用した場合の副作用報告件数は、横紋筋肉腫が2件、神経芽腫（神経芽細胞腫）が8件、肝芽腫が8件、骨肉腫が1件であった。いずれの報告についても現時点では添付文書の対応は行わず、今後の副作用情報の収集をもって検討したいと考える。

機構は、これらの副作用報告を確認した結果、無月経2件、左腸骨骨肉腫1件、呼吸窮迫症候群1件、血球貪食症候群2件、心嚢液貯留1件、小脳出血1件、脳浮腫1件、ファンコニー症候群1件、好酸球増多1件、非ホジキンリンパ腫1件、てんかん1件であった。機構はこれらについて、本剤との因果関係を完全に否定することはできないため、添付文書への反映を行うよう指示した。

申請者は、添付文書の小児等への投与の項において、「血球貪食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。」を追記すると回答し、機構は了承した。

機構は、アクチノマイシンDの申請者に対して、国内の適応外使用として、アクチノマイシンDを小児に対して今般の申請用法・用量で使用した場合の安全性情報（副作用等安全性の報告・情報を含む）があれば整理して示し、また、その内容で添付文書に反映する必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

安全性情報に記載された副作用については、概ね本邦の添付文書の記載範囲であった。本邦の添付文書に記載されていない事象は、原疾患の経過、併用薬、あるいは併用療法の影響によるものと考えられ、本剤との関連を強く示唆するものではなかった。現時点で承認されている効能・効果及び用法・用量において発売から現在までに集積された副作用報告を随時評価の上、副作用等の安全性に関わる改訂を行っていることより、現行の記載で十分注意喚起できていると考える。しかしながら、引き続き同系統の情報収集と分析を行う必要があると考えられる。

機構は、現行の国内添付文書には記載のない副作用を示した上で添付文書への反映を検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内適応外使用等での安全性情報に記載されている副作用名で、本邦の現行の添付文書に記載されていないものは、VODによる肝不全、肺線維症、リンパ節転移、骨転移、肝転移、肺転移、胆嚢壁肥厚、急性無石胆嚢炎、胆嚢炎、血球貪食症候群、眼球運動障害、閉眼障害、右膝関節炎、右肘関節痛、膵炎、APTT延長、PT延長、D-ダイマー上昇、拘束型心筋症、慢性

骨髄性白血病、二次性白血病、粘液便、イレウス、便秘、末梢神経障害、手足しびれ、脱毛、出血性膀胱炎、高血圧、糸球体機能障害、SIADH（機構注：ADH（抗利尿ホルモン）不適合分泌症候群）、間質性肺炎、VF（心室細動）、ユーイング肉腫全身多発転移がある。の副作用名についてはCCDSの改訂に基づき、（1）重大な副作用 3）肝静脈閉塞症に多臓器不全を追記し注意喚起する予定である。の副作用名については、むしろ原疾患の関与による発現と思われる症例、評価に必要な情報が不足している症例等、本剤との関連が明確でなく、使用上の注意への追加記載は必要ないと判断した。今後とも継続して適正使用情報の収集に努める。の副作用名については、本剤との関連が明確でないため、使用上の注意への追加記載は必要ないと判断した。今後とも継続して適正使用情報の収集に努める。の副作用名については、本剤との関連が否定されているので除外した。

機構は、上記回答にあげられた副作用報告を確認した結果、成人症例での副作用報告であったもの、リンパ節転移等原疾患の増悪に関連する事象を副作用報告としてあげているもの、添付文書に既に反映されていると考えられるものについては、今般添付文書に反映の必要はないと判断した。しかし、肺線維症、胆嚢炎、血球貪食症候群、APTT延長、PT延長、D-ダイマー上昇、二次性白血病、粘液便、イレウス、便秘、末梢神経障害、出血性膀胱炎、高血圧、SIADH、間質性肺炎については、小児での副作用報告であり、添付文書に反映する必要性について申請者に再度見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

二次性白血病、粘液便、イレウス、便秘について添付文書に反映し、注意喚起する。なお、APTT延長、PT延長及びD-ダイマー上昇についてはDIC(播種性血管内凝固)でみられる検査所見と考えられたため、播種性血管内凝固症候群として添付文書に反映し、注意喚起することとした。肺線維症の副作用症例報告は、文献症例1例のみであり、本剤との関連は特定できない。胆嚢炎の症例では、開腹手術後、かつ本剤の投与終了6日後に発現している。時間経過や開腹手術などの要因を考慮すると、本剤よりも、担当医の意見のごとく、手術後の経口摂取の遅れなどによる、胆汁うっ滞などが原因となったと考えられ、本剤との関連は特定できない。また国内収集は本症例1例のみであり、その後の収集が無い。今後も、類似の症例情報の収集に努めるが、現時点では肺線維症及び胆嚢炎について、添付文書に追記する必要はないと判断した。血球貪食症候群については、自主改訂を含め、添付文書に反映する必要性を現在検討中である。末梢神経障害、出血性膀胱炎、高血圧、SIADH及び間質性肺炎については本剤との関連が否定されていることから、添付文書に反映する必要はないと判断している。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、カルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシンDの申請者に対し、国内学会発表、文献等を調査して、小児に対してICE療法、又はピンクリスチンとエトポシドとカルボプラチンの併用療法、又はカルボプラチンを400mg/m²から650mg/m²の投与量で、静脈内投与の使用を行った場合の報告があれば、これらを整理して示し、国内の使用実態について考察することを求めた。

カルボプラチンの申請者は、以下のように回答した。

3主要データベース（JAPICDOC、JMEDPLUS、医学中央雑誌刊行会）において、10年間（1996年～2005年）を対象として、「ICE療法」については「小児」のキーワードで、「網膜芽腫」、「肝芽腫」、「腎芽腫」、「エトポシド」、「ピンクリスチン」、「イホスファミド」について

は「carboplatin or カルボプラチン or CBDCA」、「小児」のキーワードで検索した結果、「ICE療法」では総説 15 件・症例 10 件・その他 1 件、「網膜芽腫」では総説 11 件・症例 19 件・その他 3 件、「肝芽腫」では総説 9 件・症例 5 件・その他 1 件、「腎芽腫」では総説 0 件・症例 1 件・その他 0 件、「エトポシド」では総説 3 件・症例 1 件・その他 1 件、「エトポシド and ビンクリスチン」では総説 19 件・症例 11 件・その他 0 件、「エトポシド and ビンクリスチン and イホスファミド」では総説 5 件・症例 6 件・その他 0 件検出した。なお、「中枢神経系胚細胞腫瘍」、「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍」のキーワードについても同じく検索したが、該当文献は無かった。以上から、本申請効能において、カルボプラチン製剤は国内において使用実績があるものとする。

シスプラチンの申請者は、以下のように回答した。

3 主要データベース (JAPICDOC、JMEDPLUS、医学中央雑誌刊行会) において、10 年間 (1996 年～2005 年) を対象として、「横紋筋肉腫」、「神経芽細胞腫 or 神経芽腫」、「肝芽腫 or 肝細胞癌 or 肝原発悪性腫瘍」、「髄芽腫」について、「cisplatin or シスプラチン or CDDP」、「小児」のキーワードで検索を行った結果、「横紋筋肉腫」では総説 19 件・症例 28 件・その他 10 件、「神経芽細胞腫 or 神経芽腫」では総説 46 件・症例 53 件・その他 26 件、「肝芽腫 or 肝細胞癌 or 肝原発悪性腫瘍」では総説 38 件・症例 77 件・その他 4 件、「髄芽腫」では総説 9 件・症例 13 件・その他 4 件検出した。以上から、本申請効能において、シスプラチン製剤は国内において使用実績があるものとする。

アクチノマイシン D の申請者は、以下のように回答した。

既入手の安全性情報、及び 3 主要データベース (JAPICDOC、JMEDPLUS、医学中央雑誌刊行会) において、1999 年から 2005 年 2 月までの文献・学会情報検索で、31 件の報告があった。今回申請中の追加効能疾患に対して、アクチノマイシン D は、他の抗がん剤との併用療法で広く用いられていることが文献・学会情報から伺われた。横紋筋肉腫に対しては、本剤とビンクリスチン、シクロホスファミドの 3 剤併用投与が行われており、症例により本剤とビンクリスチンの 2 剤併用が行われていた。ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対しては、本剤とビンクリスチン、イホスファミドが併用され、更にシクロホスファミドやドキシソルピシンも併用されていた。ウイルス腫瘍に対しては本剤とビンクリスチンの 2 剤併用療法が一般的になされており、これにシクロホスファミドやドキシソルピシンが追加された症例もまれにみられた。これらの併用療法は、抗がん剤報告書に記載された「標準的治療」と大きく異ならなかった。

以上より、機構は、カルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシン D について、小児悪性固形腫瘍に対する使用実態はあると考える。

機構は、カルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシン D の申請者に対し、抗がん剤報告書にカルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシン D による有害事象あるいは副作用として記載されている内容については添付文書の記載と比較し、添付文書に記載のないものについては、国内での集積状況を示した上で、添付文書への記載の必要性について検討することを求めた。

カルボプラチンの申請者は、以下のように回答した。

添付文書に記載のない有害事象あるいは副作用として、ファンコニー症候群、治療関連死、脱水症、肝中心静脈閉塞症、尿細管性アシドーシス、難聴があった。上記国内添付文書に記載のない副作用の平成12年6月16日～平成17年6月16日までの期間(5年間)における国内での副作用報告は、ファンコニー症候群2件、治療関連死2件、脱水症0件、肝中心静脈閉塞症4件、尿細管性アシドーシス0件、難聴3件であった。いずれも報告件数が少なく現時点では添付文書への追記は行わず、今後の副作用情報の収集をもって検討したいと考える。

機構は、上記副作用のうち、ファンコニー症候群並びに肝中心静脈閉塞症については添付文書に反映するとされており、「その他の治療関連死」については副作用名の示す病態が曖昧であること、また、「難聴」については現在の国内の添付文書の4.副作用(2)重大な副作用(類薬)の項に注意喚起されていることを考慮して、現時点で添付文書への追記を行わず今後の副作用情報の集積に留意するとして申請者の回答を了承した。

機構は、シスプラチンの申請者に対し、抗がん剤報告書に本剤による有害事象あるいは副作用として記載されている内容については添付文書の記載と比較し、添付文書に記載のないものについては、国内での集積状況を示した上で、添付文書への記載の必要性について検討することを求めた。

シスプラチンの申請者は、以下のように回答した。添付文書に記載のない有害事象あるいは副作用として、DIC (disseminated intravascular coagulation : 播種性血管内凝固症候群)、肺水腫、多臓器不全、食道静脈瘤破裂、白質脳症があった。上記国内添付文書に記載のない副作用の現在までの国内での副作用報告は、DIC9件、肺水腫0件、多臓器不全1件、食道静脈瘤破裂0件、白質脳症2件であった。DICについては9件あるものの骨髄抑制等の随伴症状が考えられ、骨髄抑制については現行の添付文書で注意喚起を行っており、現時点では添付文書の改訂は必要ないと判断した。また、肺水腫、多臓器不全、食道静脈瘤破裂、白質脳症については添付文書への追記は行わず、今後の副作用情報の収集をもって検討したいと考える。

機構は、これらの副作用報告を確認した結果、いずれも成人での副作用報告例であり、小児悪性固形腫瘍での報告ではないことを踏まえ、申請者の回答を了承した。

アクチノマイシンDの申請者は、以下のように回答した。

抗がん剤報告書に記載されている文献に記載されているが添付文書に記載されていない有害事象/副作用には白質脳症、脊髄脳幹の脱髄、心毒性、代謝異常、中枢神経障害、急性骨髄性白血病、二次性悪性腫瘍、二次性悪性腫瘍としての結腸癌が挙げられる。このうち、急性骨髄性白血病及び二次性悪性腫瘍については、国内の類似症例として、白血病2例2件(慢性骨髄性白血病、二次性白血病各1件)、癌転移3例8件(骨転移2件、肺転移2件、リンパ転移1件)の集積があった。白血病の2例についてはいずれも併用化学療法や放射線療法を受けていることから、他の療法との関連が疑われた。また、癌転移の3例に関しては、いずれも文献症例であり報告医の協力が得られず詳細情報入手ができなかった。薬剤の影響よりも原疾患の経過が考えられた。そのほかの日本の添付文書に記載のない事象については国内症例の収集がなかった。以上から、現時点で直ちに添付文書へ反映する必要はないと考える。

機構は、上記の副作用のうち、慢性骨髄性白血病 1 件、二次性白血病各 1 件の集積を踏まえ、二次性白血病についての注意喚起を行う必要性があると考え、申請者に指示した。申請者は重要な基本的注意に当該内容を追記し、機構は追記内容を了承した。

機構は、カルボプラチンの申請者に対して、小児悪性固形腫瘍の効能追加にあたり添付文書の小児等への投与の項において「小児に対する安全性は確立していないので投与を避けること」との記載の必要性について検討するよう指示した。申請者は当該記載を削除すると回答し、機構は回答を了承した。

なお、カルボプラチン、シスプラチンおよびアクチノマイシン D の各申請者より、抗がん剤報告書の誤記等の内容について資料が提示され、機構は当該資料の内容については特段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。

機構は、注射用パラプラチン 150mg の申請内容に既承認の用法・用量である「本剤投与時、ブドウ糖注射液、注射用水又は生理食塩液約 15mL に溶解し、投与量に応じて 250mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30 分以上かけて点滴静注する。」を削除すること、及びパラプラチン注射液の申請内容に既承認の用法・用量である「本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30 分以上かけて点滴静注する。」を削除することが含まれていたが、抗がん剤併用療法検討会に関連する今回の変更承認申請において、既承認事項の記載内容の整備にはあたらないと機構は判断し、申請者はカルボプラチン製剤の既承認の用法・用量の変更は今回の変更承認申請では行わない旨を回答した。

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・用量をシスプラチン、カルボプラチン及びアクチノマイシンD、それぞれ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なる効能ではなく、また用量の増加により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] 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] (下線部今回追加部分)

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

小児悪性固形腫瘍 (横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等)

[用法・用量] (下線部今回追加部分)

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の場合

小児悪性固形腫瘍 (横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等)
に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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60～100mg/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。

もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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20mg/m² (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。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

[警 告] (下線部今回追加部分)

(1) 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。

(2) 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (今回追加・変更部分 (「抗がん剤報告書：シスプラチン (悪性リンパ腫) 」に基づくシスプラチン及びコハク酸プレドニゾロンナトリウムの変更承認申請についての審査報告書 参照))

(1) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (BEP 療法 (塩酸ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン併用療法)) においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

(2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (VeIP 療法 (硫酸ピンプラスチン、イホスファミド、シスプラチン併用療法)) においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

(3) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献 (「抗がん剤報告書：シスプラチン (悪性リンパ腫) 」等) を熟読すること。

[重要な基本的注意] (今回追加部分)

(6) 本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

[販 売 名] 注射用パラプラチン150mg、パラプラチン注射液、カルボメルク注射液1%、カルボプラチン注射液1%「ヘキサル」

[効能・効果] (今回追加部分)

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

小児悪性固形腫瘍 (神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)

[用法・用量] (今回追加部分)

小児悪性固形腫瘍 (神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして $635\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を1日間点滴静注又は $400\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を2日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

硫酸ビンクリスチンとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして $560\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を1日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを $18.6\text{mg}/\text{kg}$ とする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

[警 告] (今回追加部分)

(1) 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。

(2) 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意](今回追加部分)

小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者では、骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標としてGFR (Glomerular filtration rate:糸球体ろ過値)等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。

[重要な基本的注意](今回追加部分)

(3) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

(7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。

[販 売 名] コスメゲン

[効能・効果](今回追加部分)

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

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、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)

[用法・用量](今回追加部分)

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、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

1) 1回投与法

他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回1.25 - 1.35mg/m²(体重30kg以上:1日最大投与量2.3mg)または0.045mg/kg(体重30kg未満)を静注または点滴静注とする。

2) 分割投与法

他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回0.015mg/kg(1日最大投与量0.5mg)を静注または点滴静注、5日間連続投与とする。

休薬期間は通常2週間であるが、前回の投与によって中毒症状があらわれた場合は、中毒症状が消失するまで休薬する。

年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量を行う。

[警 告](今回追加部分)

1) 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。

2) 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は、小児のがん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こと。

[重要な基本的注意] (今回追加部分)

(2) 本剤によって免疫抑制が起こることがあるので、本剤による治療中は生ワクチンの接種は行わないこと。

(6) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤・放射線照射を併用した患者に、二次性悪性腫瘍(白血病を含む)があらわれることがあるので注意すること。また、本剤の投与終了後も長期的に十分な観察を行う必要がある。