

審査報告書

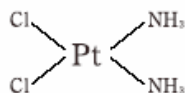
平成17年8月11日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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⁾、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]



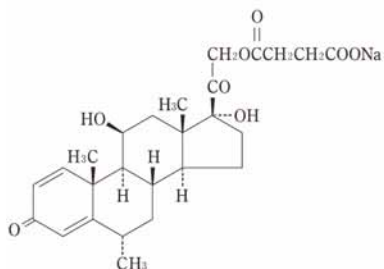
分子式：Cl₂H₆N₂Pt

分子量：300.05

化学名：シス - ジアンミンジクロロ白金

- [販 売 名] ソル・メドロール^{40¹⁾}、同^{125¹⁾}、同^{500¹⁾}、デカコート^{125²⁾}、同^{500²⁾}、注射用ソル・メルコート^{40³⁾}、同^{125³⁾}、同^{500³⁾}、注射用プリドール^{40⁴⁾}、同^{125⁴⁾}、同^{500⁴⁾}
- [一 般 名] コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム
- [申 請 者] ファイザー株式会社¹⁾、沢井製薬株式会社²⁾、富士製薬工業株式会社³⁾、三共エール薬品株式会社⁴⁾
- [申請年月日] 平成17年4月26日^{1,3,4)}、平成17年4月27日²⁾
- [剤型・含量] 注射剤・1バイアル中コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム53.0mg^{1,3,4)}、同165.7mg^{1~4)}、同663.0mg^{1~4)}(それぞれメチルプレドニゾロンとして40mg、125mg、500mg)
- [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：C₂₆H₃₃NaO₈

分子量：496.53

化学名：11β,17,21 - トリヒドロキシ - 6α - メチル - 1,4 - プレグナジエン - 3,20 - ジオン
21-コハク酸ナトリウム

[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号及び薬食審査発第0202013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（悪性リンパ腫）」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、また、当該抗がん剤報告書に追補された「悪性リンパ腫治療におけるmethylprednisoloneの使用経緯・状況について」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11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⁾

[販売名] ソル・メドロール^{40¹⁾}、同^{125¹⁾}、同^{500¹⁾}、デカコート^{125²⁾}、同^{500²⁾}、注射用ソル・メルコート^{40³⁾}、同^{125³⁾}、同^{500³⁾}、注射用プリドール^{40⁴⁾}、同^{125⁴⁾}、同^{500⁴⁾}
[一般名] コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム
[申請者] ファイザー株式会社¹⁾、沢井製薬株式会社²⁾、富士製薬工業株式会社³⁾、三共エール薬品株式会社⁴⁾
[申請年月日] 平成17年4月26日^{1,3,4)}、平成17年4月27日²⁾

審査結果

平成16年8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（悪性リンパ腫）」及び平成17年1月21日開催の同部会での当該抗がん剤報告書に追補された「悪性リンパ腫治療におけるmethylprednisoloneの使用経緯・状況について」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リンパ腫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、本申請品目のうち、シスプラチンについては、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（小児悪性固形腫瘍）」

[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
再発・難治性悪性リンパ腫

[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

再発・難治性悪性リンパ腫の場合

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、1日量100mg/m² (体表面積) を1日間持続静注し、少なくとも20日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m² (体表面積) を4日間連続持続静注し、少なくとも17日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

[販売名] ソル・メドロール40、同125、同500、デカコート125、同500、注射用ソル・メルコート40、同125、同500、注射用プリドール40、同125、同500

[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
再発又は難治性の悪性リンパ腫

[用法・用量] (今回追加部分)

- ・再発又は難治性の悪性リンパ腫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、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾンとして250～500 mgを1日1回5日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを1コースとして、3～4週ごとに繰り返す。

審査報告

平成17年8月11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⁾、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] ソル・メドロール^{40¹⁾}、同^{125¹⁾}、同^{500¹⁾}、デカコート^{125²⁾}、同^{500²⁾}、注射用ソル・メルコート^{40³⁾}、同^{125³⁾}、同^{500³⁾}、注射用プリドール^{40⁴⁾}、同^{125⁴⁾}、同^{500⁴⁾}

[一般名] コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム

[申請者] ファイザー株式会社¹⁾、沢井製薬株式会社²⁾、富士製薬工業株式会社³⁾、三共エール薬品株式会社⁴⁾

[申請年月日] 平成17年4月26日^{1,3,4)}、平成17年4月27日²⁾

[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム^{53.0mg^{1,3,4)}}、同^{165.7mg^{1~4)}}、同^{663.0mg^{1~4)}}（それぞれメチルプレドニゾロンとして40mg、125mg、500mg）

[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、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25mg/m²(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60~100mg/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。

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、1,000~2,000mL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/m²(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/m²(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 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 日目に硫酸ビンブラスチン 3mg/m²、塩酸ドキソルビシン 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 及び硫酸ビンブラスチン 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] ソル・メドロール40、同125、同500、デカコート125、同500、注射用ソル・メルコート40、同125、同500、注射用プリドール40、同125、同500

[申請時の効能・効果] (下線部今回追加)

- ・急性循環不全 (出血性ショック、感染性ショック)
- ・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制
- ・受傷後 8 時間以内の急性脊髄損傷患者 (運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合) における神経機能障害の改善 (機構注: 注射用プリドール 40、同 125、同 500 は除く)
- ・気管支喘息 (機構注: 40mg 製剤及び 125mg 製剤のみ、なお注射用プリドール 40、同 125、同 500 は除く)
- ・抗悪性腫瘍剤との併用療法における悪性リンパ腫 (再発・難反応性) の全身状態の改善

[申請時の用法・用量] (下線部今回追加)

- ・急性循環不全:
出血性ショック
通常、メチルプレドニゾロンとして 1 回 125 ~ 2000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。
なお、症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。
感染性ショック
通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 回 1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、1000mg を追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
- ・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制:
通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 40 ~ 1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
- ・受傷後 8 時間以内の急性脊髄損傷患者 (運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合) における神経機能障害の改善 (機構注: 注射用プリドール 40、同 125、同 500 は除く)

く)

受傷後 8 時間以内に、メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kg を 15 分間かけて点滴静注し、その後 45 分間休薬し、5.4 mg/kg/時間を 23 時間点滴静注する。

・気管支喘息：（機構注：40mg 製剤及び 125mg 製剤のみ、なお注射用プリドール 40、同 125、同 500 は除く）

1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして初回量 40～125 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80 mg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する

2. 通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1.0～1.5 mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5 mg/kg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。

・抗悪性腫瘍剤との併用療法における悪性リンパ腫（再発・難反応性）の全身状態の改善の場合：

再発・難反応性悪性リンパ腫の救済化学療法において、エトボシド、シスプラチン、シタラビンと併用する場合(ESHAP 療法)は、メチルプレドニゾロンとして 250～500 mg を 1 日 1 回、5 日間、緩徐に点滴静注する。これを 1 コースとして、3～4 週毎に繰り返す

[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（悪性リンパ腫）」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、及び当該抗がん剤報告書に追補された「悪性リンパ腫治療におけるmethylprednisoloneの使用経緯・状況について」は平成17年1月21日開催の同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、シスプラチン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムは悪性リンパ腫の効能・効果、用法・用量が承認されていないものの、実地臨床においては悪性リンパ腫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、悪性リンパ腫に対し、これらの薬剤を用いる DHAP 療法（デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン）、ESHAP 療法（エトボシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン）は有用であるとのエビデ

ンスを有し、海外の教科書等において記述されていることから、悪性リンパ腫に対するシスプラチン、メチルプレドニゾロンを含む抗がん剤併用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：シスプラチン（悪性リンパ腫）」案、及び当該抗がん剤報告書に追補された「悪性リンパ腫治療における methylprednisolone の使用経緯・状況について」は平成 16 年 7 月 23 日及び平成 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 16 年 8 月 27 日及び平成 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、「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、悪性リンパ腫に対するシスプラチン、メチルプレドニゾロンを含む抗がん剤併用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。

ファイザー株式会社^{A)}、沢井製薬株式会社^{A)}、富士製薬工業株式会社^{A)}及び三共エール薬品株式会社^{A)}に対し、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（以下、メチルプレドニゾロンと略す）の悪性リンパ腫の適応追加並びに、日本化薬株式会社^{B)}、プリストル製薬有限会社^{B)}、ファイザー株式会社^{B)}、マルコ製薬株式会社^{B)}及びメルク・ホエイ株式会社^{B)}に対しシスプラチンの悪性リンパ腫の適応追加及び用法・用量の変更に関する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 0202012 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)}）。本申請は、ファイザー株式会社、沢井製薬株式会社、富士製薬工業株式会社、三共エール薬品株式会社、日本化薬株式会社、プリストル製薬有限会社、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 17 年 2 月 2 日付薬食審査発第 0202016 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：シスプラチン（悪性リンパ腫）」及び当該抗がん剤報告書

に追補された「悪性リンパ腫治療における methylprednisolone の使用経緯・状況について」が資料として提出された。

当該抗がん剤報告書では、申請効能・効果に関するデキサメタゾン、シタラビン、シスプラチンの併用療法（DHAP 療法）、エトポシド、メチルプレドニゾロン、シスプラチン、シタラビンの併用療法（ESHAP 療法）について、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 4 報を示し、DHAP 療法並びに ESHAP 療法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。

悪性リンパ腫においては、「再発、難治性の悪性リンパ腫に対する CDDP（機構注：シスプラチン）を含む DHAP 療法、ESHAP 療法について、今までに報告された試験結果を考察し、以下の理由により有効性、安全性は医学・薬学上、認められると考えられる」（抗がん剤報告書「2. 公知の取り扱いについて」）、「各治療法間の優劣はつけがたいが、Parma study で使用されたことから、論文掲載でも使用頻度の高いレジメンは DHAP、ESHAP である。」（抗がん剤報告書「4. 本療法の位置づけについて」）、「再発時に救援化学療法のみで治療するか、救援化学療法に奏効した後に大量化学療法を追加するかのランダム化比較試験によって大量化学療法が標準的治療法であると確立した試験で採用された救援化学療法が DHAP 療法であったため、世界的には DHAP 療法は代表的な救援化学療法であるといえるし、そうしたコンセンサスが得られている。」（抗がん剤報告書「4. 本療法の位置づけについて」）と記載されている。

国内における使用実態については、悪性リンパ腫に対する DHAP 療法、ESHAP 療法の検討について、当該抗がん剤報告書「5. 国内における本剤の使用状況について」の項には国内での使用経験を示す 4 報の公表論文が記載されており、「実際の臨床現場で相当数の使用があるものと推定される。」と記載されている。

安全性評価に関しては、当該抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」の項において、

「DHAP は公表時（試験実施は 1984 年から 1986 年）の主な毒性は骨髄抑制であり、それに伴う重症感染症で登録全 90 症例中 10 症例の死亡例が報告されている。また、ESHAP でも主な毒性は骨髄抑制であった。しかし、G-CSF が使用できなかったこれらの臨床試験当時とは異なり、現在では G-CSF の使用により、骨髄抑制に伴う好中球減少による重症感染症は十分な対応が可能となっているため、適切に G-CSF を使用し、十分な感染予防対策をとることで致命的な重症感染症の頻度は、きわめて低くなるものと推定される。事実、G-CSF が使用可能であった Parma study では DHAP での感染症死は認められなかった。」、「G-CSF、輸血、抗生物質の支持療法を熟知した腫瘍専門医が治療を行うのであれば安全に行われる治療であり、安全性は担保できると判断した。」、「大量化学療法を前提とした救援化学療法としての DHAP 療法では十分な注意をすることで、重篤な腎毒性の発症は低いものと推定される。」

「Dexamethasone(1 日 40mg)を併用する DHAP 療法では、5HT3 antagonist を予防投与で dexamethasone と併用する投与方法をとることになり、重度の悪心・嘔吐の発生予防がより期待できる。」と記載されており、「腫瘍に対する化学療法を熟知した医師が常勤する病院での使用とすることで、総合的な安全性が担保できる」としている。

（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 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「6. 本剤の投与量の妥当性について」の項に記載された内容から、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副作用はないと機構は判断した。

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、本療法の市販後対策の安全性については、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。

警告について

今般の申請内容である悪性リンパ腫に対する抗がん剤併用療法は、がん化学療法に熟知した医師が使用するべきであると抗がん剤報告書内に記載されている。機構は、メチルプレドニゾロンの警告欄に、「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。」の内容を記載することを求め、申請者によりメチルプレドニゾロンの添付文書の警告欄に追加記載が成された。なお、シスプラチンについては既に同内容が警告欄に記載されているため、今般の申請（悪性リンパ腫の効能追加）では警告欄について特に変更していない。

効能・効果について

機構は、抗がん剤報告書では予定効能・効果は「再発、難反応性悪性リンパ腫の救援化学療法」とされており、また参考となる薬剤の組み合わせとして DHAP 療法、ESHAP 療法が記載

されていた。機構は、既承認の効能・効果と今般の申請効能・効果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。

シスプラチンの申請者は以下のように回答した。

本剤の効能・効果の一部変更部分については、「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 再発・難治性悪性リンパ腫」として申請した。抗がん剤報告書との表記の差異については、本剤の既承認効能・効果の「子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）」があり、統一性を図るためと、「又は」を「・」に変更しても内容に大差ないと判断したため、本件については申請時のまま「再発・難治性悪性リンパ腫」とする。また、抗がん剤報告書では「難反応性」という用語を使用しているが、臨床現場、関連学会とともに「難反応性悪性リンパ腫」の名称を用いることは極めて稀で、殆どの場合「難治性悪性リンパ腫」を用いている。さらに本抗がん剤報告書においても「難治性悪性リンパ腫」の用語が多数使用されている。「難反応性」と「難治性」の意味合いの差も殆どないと判断したため、本件については申請時のまま「再発・難治性悪性リンパ腫」とする。

メチルプレドニゾロンの申請者は以下のように回答した。

抗がん剤報告書では「再発又は難反応性」という用語を使用しているが、「難反応性」という用語は医学論文では稀にその使用を認めるものの、適応疾患としての使用例は確認できず違和感があること、また併用剤のシスプラチンでも「難治性」という用語を使用しており整合性を考慮し、「再発又は難治性」としたと回答した。

機構は、「難反応性」とは、がん化学療法が施行された結果、目的とする効果が得られない状態を示すと考えるが、この理解において「難治性」と同一の内容であると考ええる。また、三酸化ヒ素製剤等の抗悪性腫瘍剤において、既に上記意味として用いられている「難治性」の表現がなされていることから、「再発又は難治性」あるいは「再発・難治性」とすることに問題は無いと判断し、申請者の回答を了承した。また、当該抗がん剤報告書の予定効能・効果には「救援化学療法」との記載があるが、「再発又は難治性」あるいは「再発・難治性」の悪性リンパ腫とした場合にがん化学療法が未施行の症例は除かれることから、「救援化学療法」との記載をする必要はないと判断した。

用法・用量について

機構は、今般の申請用法・用量は、悪性リンパ腫に対する抗がん剤併用療法の用法・用量である旨を明記するように指示した。また、抗がん剤報告書では予定用法・用量として「適宜増減」が記載されているが、増量の根拠が明らかでない場合は、「適宜減ずる」等の記載をするよう、申請者に求めた。

シスプラチンの申請者は、シスプラチンの用法・用量を「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 再発・難治性悪性リンパ腫の場合 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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $25\text{mg}/\text{m}^2$ （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、併用する他

の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。」と回答した。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、併用薬剤の誤投与を防止するために、「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も参照する」と記載すると回答した。

機構は、申請者の用法・用量の記載では、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 日間連続投与して 2 週間休薬した場合には、1 クールの日数が 3 週間よりも短くなると考える。抗がん剤報告書においては、予定用法・用量として、「シスプラチンとして $100\text{mg}/\text{m}^2$ 持続点滴 1 日 1 回、もしくは $25\text{mg}/\text{m}^2$ を 4 日間 (総量 $100\text{mg}/\text{m}^2$)、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。」と、記載されており、また、参考となる抗がん剤併用療法として記載されている ESHAP 療法並びに DHAP 療法では 1 クールを 3 から 4 週間とされているため、これらを踏まえて抗がん剤報告書の予定用法・用量との整合性をとるように申請者に指示した。また、用法・用量に関連する使用上の注意においては、他の抗悪性腫瘍剤の選択についての情報を提供するため、「(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、関連文献「抗がん剤報告書:シスプラチン(悪性リンパ腫)」及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。」と記載するよう申請者に求め、申請者は変更を行った。

メチルプレドニゾロンの申請者は、メチルプレドニゾロンの用法・用量を、「再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロンとして $250\text{mg} \sim 500\text{mg}$ を 1 日 1 回 5 日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを 1 コースとして 3~4 週ごとに繰り返す。」とすると回答した。

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意において、他の抗悪性腫瘍剤の選択についての情報を提供するため、「再発又は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、関連文献(「抗がん剤報告書:シスプラチン(悪性リンパ腫)」)及び、併用薬剤の添付文書を熟読すること。」と記載するよう申請者に求めた。また、今般の申請内容において、メチルプレドニゾロンは悪性リンパ腫に対する抗がん剤併用療法を構成する抗がん剤として記載されていることから、「再発又は難治性の悪性リンパ腫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、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロンとして $250\text{mg} \sim 500\text{mg}$ を 1 日 1 回 5 日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを 1 コースとして 3~4 週ごとに繰り返す。」と記載するよう申請者に求めた。

申請者は以上について了承し、記載を変更した。

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、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、また米国添付文書及び CCDS と異なる記載については、国内添付文書に反映する必要があるかを検討し、反映が必要でないと判断した箇所については、その理由について説明を求めた。

シスプラチンの申請者は、以下のように回答した。

米国の添付文書(2002年11月版)及び CCDS(2002年9月版)の安全性に関わる内容の差異について、米国添付文書及び CCDS に記載があり、国内添付文書に記載のない副作用とし

ては、前庭毒性、脳動脈炎、後索ミエロパシー、自律神経ニューロパシー、霧視、色覚検査青黄異常が考えられたが、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反映する必要はないと判断した。

メチルプレドニゾロンの申請者は、以下のように回答した。

米国添付文書（2001年10月版）とCCDS（2005年1月版）と、本申請効能での添付文書との間で安全性に関わる内容の比較を行ったところ、CCDSに関しては該当事象はなく、米国添付文書に関しては、「腹部膨満」、「眩暈」、「色素過剰又は色素減少」、「皮下及び皮膚萎縮」、「無菌性膿瘍」があった。これらの有害事象あるいは副作用について、平成12年6月16日から平成17年6月16日まで過去5年に遡り、国内の副作用等安全性情報の集積状況及び、その副作用報告を調査したところ、「皮膚萎縮」に関する副作用は1件、「腹部膨満」、「眩暈」、「色素過剰または色素減少」、「皮下及び皮膚萎縮」、「無菌性膿瘍」に関する副作用等は0件であった。「皮膚萎縮」はMedDRA LLTコーディングでは「皮膚菲薄化」に該当する。「皮膚菲薄化」は既知の副作用であり、「皮膚菲薄化」の他に「皮膚萎縮」に関連した副作用の集積はなく、添付文書への記載は必要ないものと判断したと回答した。

機構は、申請者の回答を妥当なものと判断した。

機構は、米国添付文書及びCCDSとの相互作用に関わる内容について、国内添付文書と差異があれば示し、また、差異がある場合には、国内添付文書への反映を含めて、国内の医療現場への情報提供の必要性とその方策について申請者の見解を説明するよう求めた。

シスプラチンの申請者は、以下のように回答した。米国添付文書及びCCDS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、新たに添付文書で注意喚起する必要はないと判断した。米国添付文書及びCCDS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、新たに添付文書で注意喚起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。

メチルプレドニゾロンの申請者は、CCDS及び米国添付文書の記載内容との差異を検討した結果、CCDS及び米国添付文書に記載の相互作用の内容と現行の国内添付文書の記載は整合性がとれていると判断しているため、国内添付文書へ追記は必要ないと考えると回答した。

機構は、相互作用に関わる内容については、今回新たに追加すべき事項はないと判断し、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、海外での、悪性リンパ腫に対する承認状況（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。

シスプラチンの申請者は、シスプラチン製剤は1978年に米国において世界で初めて承認され、2005年6月現在、日本を含む世界62カ国で承認されているが、効能・効果として悪性リンパ腫の承認を取得している国は確認されていないと回答した。

メチルプレドニゾロンの申請者は、プレドニゾロンは1959年に米国で承認され、全世界100

カ国以上で発売されているが、2005年6月現在利用可能な各国添付文書の情報から悪性リンパ腫に関連する効能・効果としては、33カ国で承認又は発売されていることが確認されたと回答した。

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、悪性リンパ腫に対して、DHAP療法、ESHAP療法、シスプラチン100mg/m²投与持続点滴で1日間又はシスプラチン25mg/m²を持続点滴で4日間の静脈内投与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）を整理し、また、その内容を添付文書に注意喚起する必要があるものはないか検討し、必要な場合には適切な記載をするよう求めた。

シス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日までの期間（5年間）に、悪性リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫において本剤を使用した場合の副作用報告件数は、悪性リンパ腫が5件、ホジキン病が0件、非ホジキンリンパ腫が3件（うち過量投与が2件）であり、副作用名としては「骨髄抑制」3件、「低ナトリウム血症（SIADH（機構注：ADH（抗利尿ホルモン）不適合分泌症候群）疑い）」1件、「一過性脳虚血発作」2件、「敗血症」1件、「好中球減少」1件、「聴覚障害」2件、「腎障害」2件、「視覚障害」1件、「心筋梗塞」1件、「汎血球減少」1件が集積されている。これらのうち、現行の添付文書に記載されていない副作用名としては「一過性脳虚血発作」があり、ESHAP療法にリツキシマブを併用した症例2件で報告されている。副作用でシスプラチンとの直接的な関連性が明確ではないため、現時点では添付文書の改訂は行わず、今後の副作用情報の収集をもって検討したいと回答した。

機構は、一過性脳虚血発作については副作用として報告され2件集積していること、当該副作用の重篤性を考えると、添付文書で情報提供の必要があると考え、申請者に再考を求めた。

申請者は、当該2例の一過性脳虚血発作はいずれも直後に回復したが、発症、処置等の条件次第では重大な結果を及ぼしかねないため、「一過性脳虚血発作」を添付文書の4.副作用の(1)重大な副作用に追加し、医療機関等に注意喚起することとする、と回答した。

機構は、メチルプレドニゾロンの申請者に対して、国内の適応外使用として、悪性リンパ腫に対して、ESHAP療法又はメチルプレドニゾロン250～500mg/日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し、必要な場合には適切な記載をするよう求めた。

メチルプレドニゾロンの申請者は以下のように回答した。

「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」が厚生労働省より公開された平成16年8月27日以降、平成17年6月16日までに、国内において適応外使用での安全性情報は報告されていない。さらに、平成12年6月16日～平成17年6月16日までに於ける悪性リンパ腫に対する適応外使用での安全性情報を調査したが、報告例はなく、副作用について添付文書で新たに注意喚起するものはないと回答した。

機構は、回答を了承した。

機構は、シスプラチンの申請者に対し、悪性リンパ腫に対して、DHAP療法、ESHAP療法、シスプラチン100mg/m²を持続点滴で1日間又は25mg/m²を持続点滴で4日間の静脈内投与

の使用を行った報告について、国内学会発表、文献等を調査した上で、国内の使用実態について考察するよう求めた。また、機構は、メチルプレドニゾロンの申請者に対し、シスプラチンと同様に国内学会発表、文献等を調査して、悪性リンパ腫に対する国内の使用実態について考察することを求めた。

シスプラチンの申請者は、以下のように回答した。

1995年～2005年の10年間における国内学会発表、文献等の調査を以下の条件にて文献検索を行った。JAPICDOCにおいて、国内報告で、「悪性リンパ腫」かつ「DHAP療法」又は「ESHAP療法」、又は「シスプラチン」かつ「持続点滴」又は「静注」のキーワードにて検索を行い、検索条件として総説並びにReviewは除いた結果、それぞれ34件、37件が検出された。また、同様にJMEDPLUSにおいて、国内報告で、検索を行った結果、それぞれ60件、6件が検出された。なお、JMEDPLUSにて検出された上記の件数のうち、「悪性リンパ腫」かつ「DHAP療法」又は「ESHAP療法」のキーワードによる検索結果では60件中6件、「シスプラチン」かつ「持続点滴」又は「静注」のキーワードによる検索結果では6件中2件が重複していた。以上のように、国内においても悪性リンパ腫に対するDHAP療法並びにESHAP療法は汎用されている療法であることが文献検索結果からも支持されたと回答した。

メチルプレドニゾロンの申請者は、以下のように回答した。

国内学会発表、文献等の調査を以下の条件にて文献検索を行った。JAPICDOCにおいて、「悪性リンパ腫」かつ「DHAP」または「ESHAP」かつ「1995年～2005年」、または「悪性リンパ腫」かつ「メチルプレドニゾロン」かつ「2000年～2005年」のキーワードにて検索を行い、検索条件として総説並びにReviewは除いた結果、それぞれ34件、105件が検出された。また、同様にJMEDPLUSにおいて、国内報告で、検索を行った結果、それぞれ60件、126件が検出された。なお、JMEDPLUSにて検出された上記の件数のうち「悪性リンパ腫」かつ「DHAP」または「ESHAP」かつ「1995年～2005年」のキーワードによる検索結果では60件中6件、「悪性リンパ腫」かつ「メチルプレドニゾロン」かつ「2000年～2005年」のキーワードによる検索結果では126件中33件が重複していた。以上のように、国内においても悪性リンパ腫に対して抗悪性腫瘍剤との併用でメチルプレドニゾロンが汎用されていることが文献検索からも支持されたと回答した。

機構は、悪性リンパ腫に対するシスプラチン及びメチルプレドニゾロンを含む併用療法が複数報告されていることから国内での使用実態はあると考える。

機構は、抗がん剤報告書にシスプラチン、メチルプレドニゾロン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、添付文書での注意喚起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。

抗がん剤報告書中にシスプラチン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と添付文書の記載箇所を比較したところ、添付文書に記載のない有害事象あるいは副作用としては、「tumor lysis syndromeに伴う多臓器不全」、「tumor lysis syndrome」、「多巣性白質脳症」があった。これらの有害事象あるいは副作用の国内での集積状況を調査したところ、「多臓器不全」(tumor lysis syndromeに伴うものかどうかは不明)を1件、「tumor lysis syndrome」

を4件、「急性腫瘍融解症候群」1件、「白質脳症」を2件当局へ報告していた。いずれの有害事象についても報告数が少なく、現状での添付文書への記載は必要ないと考えるが、今後の集積状況により検討する。

メチルプレドニゾロンの申請者は、以下のように回答した。

抗がん剤報告書中にメチルプレドニゾロン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と添付文書案の記載箇所を比較したところ、抗がん剤報告書においてシスプラチンに関連していると記載されている有害事象等を除いた場合には、現在の添付文書に記載のない有害事象あるいは副作用としては、「骨髄抑制」、「tumor lysis syndrome に伴う多臓器不全」、「呼吸不全」、「好中球減少症」、「好中球減少性発熱」、「血清クレアチニン上昇」、「下痢」、「末梢神経症」、「低マグネシウム血症」、「貧血」が確認された。これらの事象については、メチルプレドニゾロンとの因果関係を特定できる副作用の集積がないことから、現時点では添付文書への記載の必要はないと判断した。

機構は、シスプラチンでの、腫瘍崩壊症候群、多臓器不全、多巣性白質脳症、白質脳症並びに、メチルプレドニゾロンでの骨髄抑制1件、呼吸不全1件、貧血1件の副作用報告の内容を確認した結果、何れも悪性リンパ腫における報告ではないため、現状での添付文書への記載は必要ないと考えるものの、今後の集積状況に留意することが必要であると判断した。

なお、シスプラチン及びメチルプレドニゾロンの申請者より、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。

4. 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。

5. 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。

シスプラチンについては、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、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もないことより、再審査期間は設定する必要はないと判断した。

メチルプレドニゾロンについては、本申請における効能は既承認効能と明らかに異質の効能であるものの、用量の増加を伴うものではなく、また既に日本国内での使用実績が相当あることから、有効性及び安全性について新たに懸念される事項はないこと等から、本申請は新効

能・新用量医薬品であるが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

再発・難治性悪性リンパ腫

[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

再発・難治性悪性リンパ腫の場合

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、1日量100mg/m² (体表面積)を1日間持続静注し、少なくとも20日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m² (体表面積)を4日間連続持続静注し、少なくとも17日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は症状、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(「抗がん剤報告書：シスプラチン(小児)」に基づくシスプラチンの変更承認申請についての審査報告書 参照))

(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] (下線部今回追加・変更部分)

(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 (塩酸プレオマイシン、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 (硫酸ビンブラスチン、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(「抗がん剤報告書：シスプラチン(小児)」に基づく

シスプラチンの変更承認申請についての審査報告書 参照))

(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] ソル・メドロール40、同125、同500、デカコート125、同500、注射用ソ
ル・メルコート40、同125、同500、注射用プリドール40、同125、同500

[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
再発又は難治性の悪性リンパ腫

[用法・用量] (今回追加部分)

- ・再発又は難治性の悪性リンパ腫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、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロ
ンとして250～500 mgを1日1回5日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを1コースと
して、3～4週ごとに繰り返す。

[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. 血清クレアチニンの高値 (>2.0mg/dL) を示す敗血症症候群及び感染性ショックの患者で本剤の大量投与により死亡率を増加させたとの報告がある。投与に際しては患者の選択、用法・用量に特に留意すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (今回追加部分)

再発又は難治性の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。