

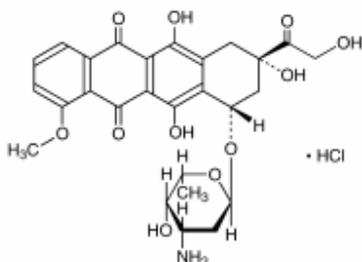
審査報告書

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：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-メトキシナフタセン-6,11-ジオン 一塩酸塩

[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6月30日付薬食審査発第0630004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」に基づく迅速審査。

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「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：ドキソルピシン（乳癌AC療法）」は平成16年5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

審査結果

平成16年5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：ドキソルピシン（乳癌AC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乳癌AC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：ドキソルピシン（骨・軟部腫瘍）」
- 「抗がん剤報告書：塩酸ドキソルピシン（小児）」
- 「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）」
- 「抗がん剤報告書：ピンクリスチン、ドキソルピ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）」

[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

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

[用法・用量]（今回下線部追加）

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

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。また塩酸ドキソルピシンの総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

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] 協和醗酵工業株式会社
[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)、骨肉腫、乳癌、悪性骨腫瘍、悪性軟部腫瘍、骨髓腫、子宮体癌、小児悪性固形腫瘍(ユース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ついて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、塩酸ドキシソルピシンとして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。

(塩酸ドキシ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、塩酸ドキシソルピシン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、塩酸ドキシ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、塩酸ドキシソルピシン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、塩酸ドキシソルピシンの総投与量は500mg(力価)/m²以下とする。

[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6月30日付薬食審査発第0630004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」に基づく迅速審査。

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「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：ドキシソルピシン(乳癌AC療法)」は平成16年5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、塩酸ドキシソルピシンは、国内では乳癌に関する効能・効果を有しており、国内の医療実態としては乳癌の術前、術後化学療法に広く使用されていると考えられるが、塩酸ドキシソルピシン60mg/m²とシクロホスファミド600mg/m²を1日目に投与し、3週間毎に繰り返す併用療法(AC療法)に用いる塩酸ドキシソルピシンの用法・用量は承認されていないこと、AC療法は国内外の診療ガイドライン等において記述されていることから、AC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 AC 療法の術前及び術後化学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 5 月 7 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 5 月 21 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、AC 療法の塩酸ドキソルビシン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 6 月 30 日に本剤の申請者である協和醸酵工業株式会社に対し、厚生労働省医薬食品局審査管理課長より塩酸ドキソルビシン製剤であるアドリアシン注の乳癌に対する用量の拡大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 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）。本申請は、協和醸酵工業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 6 月 30 日付薬食審査発第 0630004 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」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：ドキソルビシン（乳癌 AC 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 2 報、教科書 2 種類、総説等 3 報、学会等の診療ガイドライン 4 種類を示し、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、「乳癌の術前、および術後化学療法において、現時点では AC 療法は標準的治療レジメンの一つである」として結論している（検討会報告書 p.7）。

国内における本剤の使用状況については、本 AC 療法を治療レジメンの一つとする多施設共同の臨床第 Ⅲ 相試験が、財団法人パブリックヘルスリサーチセンター乳がん臨床研究支援事業乳がん補助療法研究グループによる NSAS-B02 試験として現在施行されており（登録中）、全国の医療機関 101 施設が参加した大規模な多施設共同試験が進行中であることから、既に国内で使用経験があるとしている（検討会報告書 p.8）。

安全性評価に関しては、AC 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り、その他、発熱性好中球減少、感染、口内炎、下痢、出血性膀胱炎、肝機能異常、皮膚の色素沈着及び爪の変色などであり、晩期に認められる有害事象は、心不全、無月経及び

治療関連白血病などであるとしている。腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後を対象とした海外の報告（NSABP B-15 試験）では、忍容性は不良であるとは判断できないため、化学療法に熟知した医師が、主な有害事象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、安全性は担保できると考えられるとしている（検討会報告書 p.8）。

（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 6 月 30 日付薬食審査発第 0630004 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（検討会報告書 p.8）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、効能・効果の記載について、検討会報告書における効能・効果は「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）」とされているため、塩酸ドキソルピシンの既承認の効能・効果である「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）、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、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導した。

申請者はこれに対して、効能・効果を「塩酸ドキソルピシン通常療法」の項に「以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法 乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)」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、乳癌に対する抗癌剤併用療法である AC 療法の塩酸ドキソルビシンの用法・用量であるため、AC 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「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗癌剤との併用療法の場合」として、「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^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。また塩酸ドキソルビシンの総投与量は 500mg （力価）/ m^2 （体表面積）以下とする。」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・追記案について妥当なものとして了承した。

米国添付文書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、以下のように回答をした。

米国の添付文書(2002年12月)の安全性に関する記載について、本邦の添付文書の「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」に該当する、「WARNINGS」、「CONTRAINDICATIONS」、「PRECAUTIONS」、「ADVERSE REACTIONS」及び「OVERDOSAGE」について、シクロホスファミドとの併用療法に関わる記載は、以下の4箇所に認められたが、いずれも本邦の添付文書に既に記載があることから、新たに設定する必要はないと考えている。

- 警告の「危険因子」（活動性の、または休止中の心疾患、縦隔部・心膜部への放射線療法の併用または治療歴、他のアントラサイクリンまたはアントラセンジオンの併用または治療歴、あるいは他の心毒性を有する薬剤の併用）により、心毒性のリスクが増大する可能性がある」と記載されているが、国内添付文書には、「使用上の注意」の「3. 相互作用」の項において、「潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤」との併用により、「心筋障害が増強されるおそれがある。」と記載しており、併用時の注意を喚起していると考えている。
- 警告の本文中に「乳癌患者または小細胞肺癌患者における、ドキソルビシン、シクロホスファミド及びフルオロウラシル、及び/又はビンクリスチンとの併用療法の проспекティブな調査では、うっ血性心不全（CHF）の総発生率は5～6%であった。ドキソルビシンの総投与量別の CHF の発生率は $300\text{mg}/\text{m}^2$ のとき 1.5%、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ のとき 4.9%、 $450\text{mg}/\text{m}^2$ のとき 7.7%、そして $500\text{mg}/\text{m}^2$ のとき 20.5%であった。縦隔放射線照射による治療歴のある患者、シクロホスファミドとの併用療法を受ける患者、若年または高齢で投与を受ける患者では、低用量でも心毒性があらわれる恐れがある。」と記載されている。国内の添付文書では塩酸ドキソルビシンとシクロホスファミドとの併用については明記していないものの、「潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤」として注意を喚起していると考えている。
- 警告本文欄の心機能モニタリングの項において、「心毒性リスクが高い患者（既存の心疾患、縦隔放射線照射、またはシクロホスファミドとの併用療法）の場合は特に、ECG、LVEF 及び/又は心エコー図を用いて心機能のベースライン評価を行うことが望ましい。」と記載され

ているが、国内の添付文書では、「使用上の注意」の「2.重要な基本的注意」の項において、「頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能、心機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。」と記載しており、「潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤」併用時および心機能のモニタリングの注意を喚起していると考える。

- 警告本文に「本剤は、他の抗癌剤の毒性を増強することがある。シクロホスファミドによる出血性膀胱炎の悪化、及び 6-メルカプトプリンの肝毒性の増強が報告されている。」と記載されているが、国内のシクロホスファミドの添付文書において、出血性膀胱炎が重大な副作用として扱われていることから、注意を喚起していると考える。

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などが異なることから、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、申請者の回答を妥当なものとして判断した。

4) その他の事項について

機構は、塩酸ドキソルビシンの乳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。

申請者は、塩酸ドキソルビシンは、乳癌に対する効能において、現在米国を始めとして、英国、フランス、ドイツ等で、60mg/m²以上の用量が承認されていると回答し、機構はこれを了承した。

機構は、塩酸ドキソルビシン 60mg/m²をシクロホスファミド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。AC 療法の標準的な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 1 日量 60mg/m²を 4 クール（60mg/m²×4 = 240mg/m²）であり、総投与量が 500mg/m²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ている。

機構は、申請者の回答を了承した。

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整理して示すよう求めた。

申請者は AC 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 5 月 21 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、申請者の回答を了承した。

機構は、申請者に対し、学会発表、文献等を調査し、手術可能な乳癌に対して塩酸ドキソルビシン 60mg/m²とシクロホスファミド 600mg/m²併用による AC 療法を術前或いは術後化学療法として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し、国内での使用実態について考察することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。1981 年から 2004 年 9 月末までの期間で JMEDLINE において、「乳癌」「ドキソルビシン」「シクロホスファミド」「併用」をキーワードとして検索を行った結果、63 件検出された。しかし、手術可能な乳癌患者を対象とした塩酸ドキソルビシン 60mg/m²とシクロホスファミド 600mg/m²併用による AC 療法を術前あるいは術後化学療法として行ったと考えられる症例報告、使用経験に関する論文は見出せなかった。また、MEDLINE

において、施設又は言語を日本に限定し、「乳癌」「ドキシソルピシン」「シクロホスファミド」「併用」というキーワードで検索を行った結果、50件検出された。しかし、本療法に該当する論文は検出されなかった。

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10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こと判断した。

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。

[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

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

[用法・用量] (今回下線部追加)

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

5) シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸ドキシソルピシンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキシソルピシンとして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。また塩酸ドキシソルピシンの総投与量は500mg（力価）/m²（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。