

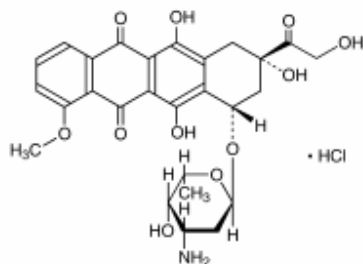
審査報告書

平成16年11月17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]

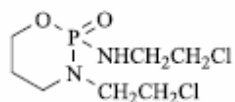


分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁・HCl

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] 注射用イホマイド1g
[一般名] イホスファミド
[申請者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成16年9月1日
[剤型・含量] 注射剤・1瓶中イホスファミド1g
[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：C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P

分子量：261.09

化学名：(±)-3-(2-クロロエチル)-2-[(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2*H*-1,3,2-オキサザホスホリン 2-オキシド

[販 売 名] ウロミテキサン注100mg、同400mg
[一 般 名] メスナ
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成16年9月1日
[剤型・含量] 注射剤・1管中メスナ100mg、400mg
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[化学構造]

HS - CH₂ - CH₂ - SO₃Na

分子式：C₂H₅NaO₃S₂

分子量：164.18

化学名：2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム

[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」に基づく審査。

平成16年6月30日付薬食審査発第0630001号及び平成16年10月4日付薬食審査発第1004012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：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」及び「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（骨・軟部腫瘍）」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17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] 注射用イホマイド1g
[一 般 名] イホスファミド
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成16年9月1日

[販 売 名] ウロミテキサン注100mg、同400mg
[一 般 名] メスナ
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成16年9月1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：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」及び「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（骨・軟部腫瘍）」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・軟部腫瘍の抗がん剤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、同時に以下の抗癌剤報告書についての変更申請が行われ、並行して審査を行っている。

- 「抗がん剤報告書：イホスファミド（小児）」
- 「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：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
悪性骨・軟部腫瘍

[用法・用量]（今回下線部追加）
悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗癌剤との併用療法の場合
7)イ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20～30mg（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し、その後休薬し3～4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）/m²（体表面積）以下とする。

本剤単剤では3）、4）に従う。

[販売名] 注射用イホマイド1g

[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・軟部腫瘍

[用法・用量]（今回一重下線部追加。二重下線部は本審査報告においては保留とした。）
悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

（1）塩酸ドキソルビシンとの併用において、通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。本剤単独投与の場合には、併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

（2）併用において、総投与量はイホスファミドとして1コース10g/m²以下とする。

[販売名] ウロミテキサン注100mg、同400mg

[効能・効果]（変更なし）

イホスファミド投与又はシクロホスファミド（造血幹細胞移植の前治療）投与に伴う泌尿器系障害（出血性膀胱炎、排尿障害等）の発現抑制

[用法・用量]（今回下線部変更・追加）

通常、メスナとして、イホスファミド1日量の20%相当量を1回量とし、1日3回（イホスファミド投与時、4時間後、8時間後）静脈内注射するが、メスナ1日量としてイホスファミド1日量の最大100%相当量まで投与することができる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

審査報告

平成16年11月17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] 注射用イホマイド1g
[一般名] イホスファミド
[申請者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成16年9月1日
[剤型・含量] 注射剤・1瓶中イホスファミド1g

[販売名] ウロミテキサン注100mg、同400mg
[一般名] メスナ
[申請者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成16年9月1日
[剤型・含量] 注射剤・1管中メスナ100mg、400mg

[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

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30mg/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。

[販 売 名] 注射用イホマイド1g

[申請時の効能・効果] (一本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。)

下記疾患の自覚的並びに他覚的症候の寛解

肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、悪性骨・軟部腫瘍、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、小児悪性固形腫瘍(神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、肝芽腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽腫等)

[申請時の用法・用量] (一本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。)

1. 肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌の場合

通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5~3g(30~60mg/kg)を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 悪性骨・軟部腫瘍の場合

(1) 骨肉腫

通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5~3g(30~60mg/kg)を3~5日間連日点滴静

注又は静脈内に注射する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待つて3～4週間ごとに反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 骨肉腫以外

通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待つて3～4週間ごとに反復投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

3. 胚細胞腫瘍の場合

通常、成人にはイホスファミドとして1日1.2 g/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待つて3～4週間ごとに反復投与する。ただし、他の抗腫瘍剤と併用すること。患者の状態により適宜減量する。

4. 小児悪性固形腫瘍の場合

通常、イホスファミドとして1日1.5～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待つて3～4週間ごとに反復投与する。患者の状態により適宜減量する。

注射液の調製法

イホスファミド1g（1瓶）に生理食塩液又は注射用水25mLを加えて溶解する。

[販 売 名] ウロミテキサン注100mg、同400mg

[申請時の効能・効果]（変更なし）

イホスファミド投与又はシクロホスファミド（造血幹細胞移植の前治療）投与に伴う泌尿器系障害（出血性膀胱炎、排尿障害等）の発現抑制

[申請時の用法・用量]（本報告書においては二重下線部に係る審査を行った。）

1. イホスファミド投与

通常、メスナとして、イホスファミド1日量の20%相当量を1回量とし、1日3回（イホスファミド投与時、4時間後、8時間後）静脈内注射する。イホスファミドを高用量投与する場合には、メスナ1日量としてイホスファミド1日量の100%相当量まで投与することができる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. シクロホスファミド（造血幹細胞移植の前治療）投与

通常、成人にはメスナとして、シクロホスファミド1日量の40%相当量を1回量とし、1日3回（シクロホスファミド投与時、4時間後、8時間後）30分かけて点滴静注する。

[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号及び平成16年10月4日付薬食審査発第1004012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：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」及び「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（骨・軟部腫瘍）」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、塩酸ドキソルビシンとイホスファミドは、国内で、それぞれ単剤で骨肉腫に適応を有しているが、悪性骨・軟部腫瘍全般に関する効能・効果、用法・用量が承認されていないこと、悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法において、イホスファミドの単剤投与及び、塩酸ドキソルビシンの単剤投与が有用であるとのエビデンスを有すること、悪性骨・軟部腫瘍に対する塩酸ドキソルビシンとイホスファミドの併用療法（AI療法）が有用であるとするエビデンスを有すること、塩酸ドキソルビシンの単剤投与、イホスファミドの単剤投与及びAI療法は、いずれも悪性骨・軟部腫瘍の癌化学療法として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、塩酸ドキソルビシン及びイホスファミドは、悪性骨・軟部腫瘍に対する標準的治療方法のレジメンにおいて既に国内で使用されていると考えられることから、悪性骨・軟部腫瘍に関する抗癌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。）

「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（骨・軟部腫瘍）」及び「抗がん剤報告書：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」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。また、イホスファミド投与に伴う泌尿器系障害の発現予防薬メスナの用量変更については「抗がん剤報告書：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」において、その必要性が記載されており、メスナの用量変更についても、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」をもと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、塩酸ドキソルビシン、イホスファミド及びメスナ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と判断された。

同年6月30日及び10月4日に塩酸ドキソルビシン製剤の承認取得者である協和醸酵工業株式会社、イホスファミド製剤及びメスナ製剤の承認取得者である塩野義製薬株式会社に対し、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、イホスファミド製剤の悪性骨・軟部腫瘍に対する効能・効果、並びにメスナ製剤のイホスファミド投与に伴う泌尿器系障害の発現予防の用法・用量に関して承認事項一部変更承認申請の依頼及びこの申請の取扱い（迅速審査の対象とすることを含む。）が通知された（平成16年6月30日付薬食審査発第0630001号及び平成16年10月4日付薬食審査発第1004012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及び塩野義製薬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」、平成 16 年 10 月 4 日付薬食審査発第 1004011 号「抗癌剤併用療法検討会で新たに取り扱われた抗癌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「抗癌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である「抗癌剤報告書：ドキソルビシン(骨・軟部腫瘍)」及び、「抗癌剤報告書：イホスファミド(骨・軟部腫瘍)」が資料として提出された。

報告書には、悪性骨・軟部腫瘍に対して塩酸ドキソルビシンを用いた療法の無作為化比較試験等の公表論文を 12 報、教科書 2 種類、総説等 8 報、学会等の診療ガイドライン 1 種類が、またイホスファミドを用いた療法の無作為化比較試験等の公表論文を 9 報、教科書 1 種類、総説等 5 報、学会等の診療ガイドライン 1 種類がそれぞれ示されており(このうち無作為化比較試験等の公表論文 3 報、総説等 4 報は両報告書に共通している。)悪性骨・軟部腫瘍に対する塩酸ドキソルビシン、イホスファミドを用いた治療の有効性・安全性は医学薬学上公知であるとしている。また、イホスファミドの投与量に対するメスナ投与量の割合に関して記載されている公表論文 7 報が示されている。

悪性骨・軟部腫瘍に対する塩酸ドキソルビシン、イホスファミド、メスナの臨床的な位置付けとしては以下のとおりであった。

塩酸ドキソルビシンの悪性軟部腫瘍に対する有効性に関しては、「メタアナリシスにおいても、予後、奏効率共に成績の有意な改善結果は得られていないが、奏効率の高さから、塩酸ドキソルビシンとイホスファミドが基本薬剤と考えられる。」としている。また、ドキソルビシンの悪性骨腫瘍に対する有効性に関しては、「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癌剤は、メソトレキセート(メソトレキセート大量療法)、ドキソルビシン、シスプラチン、イホスファミドの 4 剤に過ぎない。」こと、「現在では、ドキソルビシンとシスプラチンとの併用療法を基本として、上記の 4 剤を含む様々な治療レジメンで骨肉腫治療が行われている。」こと、「骨悪性線維性組織球腫は、骨肉腫とほぼ同じ化学療法により、骨肉腫と同程度の効果が得られる。」ことから、有効性があるとしている(「抗癌剤報告書：ドキソルビシン(骨・軟部腫瘍)」p14)。

イホスファミドの悪性軟部腫瘍に対する有効性に関しては、ユーイング肉腫などの小円形細胞型肉腫を除く成人悪性軟部腫瘍に対して、現在までに単剤で 20%以上の奏効率が認められている薬剤は塩酸ドキソルビシンとイホスファミドの 2 薬剤のみであること、また併用療法としては、塩酸ドキソルビシンとイホスファミドの 2 薬剤を中心に様々なレジメンで研究が行われてきたことから、イホスファミドは悪性骨・軟部腫瘍の化学療法において、現時点でもっとも高い治療効果を示す薬剤の一つであり、単剤あるいは他の抗癌剤と併用で悪性骨・軟部腫瘍に用いられるとしている。また、イホスファミドは骨肉腫に関しては中心的な役割を担う薬剤であるとし、ユーイング肉腫について、現在米国では、塩酸ドキソルビシン、ピンクリスチンなど従来の薬剤にエトポシドとイホスファミドを加えた補助化学療法を約 1 年間行うのが標準的治療法と考えられていることが示されている(「抗癌剤報告書：イホスファミド(骨・軟部腫瘍)」p14)。

瘍)」p6, p7)

メスナの臨床的位置付けとしては、イホスファミド投与に起因する出血性膀胱炎の特異的予防薬である」と記載している(「抗がん剤報告書：イホスファミド(骨・軟部腫瘍)」p9)。

国内における悪性骨・軟部腫瘍に関する塩酸ドキシソルピシン、イホスファミド、メスナの使用状況を示唆する公表論文は、「抗がん剤報告書：ドキシソルピシン(骨・軟部腫瘍)」においては9報、「抗がん剤報告書：イホスファミド(骨・軟部腫瘍)」においては10報あり、また骨肉腫に関する多施設共同プロトコル NECO95-J(日本整形外科学会雑誌 73: s128, S1131, 1999)及び高悪性度軟部肉腫進行例に対する多施設共同研究(Proc Am Soc Clin Oncol 22: 825, 2003)が報告されていることから、悪性骨・軟部腫瘍に対する塩酸ドキシソルピシン及びイホスファミドの国内使用実績は十分であると結論している。

安全性評価に関しては、以下のとおりであった。

悪性骨・軟部腫瘍に関し、イホスファミドの主な有害事象は、食欲不振、悪心・嘔吐等の消化器系障害、白血球減少、出血性膀胱炎、排尿障害等の泌尿器系障害であり(「抗がん剤報告書：イホスファミド(骨・軟部腫瘍)」p9)。また文献からは、上記以外の骨・軟部腫瘍で特異的に発現するイホスファミド由来の有害事象はないと考えられる。しかしながら、イホスファミド投与量の増加、塩酸ドキシソルピシンとの併用及びシスプラチン等による抗がん剤治療歴等により、有害事象の頻度、重症度は高くなることが予想される。塩酸ドキシソルピシンについては、悪性骨・軟部腫瘍に関するAI療法(1コースあたり塩酸ドキシソルピシン 60mg/m²とイホスファミド 10g/m²)を行う上での有害事象についての内容については、報告書に特段の記載はない。結論として、塩酸ドキシソルピシン及びイホスファミドでの安全性の担保については、G-CSF等による支持療法を熟知した医師が慎重に観察しながら施行することが必要としている(「抗がん剤報告書：ドキシソルピシン(骨・軟部腫瘍)」p15、「抗がん剤報告書：イホスファミド(骨・軟部腫瘍)」p9~p11)。

イホスファミドの代謝産物により引き起こされる出血性膀胱炎を抑制するため、メスナの投与量については、イホスファミド一日量の最大100%相当量まで投与することが可能であるとしている(「抗がん剤報告書：イホスファミド(骨・軟部腫瘍)」p9)。

(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の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判断した((1)提出された資料の概要参照)。しかし、塩酸ドキシソルピシン、イホスファミド、メスナのいずれの薬剤

とも、既承認用量を上回る用法・用量であるため、有害事象の重篤性や発現頻度が上がる可能性があることに注意する必要があると考えられる。

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。

警告欄の記載について

悪性骨・軟部腫瘍に対する抗がん剤併用療法の安全性を担保するためには、癌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使用されるべきである旨が、検討会報告書内に記載がされており、機構は、塩酸ドキソルビシン、イホスファミド、メスナの「警告」欄に、「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。」の内容を記載することを求め、塩酸ドキソルビシン、イホスファミドの各申請者は添付文書の警告欄に追記載することを了承した。

また、メスナについては、申請者よりメスナはイホスファミド、シクロホスファミドによる出血性膀胱炎を防止するための薬剤であり、メスナ自身による重篤な副作用の報告は少ないことから、「2. 重要な基本的注意(2)」に、「本剤は必ず抗癌剤（イホスファミドあるいはシクロホスファミド等）と併用されるため、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使用すること。また、各併用抗癌剤の添付文書を参照すること。」と記載すると回答した。

機構は、メスナを用いる際には必ずイホスファミド又はシクロホスファミドを併用するものであり、今般の申請内容においてはイホスファミドの添付文書の警告欄に当該内容が記載されていることから、注意喚起がなされているものと判断し、これを了承した。

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、塩酸ドキソルビシンにおいては「悪性骨・軟部腫瘍」とされているため、既承認の効能・効果と塩酸ドキソルビシンの今回の申請効能・効果と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図るよう申請者に指示した。それに先立ち、機構は、検討会報告書におけるイホスファミドの予定効能・効果について厚生労働省医薬食品局審査管理課に確認したところ、検討会報告書の予定効能・効果に「骨肉腫以外の」が記載されている理由は、既存効能・効果に骨肉腫があったためであり、当該予定効能・効果から「骨肉腫以外の」を削除しても差し支えないことを確認した。

申請者は、「以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法 悪性骨・軟部腫瘍」を追加すると回答し、機構はこれを了承した。

用法・用量について

イホスファミドの用法・用量に関して、機構は以下のような議論を行った。

イホスファミドの「抗がん剤報告書：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」における予定用法・用量は、「通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5～3g/m²（30～60mg/kg）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし（4.5～15g/m²）末梢白血球の回復を待って3～4週ごとに反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。一方、既承認の骨肉腫の用法・用量は、「通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5～3g（30～

60mg/kg)を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射するのを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」が設定されている。「抗がん剤報告書：イホスファミド(骨・軟部腫瘍)」のp10には「今回申請する用法・用量は、現在国内で承認されている用法・用量と同じである。」と記載されていたが、上記のように投与量の単位が既承認ではヒトあたり(g/body)或いは体重あたり(mg/kg)であるのに対して、検討会報告書予定用法・用量は、体表面積あたり(g/m²)で設定されていることから、一致していない。このことから、申請者は既存承認用法・用量に関する一部変更承認申請を行ったものである。

機構は、効能・効果及び用法・用量について、検討会報告書の記載内容に準じて設定するように求め、また、当該設定と異なる設定をする場合はその理由を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

検討会報告書の予定用法・用量について、次の理由で6カ所の内容を削除・変更する。

- () 現行用法・用量の1日投与量(1.5~3g/日)と申請用法・用量の1日投与量(1.5~3g/m²)では単位が異なり、対応する体重当たり投与量(mg/kg)が同じ数値とならず、既承認用法・用量と不整合をきたすことから、「体重あたり投与量(30~60mg/kg)」の記載内容を削除すること。
- () 他の用法・用量との整合性を考慮し、「年齢、症状により」を「年齢、患者の状態により」に変更すること。
- () 検討会報告書の用法・用量においては「適宜増減」とされているが、申請用法・用量を超えて使用した場合、治療関連死の増加等安全性面における重大な問題が懸念されることから、「適宜増減」については「適宜減量」に変更すること。
- () 単剤投与については、検討会報告書本文中、本療法の位置付け・投与量の妥当性についての項で、単剤投与についても考察されていることから、患者の状態に応じて単剤投与も選択できる旨を追記すること。
- () 検討会報告書中の、ドキソルビシンとの併用処方における本剤の投与量は2g/m²を5日間(10g/m²)、また併用療法におけるエビデンスが豊かな推奨投与量は1コース5~10g/m²と紹介されていることから、本療法の安全性を担保するため1コース総投与量の上限(10g/m²)に関する記載を追記したいこと。
- () 1日投与量・投与期間の下限同士、上限同士を乗じた値が記載されているが、既承認用法・用量にも記載がなく、1コースの総投与量につき誤解を与えるものと考え、用法・用量中の「1コース投与量(4.5~15g/m²)」の内容の記載を削除すること。

機構は、() ()については、表記上の誤解や不整合がないように削除を行うとする申請者の回答を了承した。()については、検討会報告書の予定用法・用量では「適宜増減」と記載されているが、増量が必要な明確な理由がない場合は、「適宜減量」とすることは妥当であり、変更を了承した。()については、検討会報告書に単剤について記載があり、回答を了承した。

() ()については、機構は、検討会報告書p12に「通常の単剤投与としてイホスファミド5~10g/m²、大量投与として12g/m²ないしは14g/m²が用いられており、これらの投与量が最もエビデンスの豊富な本剤単剤投与時の推奨用法・用量と考えられる。一方、塩酸ドキソルビシンとの併用療法においては、塩酸ドキソルビシン40~75mg/m²とイホスファミド5~10g/m²の併用が最もエビデンスが豊富な推奨用法・用量である。」との記載がなされていることから、1コースあたりのイホスファミドの総投与量は、塩酸ドキソルビシンとの併用療法では10g/m²、単剤では14g/m²であると示されているため、1コース総投与量の上限は併用療法で10g/m²と追記することは妥当であると考えられるものの単剤投与での1コースあたりの総

投与量と差異があるため、申請者に見解を尋ねた。

申請者は、イホスファミド単剤の上限値として記載されている1コースあたり $14\text{g}/\text{m}^2$ の投与に関して、国内における使用実績が確認できた臨床試験報告は2文献12例であり、エビデンスが不足していることは否定できない。よって、悪性骨・軟部腫瘍に対するイホスファミドの単剤投与の上限値として $14\text{g}/\text{m}^2$ を明記することは困難であると回答した。

機構は、悪性骨・軟部腫瘍に対して、検討会報告書に記載されているイホスファミドを1コースあたり $14\text{g}/\text{m}^2$ で使用した根拠文献が、イホスファミド $14\text{g}/\text{m}^2$ を74時間かけて持続投与もしくは、 $2\text{g}/\text{m}^2$ を12時間おきに7回投与する用法・用量の報告であり（「抗がん剤報告書：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」p11）、1日あたりのイホスファミドの投与量は、今回の申請用法・用量である $1\sim 3\text{g}/\text{m}^2$ を超えていたこと、同様に、1コースあたり $12\text{g}/\text{m}^2$ を投与する場合の用法・用量は、 $4\text{g}/\text{m}^2$ を3日間投与する用法・用量であって申請用法・用量の範囲外であったことを確認した。

このことを踏まえて、機構は、塩酸ドキシソルピシンとイホマイドの併用療法での1コース総投与量は $10\text{g}/\text{m}^2$ とする回答は了承した。しかしながら、イホマイド単剤での1コース総投与量の設定については、検討会報告書を作成した抗がん剤併用療法検討会で再確認を行い、結論を得る必要があると考え、現時点では単剤の総投与量の設定に関する判断を保留とした。

塩酸ドキシソルピシンに関して、機構は以下のような議論を行った。

今般の申請用法・用量は、悪性骨・軟部腫瘍に対する塩酸ドキシソルピシン単剤並びに、AI療法での塩酸ドキシソルピシンの用法・用量である旨を明記するように指示した。また、検討会報告書の予定用法・用量では「適宜増減」と記載されているが、増量が必要な明確な理由がないため、「適宜減量」に変更するよう指示した。

申請者は、塩酸ドキシソルピシンの用法・用量は「悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗がん剤との併用療法の場合」として、「イ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 $20\sim 30\text{mg}$ （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3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3～4週毎繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。また塩酸ドキシソルピシンの総投与量は 500mg （力価）/ m^2 （体表面積）以下とする。本剤単剤では3）、4）に従う。」と記載すると回答した。

機構は、回答を了承した。

機構は、メスナの用法・用量については、イホスファミドに関する検討会報告書において、「メスナの投与量の割合は、イホスファミドの投与量が大量の $3\text{g}/\text{m}^2$ では100%の実績がある。メスナの推奨用量は $3\text{g}/\text{m}^2$ では等量（100%）前後が適当と考えられる。」と記載されているため、検討会報告書の記載に従い、用法・用量を設定するよう申請者に指示した。

申請者は、患者によっては $3\text{g}/\text{m}^2$ 以下でも高用量と判断される場合もあることから、メスナの用法・用量として「1.イホスファミド投与 通常、メスナとしてイホスファミド1日量の20%相当量を1回量とし、1日3回（イホスファミド投与時、4時間後、8時間後）静脈内注射するが、メスナ1日量として、イホスファミド1日量の最大100%相当量まで投与することができる。なお、年齢、症状により適宜増減する。」と記載すると回答した。

機構は、回答を了承した。

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、塩酸ドキシソルピシン、イホスファミド、メスナにおいて、最新の米国添付文書（入

手可能であれば EU 領域諸国)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に差異があれば示すこと、また、異なる記載とする必要性があれば、その理由を説明するよう求めた。

塩酸ドキシソルピシンの申請者は、以下のように回答した。

塩酸ドキシソルピシンについては、米国添付文書(2002年12月)の安全性に関する記載について比較したところ、本申請効能に関わる記載は、米国の添付文書の、本邦の添付文書の「警告」に該当する「WARNINGS」において、「危険因子」(現在の、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その治療歴、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その治療歴、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。」という記載が認められた。本効能における併用薬剤であるイホスファミドは心毒性を有しており、注意を喚起する必要があるが、現在の添付文書の「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、併用上の注意を喚起していると考えられるため、安全性に関わる記載を追加する必要はないと判断すると回答した。

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。

イホスファミドの申請者は、以下のように回答した。

最新米国添付文書(2002年11月版)を比較した場合、若干の表現の違いはあるものの、内容に差異は認められないと回答し、機構は回答を了承した。

メスナの申請者は、最新米国添付文書(2002年5月版)を比較した場合、「使用上の注意」に相当する記載について多少の表現の違いはあるものの内容に差異はないと回答した。また、米国では小児に対して内服剤の添加剤(ベンジルアルコール)に係る注意が記載されているが、国内では注射剤のみの発売であり、注射剤にはベンジルアルコールを含有しないため該当しないと回答した。

機構は回答を了承した。

4) その他の事項について

機構は、塩酸ドキシソルピシン、イホスファミド、メスナの悪性骨・軟部肉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。

塩酸ドキシソルピシンの申請者は、以下のように回答した。

外国における承認時期については、各国の規制当局情報閲覧により情報収集を試みたが、承認年月日および各効能の承認日については確認できなかった。米国で「軟部組織及び骨肉腫」、英国で「骨原性肉腫」、「軟部組織肉腫」、フランスで「骨肉腫」、「軟部組織肉腫」、ドイツで「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・効果で承認されている。

イホスファミドの申請者は以下のように回答した。

外国における承認時期については、海外提携会社に問い合わせ、情報収集を試みたが、承認年月日および各効能の承認日については確認できなかった。米国では悪性骨・軟部腫瘍に関する効能・効果はドイツで承認されており、米国では未承認である。ドイツでは、「軟部組織肉腫」、「ユースング肉腫」の効能・効果で承認されている。

メスナの申請者は以下のように回答した。

メスナの投与量に関しては、イホスファミド用量に対し、ドイツでは120%、米国では60%相当量が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整理して示すよう求めた。

申請者は塩酸ドキソルピシン、イホスファミド、及びイホスファミド投与に伴う泌尿器系障害の発現予防のメスナ併用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、国内の適応外使用等で悪性骨・軟部腫瘍において、塩酸ドキソルピシン イホスファミド、及びイホスファミド投与に伴う泌尿器系障害の発現予防のメスナを用いた報告があれば、これらについて報告を整理した上で示し、国内の使用実態について考察するよう求めた。その結果、1990 年以降で医学中央雑誌 WEB 版、JMEDPLUS において、「悪性骨・軟部腫瘍」、「ドキソルピシン（アドリアマイシン）」、「イホスファミド」、「併用」というキーワードで検索を行った結果、医学中央雑誌 WEB 版で 46 件、JMEDPLUS で 62 件検出され、文献のなかには、多施設共同研究、試験対象者が 100 例を超える報告もあり、国内においても相応の使用実績が認められ、国内文献調査において、申請用法・用量の範囲内で使用実績が確認されたと回答した。また、「悪性骨・軟部腫瘍」、「ドキソルピシン（アドリアマイシン）」、「イホスファミド」、「メスナ」で検索を行った結果、合わせて 24 件検出され、使用実績が確認されたと回答した。

機構は、塩酸ドキソルピシン 20～30mg/m²をイホスファミド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、以下の回答をした。悪性骨・軟部腫瘍に対する塩酸ドキソルピシンとイホスファミドを含む併用療法の国内公表論文によるとイホスファミド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 20～30mg/m²/日（2～3 日投与）を 2～8 クール（60mg/m² × 2～8=120～480mg/m²）施行されており、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は増加することはないと考えている。

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、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。

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。ただし、検討会報告書で設定されているイホマイド単剤での 1 コース総投与量の設定部分については、検討会報告書を作成した抗がん剤併用療法検討会で再確認を行い、結論を得る必要があると考え、本報告書では単剤の総投与量の設定は判断保留とし、当該内容についての抗がん剤併用療法検討会の検討結果を踏まえて最終的に判断することとした。なお、本申請は新効能・新用量医薬品であるが、申請効能は癌種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・軟部腫瘍

[用法・用量] (今回下線部追加)
悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗癌剤との併用療法の場合
7) イ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20~30mg(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し、その後休薬し3~4週
毎繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。また塩酸ドキソルピシンの総投与量は500mg(力
価)/m²(体表面積)以下とする。
本剤単剤では3)、4)に従う。

[警 告] (今回下線部変更・追加)
(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] 注射用イホマイド1g

[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・軟部腫瘍

[用法・用量] (今回一重下線部追加。二重下線部は本審査報告においては保留とした。)

悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

(1) 塩酸ドキソルピシンとの併用において、通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5
~3g/m²(体表面積)を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし、
末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。本剤単独投与の場合には、併用
投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

(2) 併用において、総投与量はイホスファミドとして1コース10g/m²以下とする。

[警 告] (今回下線部追加)

2. 本剤を含む抗癌剤併用療法は、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] ウロミテキサン注100mg、同400mg

[効能・効果] (変更なし)

イホスファミド投与又はシクロホスファミド(造血幹細胞移植の前治療)投与に伴う泌尿器系障害(出血性膀胱炎、排尿障害等)の発現抑制

[用法・用量] (今回下線部変更・追加)

通常、メスナとして、イホスファミド1日量の20%相当量を1回量とし、1日3回(イホスファミド投与時、4時間後、8時間後)静脈内注射するが、メスナ1日量としてイホスファミド1日量の最大100%相当量まで投与することができる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[重要な基本的注意] (今回下線部追加)

(2) 本剤は必ず抗癌剤(イホスファミドあるいはシクロホスファミド等)と併用されるため、以下の点に注意すること。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使用すること。また、各併用抗癌剤の添付文書を参照すること。