

審査報告書(2)

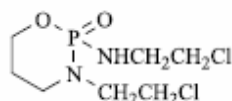
平成17年1月5日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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。

なお、本審査報告書(2)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平成16年11月17日付け審査報告書の中で審査結果及び審査報告で保留とした内容(審査報告書p.5、p.15及びp.17 参照)に関する追加報告書である。

記

- [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-2H-1,3,2-オキサザホスホリン 2-オキシド

[特記事項]

平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号医薬品局審査管理課長通知「抗がん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号医薬品局審査管理課長通知「抗がん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: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(2)

平成17年1月5日作成

[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

審査結果

本審査結果は、当該品目にかかる平成16年11月17日付け審査結果への追加の審査結果である。

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平成16年11月17日付け審査結果及び審査報告で保留とした内容（審査報告書 p.5、p.15及びp.17 参照）について検討し、得られた結果から、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。

[効能・効果]（一重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
悪性骨・軟部腫瘍

[用法・用量]（一重下線部今回追加部分）

3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与の場合

(1) 塩酸ドキソルビシンとの併用において、成人には、通常1コースは、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。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。
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。
なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

(2) 本剤の単独投与において、成人には、1コースは、イホスファミドとして総投与量14g/m²までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待つて反復投与する。

審査報告

平成17年1月5日

1. 品目の概要

[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分に係る審査について報告する。なお、波線部分は、平成16年11月16日付け審査結果を、平成16年11月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会に報告し、平成16年12月14日に承認されたため、既承認部分の位置付けとして明示した。)

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解

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、ウイルス腫瘍、網膜芽腫等)

[申請時の用法・用量] (一本下線部今回追加・変更部分。本報告書においては二重下線部分に係る審査について報告する。なお、波線部分に関する審査結果は、平成16年11月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会に報告され、平成16年12月14日に承認された。)

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) 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1.2g/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って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って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。

[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：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」及び「抗がん剤報告書：ドキソルピシン（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. 医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本品目に係る平成16年11月17日付け審査報告書では本薬単独投与に関する内容について審査保留（当該審査報告書 p.5、p.15 及び p.17 参照）としており、平成16年11月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での審議の結果、審査保留とした内容以外の効能・効果及び用法・用量に関しては、以下の内容で承認して差し支えないとされ、薬事分科会に報告することが了承された。審査保留とした点線部分の用法・用量については、審議保留とされた。

[効能・効果]

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・軟部腫瘍

[用法・用量]

悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍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。

本審査報告においては、審査保留としていた悪性骨・軟部腫瘍に対する本薬単独投与の場合の、用法・用量について報告する。

機構は、申請者に対し、平成16年11月24日開催「第7回抗がん剤併用療法に関する検討会」での悪性骨・軟部腫瘍に対するイホスファミドの最大投与量についての議論内容を踏まえて、悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤単独投与時の1コースあたりの最大投与量を再検討するように求めた。

申請者は以下のように回答した。

イホスファミド単独大量投与(1コース10g/m²以上)は、良好な奏効率が得られるものの、骨髄抑制等の重篤な副作用の発現が懸念されることから、単独投与の上限值は、塩酸ドキソルピシンとの併用療法を行う場合と同様、「1コース10g/m²以下」が望ましいと考えていた。しかしながら、第7回抗がん剤併用療法に関する検討会では、イホスファミド単独大量投与は難治例に対する有効な治療法として使用実績が蓄積され、副作用対策にも進歩が認められているとの指摘がなされた。本剤の警告欄を「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。」から「2. 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。」と変更することにより、本薬を単独で用いる治療に関しても、がん化学療法の専門施設において、専門医のもとで適応患者を慎重に選択し、

患者へのインフォームドコンセントを適確に取得した上で使用されるならば、本薬の有用性が最大限に発揮されると判断した。よって、単独投与の1コースの上限値を「14 g/m²以下」に改め、用法・用量の項を以下のとおり変更する。

(変更前：平成16年11月17日付け審査結果)

3. 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1.5～3 g/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10 g/m²以下とする。

(変更後)

3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍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1.5～3 g/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) 総投与量は、イホスファミドとして、併用において1コース10 g/m²以下、単独投与において1コース14 g/m²以下とする。

機構は、申請者から提示された用法・用量について検討した。「抗がん剤報告書：イホスファミド (骨・軟部腫瘍)」中に、単剤での使用について「本薬の大量投与 (12g/m² 以上) (抗がん剤報告書 p11) の記載があり、用法・用量が、以下の文献中に示されている。

- 本薬 14g/m² を 74 時間かけて持続投与する用法・用量 (J Clin Oncol 15: 2378-2384, 1997)
- 本薬 2g/m² を 12 時間おきに 7 回投与する用法・用量 (J Clin Oncol 15: 2378-2384, 1997)
- 本薬を 1 日あたり 4g/m² 投与し、3 日間投与する用法・用量 (J Clin Oncol 13: 1600-1608, 1995)

これらの、1 日あたりのイホスファミドの投与量は、本薬と塩酸ドキソルピシンの併用療法の場合の用法・用量として、平成 16 年 11 月 26 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で承認して差し支えないと判断された用法・用量の範囲外である。したがって、本薬単独投与の場合の用法・用量を、併用療法投与時の用法・用量と同一の内容とする記載は不適切であると判断した。

機構は、抗がん剤報告書並びに「第 7 回抗がん剤併用療法に関する検討会」において提出された新たな公表文献を含めて検討したが、悪性骨・軟部腫瘍に対する本薬の単独投与に関する推奨用法・用量の詳細は定められていないと考えられ、1 コースあたりの本薬の最大投与量が 14g/m² であること及び投与経路及び反復投与のみが一定した用法・用量であると判断した (Cancer Treat. Reo 69: 115-117, 1985、J Clin Oncol 7: 126-131, 1989、J Clin Oncol 8: 170-178, 1990、Ann Oncol 9: 871-876, 1998)。機構は、本薬単独投与においては、「1 日 1.5

～3 g/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」方法とは異なる投与スケジュールでの、本薬の単独投与が可能となるように、用法・用量の記載を変更するよう、申請者に求めた。また、単独投与については、1コース投与量が10g/m²以下の場合も含めて、現在提出されている公表文献が参照できるように、添付文書上に情報提供するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

「抗がん剤報告書：イホスファミド(骨・軟部腫瘍)」、公表論文等からは、悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤の単独投与時の1日投与量及び投与期間を設定することが困難であったことから、用法・用量を以下のとおり変更する。また、本剤を単独投与した際の投与方法に関する情報提供を行うため、用法・用量に関連する使用上の注意の項には単独投与の公表論文を参照する旨を記載し、これに合わせて添付文書には該当する6文献を追記する(機構注：上述の文献6報を、添付文書の「主要文献及び文献請求先」に記載)。なお、平成16年11月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会では塩酸ドキソルピシンとの併用における本薬の用法・用量について了承されているが、単独投与の用法・用量の記載内容に合わせて、塩酸ドキソルピシンとの併用に関する部分についても記載整備を行った。

(変更後)

3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与の場合

(1) 塩酸ドキソルピシンとの併用において、成人には、通常1コースは、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。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。

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。

なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

(2) 本剤の単独投与において、成人には、1コースは、イホスファミドとして総投与量14g/m²までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤単独投与での用法・用量については、文献を参照すること。

機構は、回答を了承した。

また、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、機構はこれを了承した。

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

平成16年11月17日付け本申請品目にかかる審査報告及び、以上のような審査保留とした部分

の検討結果から、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、また本療法について十分な知識・経験を有する医師がこれを遵守し、緊急時に十分な処置の可能な医療機関で本療法が実施されるのであれば、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、再審査期間については、審査保留とした部分の検討を加えて判断した場合も、平成16年11月17日付け当該品目にかかる審査報告書の判断と同様、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・軟部腫瘍

[用法・用量] (今回下線部追加)

3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与の場合

(1) 塩酸ドキソルビシンとの併用において、成人には、通常1コースは、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。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。
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。

なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

(2) 本剤の単独投与において、成人には、1コースは、イホスファミドとして総投与量14g/m²までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。

[警 告]

2. 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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤単独投与での用法・用量については、文献を参照すること。