

審査報告書

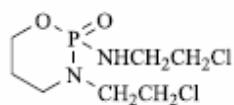
平成16年11月16日

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] 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]

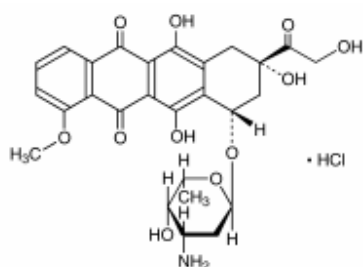


分子式：C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P

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] アドリアシン注
 [一 般 名] 塩酸ドキソルビシン
 [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ビシン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]

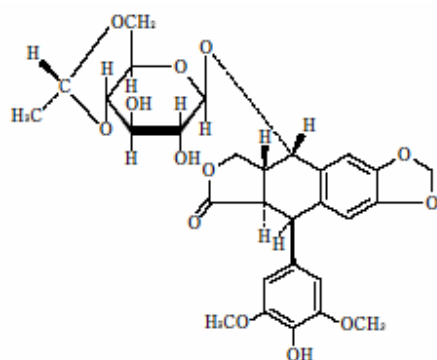


分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁・HCl

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- α -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] ベプシド注¹⁾、ラステット注²⁾
 [一 般 名] エトボシド
 [申 請 者] ブリストル製薬有限公司¹⁾、日本化薬株式会社²⁾
 [申請年月日] 平成16年8月31日¹⁾²⁾
 [剤型・含量] 注射剤・1バイアル中エトボシド100mg
 [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：C₂₉H₃₂O₁₃

分子量：588.56

化学名：(-)-(5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9-[(4,6-*O*-(1*R*)-エチリデン-β-D-グルコピラノシル)オキシ]-5,8,8*a*,9-テトラヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)フロ
 [3',4':6,7]ナフト[2,3-*d*]-1,3-ジオキソール-6(5*aH*)-オン

[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（小児）」、「抗がん剤報告書：塩酸ドキソルビシン（小児）」及び「抗がん剤報告書：エトポシド（小児）」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16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

[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] 協和醗酵工業株式会社
[申請年月日] 平成16年9月22日

[販 売 名] ベプシド注¹⁾、ラステット注²⁾
[一 般 名] エトポシド
[申 請 者] ブリストル製薬有限会社¹⁾、日本化薬株式会社²⁾
[申請年月日] 平成16年8月31日^{1) 2)}

[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（小児）」、「抗がん剤報告書：塩酸ドキソルビシン（小児）」及び「抗がん剤報告書：エトポシド（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：イホスファミド（骨・軟部腫瘍）」
- 「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（骨・軟部腫瘍）」
- 「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] 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

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)

[用法・用量] (今回下線部追加)

4.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)に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

(1)他の抗癌剤との併用において、通常、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、併用薬、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1コース10 g/m²以下、全治療コース80 g/m²以下とする。

[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

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)

[用法・用量] (今回下線部追加)

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)に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

9)他の抗癌剤との併用において、標準的な塩酸ドキソルビシンの投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1)1日20～40mg(力価)/m²(体表面積)を24時間持続点滴

1コース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する。1日投与量は最大40mg(力価)/m²(体表面積)とする。

(2)1日1回20～40mg(力価)/m²(体表面積)を静注または点滴静注

1コース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。1日投与量は最大40mg(力価)/m²(体表面積)とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。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。

[販 売 名] ペプシド注、ラステット注

[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

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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)

[用法・用量] (今回下線部追加)

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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

3. 他の抗癌剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量100～150 mg/m² (体表面積)を3～5日間連続点滴静注し、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、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗癌剤により適宜減ずる。

[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16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

[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ビシン10mg（力価）

[販 売 名] ベプシド注¹⁾、ラステット注²⁾
[一 般 名] エトポシド
[申 請 者] ブリストル製薬有限会社¹⁾、日本化薬株式会社²⁾
[申請年月日] 平成16年8月31日^{1) 2)}
[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中エトポシド100mg

[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] 注射用イホマイド1g

[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。）

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、卵巢腫瘍、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を報告する。）

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. 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。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] 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、塩酸ドキソルビンとして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、塩酸ドキソルビンとして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、塩酸ドキソルビンとして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ビンとして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ビンの投与量及び投与方法は、1日量、塩酸ドキソルビンとして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、塩酸ドキソルビンとして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、塩酸ドキソルビンとして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、塩酸ドキソルビンとして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、塩酸ドキソルビンとして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、塩酸ドキソルビンとして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。

（塩酸ドキソルビ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、塩酸ドキソルビン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、塩酸ドキソルビ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、塩酸ドキソルビン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、塩酸ドキソルビンの総投与量は500mg（力価）/m²以下とする。

[販 売 名] ペプシド注、ラストット注

[申請時の効能・効果]（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。）

1. 肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患

2. 胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

3. 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）

[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。）

1. エトポシドとして、1 日量 $60 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 5 日間連続点滴静注し、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. 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1 日量 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 5 日間連続点滴静注し、16 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

3. 小児悪性固形腫瘍に対しては、エトポシドとして、1 日量 $100 \sim 150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 2～5 日間連続点滴静注し、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、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗癌剤により適宜増減する。

[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（小児）」、「抗がん剤報告書：塩酸ドキソルビン（小児）」及び「抗がん剤報告書：エトポシド（小児）」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、塩酸ドキソルビン、エトポシド、イホスファミドは、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、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に関する効能・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、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：エトポシド（小児）」、「抗がん剤報告書：塩酸ドキソルビン（小児）」、「抗がん剤報告書：イホスファミド（小児）」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」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、塩酸ドキソルビン、エトポシド、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であると判断された。

同年6月30日及び10月4日に塩酸ドキソルビン製剤の申請者である協和醗酵工業株式会社、エトポシド製剤の申請者である日本化薬株式会社及びブリストル製薬有限会社、イホスファミド製剤及びメスナ製剤の申請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ン製剤、エトポシド製剤及びイホスファミド製剤の小児悪性固形腫瘍に対する効能と、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、協和醗酵工業株式会社、日本化薬株式会社、プリストル製薬有限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「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）を中心に審査を実施し、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である「抗がん剤報告書：イホスファミド（小児）」、「抗がん剤報告書：塩酸ドキソルビン（小児）」及び「抗がん剤報告書：エトポシド（小児）」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塩酸ドキソルビン、エトポシド、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。

	塩酸ドキソルビン	エトポシド	イホスファミド
ユーイング肉腫ファミリー腫瘍			
無作為化比較試験等の公表論文	3 報	11 報	9 報
教科書	2 種類	1 種類	2 種類
総説等	1 報	1 報	1 報
学会等の診療ガイドライン	1 種類	1 種類	1 種類
横紋筋肉腫			
無作為化比較試験等の公表論文	5 報	4 報	7 報
教科書	2 種類	1 種類	2 種類
総説等	2 報	2 報	2 報
学会等の診療ガイドライン	1 種類	1 種類	2 種類
神経芽腫			
無作為化比較試験等の公表論文	4 報	11 報	5 報
教科書	2 種類	1 種類	1 種類

総説等	1 報	1 報	1 報
学会等の診療ガイドライン	1 種類	1 種類	2 種類
網膜芽腫			
無作為化比較試験等の公表論文	4 報	11 報	4 報
教科書	2 種類	1 種類	1 種類
総説等	1 報	2 報	1 報
学会等の診療ガイドライン	1 種類	1 種類	1 種類
肝芽腫			
無作為化比較試験等の公表論文	2 報	2 報	6 報
教科書	2 種類	1 種類	1 種類
総説等	1 報	1 報	1 報
学会等の診療ガイドライン	1 種類	1 種類	1 種類
腎芽腫			
無作為化比較試験等の公表論文	6 報	3 報	8 報
教科書	2 種類	1 種類	1 種類
総説等	1 報	0 報	2 報
学会等の診療ガイドライン	1 種類	1 種類	1 種類

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 12 報、ガイドライン 1 種類が示された。

小児悪性固形腫瘍に対する塩酸ドキソルビン、エトポシド、イホスファミドの臨床的な位置付けとしては、塩酸ドキソルビンは「ほとんど全ての小児悪性固形腫瘍に対する第一選択の併用療法に含まれる（検討会報告書 p.13）」、エトポシドは、「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（検討会報告書 p.10）」、イホスファミドは「ほとんど全ての小児悪性固形腫瘍に対する第一選択の併用療法に含まれる（検討会報告書 p.15）」、メスナは、「メスナが本剤（機構注：本剤はイホスファミドである。）投与に起因する出血性膀胱炎の特異的予防薬である（検討会報告書 p.21）」と記載している。

国内における小児悪性固形腫瘍に対する塩酸ドキソルビン、エトポシド、イホスファミド、メスナの使用状況について、公表されているものは、多施設のデータを集めた観察研究、1 施設の治療成績、症例報告のみである。国内での報告はいずれも海外文献で示されている用法・用量を外挿しており、海外で報告されている成績と同等な有効性を示し、かつ、安全性においても、毒性の強度、プロファイル共に大きな相違はないとしている。

安全性評価に関しては以下のとおりであった。

塩酸ドキソルビンについては、塩酸ドキソルビンを併用療法で用いた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している。塩酸ドキソルビンの心毒性については、1 患者に対する総投与量を最大 500mg/m² に制限することで、ある程度回避しうるものと期待できるが、若年患者においては、より高頻度に出現するという報告があり、特に乳児患者においては総投与量をさらに減じることを考慮すべきであるとしている。また、胸部や腹部に放射線治療を受

けた患者も心毒性のリスクが高まるため、同様の考慮が必要としている（検討会報告書p.15）。用法・用量では、現状では認められていない24時間の持続点滴静注を導入する必要があるが、これは同用量であれば、現状の静注及び短時間の点滴静注よりも心毒性の発生率を低く抑えることが出来ると考えられるため、科学的に妥当な用法の追加であるとしている（検討会報告書p.16）。

エトポシドについては、「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（検討会報告書p.14）」としている。また、エトポシドを含む治療に関しては、肝中心静脈閉塞症の合併の可能性がある、特に腹部放射線照射が肝中心静脈閉塞症発症の危険因子であること、並びに重大な晩期障害として既知ではある二次発癌（特に二次性白血病と骨髄異形成症候群）への注意喚起が必要であるとしている（検討会報告書p.14）。

イホスファミドについては、その副作用として出血性膀胱炎、尿細管アシドーシス、ファンコニー症候群、脳神経症状等の報告があるとされている。今回設定したイホスファミドの用法・用量は欧米及び国内で用いられている投与量であり、特に既知の副作用に比較して重症又は高頻度の副作用が発現するとは考えられないとしている（検討会報告書 p.21）。しかし、イホスファミドの総投与量が 80g/m^2 を超える例、シスプラチンの投与既往例、腎機能低下例や片腎例、3歳以下の乳幼児への投与は、尿細管アシドーシス、ファンコニー症候群が発症しやすくなるためクレアチンクリアランスなどに注意しながら投与すること、並びに腎毒性のあるシスプラチンやカルボプラチンとの併用時には特に腎障害に注意する必要があるとしている。また、イホスファミドを含む治療に関しては、肝中心静脈閉塞症の合併の可能性がある、特に腹部放射線照射が肝中心静脈閉塞症発症の危険因子であることから、注意喚起が必要であるとしている。

さらに、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、メスナの投与量を、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（検討会報告書 p.21）。

（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 号及び平成 16 年 10 月 4 日）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必要な措置について検討した。

1) 医薬品第二部会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、塩酸ドキソルビン、イホスファミド、エトポシド、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、より重度な有害事象の出現する可能性があること、塩酸ドキソルビンによる心毒性の発現、エトポシドまたはイホスファミドを含む治療による肝中心静脈閉塞症（VOD）の発現（特に腹部放射線照射を施行した例）、イホスファミドによるファンコニー症候群などの腎障害の発現、エトポシドによる二次性白血病をはじめとする悪性腫瘍の発現に注意する必要があると考えられる。

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。

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した。

警告欄の記載について

小児悪性固形腫瘍に対する抗がん剤併用療法は、小児に対する癌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ついてのみ使用されるべきであると検討会報告書内に記載がされており、機構は、塩酸ドキソルビン、エトポシド、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、本薬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。本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児の癌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。」の内容を記載することを求め、各申請者により塩酸ドキソルビン、エトポシド、イホスファミドの添付文書の警告欄に追加記載された。

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。」と記載すると回答した。

機構は、イホスファミド又はシクロホスファミドを用いる際には必ずメスナ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、注意喚起が成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、塩酸ドキソルビンにおいては「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、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎

芽腫など)」、エトボシドにおいては、「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、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍など)」、イホスファミドにおいては、「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、網膜芽腫など)」と記載されており、既承認の効能・効果と、今般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示した。また、機構はウィルムス腫瘍と腎芽腫は同一の疾患であること、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、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍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、申請者に指示を行った。

申請者は塩酸ドキソルビシンにおいては「以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法 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、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)」、エトボシドにおいては、「以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法 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、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)」、イホスファミドにおいては、「以下の癌腫に対する他の抗癌剤との併用療法 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、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)」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癌剤併用療法に対する用法・用量である旨を明記するように指示した。また、塩酸ドキソルビシンについては、検討会報告書の記載では、持続静注の場合と、点滴静注の場合のそれぞれにおいて、1 コースあたりの最大投与量、1 日あたりの最大投与量、休薬期間が規定されており、更に、持続静注の場合には投与時間が規定されているため、これらの情報が明確になるような記載をするように指示した。また、エトボシドについては報告書中に「適宜増減」と記載されているが、報告書中に増量を積極的に推奨する根拠が認められないことから、「適宜減量」に変更するよう申請者に指示した。

申請者は、塩酸ドキソルビシンの用法・用量は「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、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)に対する他の抗癌剤との併用療法の場合」として、「他の抗癌剤との併用において、標準的な塩酸ドキソルビシンの投与量及び投与方法は、下記のとおりとする。

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)に対する他の抗癌剤との併用療法の場合 9) 他の抗癌剤との併用において、標準的な塩酸ドキソルビシンの投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。(1) 1 日 20～40mg(力価)/m²(体表面積)を 24 時間持続点滴 1 コース 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する。1 日投与量は最大 40mg(力価)/m²(体表面積)とする。(2) 1 日 1 回 20～40mg(力価)/m²(体表面積)を静注または点滴静注 1 コース 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。1 日投与量は最大 40mg(力価)/m²(体表面積)とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希

釈する。なお年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。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。

エトポシドの用法・用量は、「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、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗癌剤との併用療法の場合」として「3. 他の抗癌剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量 $100 \sim 150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を3～5日間連続点滴静注し、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、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗癌剤により適宜減ずる。」と記載すると回答した。

一方、用法・用量について、「検討会報告書」の表記は、「エトポシドとして、1日量 100 から $150\text{mg}/\text{m}^2$ （3歳以下では $5\text{mg}/\text{kg}$ 、体重 10kg 未満では $3.3\text{mg}/\text{kg}$ ）を3ないし5日間点滴静注し3週間休薬する。なお、投与量および投与日数は、疾患や症状および併用する抗癌性腫瘍剤の投与量などに応じて適宜増減する。」と記載されている。「（3歳以下では $5\text{mg}/\text{kg}$ 、体重 10kg 未満では $3.3\text{mg}/\text{kg}$ ）」の記載については、申請者は、年齢と体重と基準が二種類あり同時に適合する場合もあり得ること、単位がそれぞれ違うこと（ mg/kg と mg/m^2 ）、別のプロトコルによりそれぞれ規定したものであり併記することに無理があること、設定根拠が明確でなく、プロトコル数も少ないことから、添付文書の「使用上の注意」のその他の注意の項に、「小児悪性固形腫瘍において、網膜芽腫に対し3歳以下の低出生体重児、新生児、乳児、幼児にはエトポシドとして1日量を $5\text{mg}/\text{kg}$ 、肝芽腫に対し体重 10kg 未満の小児等にはエトポシドとして1日量を $3.3\text{mg}/\text{kg}$ とした報告がある。」として記載場所及び表現を変更したと、回答した。

機構は回答を了承した。

イホスファミドの用法・用量は「小児悪性固形腫瘍（神経芽腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、肝芽腫、腎芽腫、網膜芽腫など）に対する他の抗癌剤との併用療法」として「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）に対する他の抗癌剤との併用療法の場合（1）他の抗癌剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日 $1.5 \sim 3\text{g}/\text{m}^2$ （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。なお、年齢、併用薬、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1コース $10\text{g}/\text{m}^2$ 以下、全治療コース $80\text{g}/\text{m}^2$ 以下とする。」と記載すると回答した。

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。」と記載されているが、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、申請者より提示された変更・追記案について了承した。

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、塩酸ドキソルビン、エトポシド、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。

塩酸ドキソルビンの申請者は、以下のように回答した。

米国の添付文書（2002 年 12 月）の安全性に関する記載に関して、本邦の添付文書の「警告」に該当する「WARNINGS」において、「小児患者の場合、遅延性心毒性が生じるリスクが高い。」また、「WARNINGS」本文において、「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現れる恐れがある。」「特に、小児患者では成長に伴い、ドキソルビンによる心筋症が心筋の発育を妨げ、それが早期成人期にうつ血性心不全を発症する可能性につながるという、遅延性心毒性のリスクが上昇する。」「小児の場合、本剤の投与により遅延性心毒性が現れるリスクが高いため、遅延性心毒性について、定期的にモニターする追跡心機能評価を行うことが望ましい」と記載されているため、小児へ投与された場合、遅延性の心毒性に対する注意喚起がより重要であると考え、上記のように、本邦の添付文書においても、「使用上の注意」の小児への投与の項に、「小児では、本剤投与後に遅延性心毒性の発現リスクが高いとの報告があるため、治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。」と記載する。

また、塩酸ドキソルビンの米国添付文書の「WARNINGS」本文において、「小児患者の場合、本剤とアクチノマイシン-D の併用療法を受けると、急性放射線照射リコール性肺炎が、局所放射線療法後、さまざまな時点で認められた」と記載されているが、1983 年～2004 年 10 月末までの MEDLINE による検索の結果、該当する報告は認められなかったことより、本剤とアクチノマイシン D との併用で急性放射線照射リコール性肺炎がおこる可能性がある旨を記載する根拠にならないと考える。

また、塩酸ドキソルビンの米国添付文書の「PRECAUTIONS」において、「本剤またはその他のトポイソメラーゼ 阻害剤による治療を受ける小児では急性骨髄性白血病及び他の悪性腫瘍を生じるリスクが高い。本剤の投与に伴い、どの程度リスクが上昇するかは正確な分析は行われていない。」と記載されているが、CCDS、PDR に二次性白血病、骨髄異型性症候群以外の記載はなく、また、国内での本剤による二次性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）以外の悪性腫瘍発生の根拠となる報告がないため記載内容の変更は行わない。

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などから、記載内容を全て同等に扱うことはできないこと、並びに、急性放射線照射リコール性肺炎や、二次発癌の問題は抗癌剤に一般的に知られている副作用であるが、米国での記載の明確な根拠が不明な点もあり、小児の悪性固形腫瘍に対する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のであれば、新たな安全性上の問題として注意喚起するには至らないと考えられることから、この回答を了承した。

エトポシドについては以下のように回答がされた。

米国添付文書との比較では、米国においては、小児悪性固形腫瘍の適応症について承認されていないが、米国で販売されている VePesid（注射・カプセル）の添付文書（1998 年 9 月改訂）と安全性に関わる内容全般について、本申請での添付文書案と比較したところ、国内添付文書に記載のない副作用として、無力症、視神経炎、肺線維症、痙攣、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症、放射線照射リコール皮膚炎、代謝性アシドーシスが記載されていた。

機構は、上記の副作用が米国添付文書等に記載された経緯及び国内におけるこれらの副作用の報告例数を照会した。

申請者は、以下のように回答した。

無力症、視神経炎、肺線維症、痙攣、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症については、PSUR において報告（1998 年 2 月 24 日）され、1998 年 3 月 10 日付けで企業中核データシート（当時 Corporate Product Labeling Profile: CPLP と呼称）の改訂が実施された。代謝性アシドーシスは、文献（J Clin Oncol 1: 701-705, 1983）に基づき 1991 年 12 月 3 日付けで CPLP の改訂が行われた。放射線照射リコール皮膚炎についての記載の経緯は確認できなかったが、1989 年 3 月以前から CPLP に記載されていることが判明している。

これらの副作用の国内での報告例に関しては、安全性定期報告によると、2004 年 2 月 16 日までに肺線維症 5 例、痙攣 7 例、Stevens-Johnson 症候群 1 例であった。

機構は、上記の国内での副作用報告例（計 13 例）に関して今回の申請効能である「小児悪性固形腫瘍」の観点で報告内容を確認した。副作用報告内容からは、脳腫瘍とされる 10 歳代の痙攣を起こした 1 例以外には、本申請効能にかかる副作用報告は認められなかった。当該脳腫瘍患者の報告については、担当医の判断は、本症例の痙攣に関してはエトポシドの関与は低いとしていること、1 例のみであることから、国内外の添付文書と差異のあった副作用については、今回の申請で新たに注意喚起をする必要はないと考えた。当該副作用の発生については今後の市販後の副作用等安全性報告に注目するよう申請者へ指示した。

また、申請者は前記以外の米国添付文書との違いについて以下のように回答した。

米国添付文書の警告の項に「推奨濃度より高濃度で静注投与された小児で、アナフィラキシー様反応の発現率が高いと報告されている」旨の記載があるが、本申請効能での添付文書では、「4. 副作用（2）重大な副作用」の項に 2）ショック（0.2%）、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と、ショック、アナフィラキシー様症状の記載があることで、新たな対応は不要と考える。また、米国添付文書の小児への投与の項に、本剤はポリソルベート 80 を含有し、ポリソルベートを含有するビタミン E 製剤を投与された未熟児に致命的な副作用が報告されているとの記載がある。本邦で市販されているポリソルベート 80 を含有する注射剤の添付文書には、ポリソルベート 80 の毒性について具体的な知見がなく、また、本申請効能の添付文書において、組成の項に添加物としてポリソルベート 80 を含有する記載があり、使用上の注意として、「癌化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、副作用の発現に注意して慎重に投与する」との記載があることから、現時点では、本件について新たに対応する必要はないと考える。したがって、米国添付文書に対し本申請効能での添付文書は、安全性に係る内容に差異はないと考える。

ドイツにおいても米国と同様、小児悪性固形腫瘍の適応症について承認されていないが、急性骨髄性白血病で小児の適応をもつことから、ドイツの VEPESID J 100mg の SmPC（2000 年 8 月）と、本申請効能での添付文書案の記載内容を比較したところ、「8.警告」の項に VEPESID J 100 mg の添加物に係る以下の記載があった。

- ・ VEPESID J 100 mg は 30vol% のアルコール（エタノール）を含有する。用量に関する指示に厳格に従えば、体表面積 1.6m² の患者は 1 回当たり最高 2.9g のアルコールを投与されるこ

とになる（注射用バイアル約 2.4 本に相当）

- ・ベンジルアルコールを含有するため、VEPESID J 100mg は、新生児（特に早産の徴候が認められる場合）には投与してはいけない。

ペプシド注（100mg/5mL）は、既承認申請書の成分及び分量欄において無水エタノールを適量配合する旨記載しており、成人、小児用量でペプシド注を投与した場合の無水エタノール量を以下に示す。

エトポシドにおける無水エタノールの 1 日量

	エトポシド投与量	無水エタノールの 1 日量 (1 vial 中に約 1.5mL 含有)
成人 (体表面積 1.6 m ² として)	100mg/m ² (1.6 バイアル)	1.5mL/vial × 1.6vial = 2.4mL 2.4mL × 0.797g/mL(比重) = 1.9g
小児 (体重 30kg 身長 135cm 体表面積 1.0 m ² として)	100 ~ 150mg/m ² (1 ~ 1.5 バイアル)	1.5mL/vial × 1.5 vial = 2.25mL 2.25mL × 0.797g/mL(比重) = 1.8g
3 歳以下 (体重 15kg として)	5mg/kg (0.75 バイアル)	1.5mL × 0.75 = 1.1mL 1.1mL × 0.797g/mL(比重) = 0.9g
体重 10kg 未満	3.3mg/kg (0.33 バイアル)	1.5mL × 0.33 = 0.5mL 0.5mL × 0.797g/mL(比重) = 0.4g

無水エタノールに関して、他剤の事例として、タキソール注の添付文書にアルコールに過敏な患者に対して慎重に投与する旨の記載（タキソール注の場合、無水エタノールの 1 日量は約 26mL）があるものの、無水エタノールを含有する他の注射剤には具体的な記載の事例がなく、本剤中に含まれる無水エタノールの 1 日投与量は、0.5 ~ 2.4mL であることから、既に組成の項に添加物として無水エタノールを含有する旨の記載をしており、本件に関し、新たな対応は不要と考える。また、無水エタノールを適量配合するラステット注についても、新たな対応は不要と考える。

ベンジルアルコールについては、ベンジルアルコールによると疑われる未熟児の中毒症例が報告されており（Lancet 1(8283): 1250, 1982）未熟児への投与は慎重かつ十分な配慮をもって行う必要があると考え、「7. 小児等への投与」へ「低出生体重児、新生児への投与は十分に配慮し慎重に行うこと。〔外国において、ベンジルアルコールによる中毒症例が報告されている。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。〕」の記載を追記する。なお、添加物としてベンジルアルコールを含有するのはペプシド注のみであり、ラステット注は含有していないため、ラステット注については上記の記載は不要と考える。

機構は以上の回答を了承した。

イホスファミドについては以下のように回答がなされた。米国及びドイツの添付文書との比較において、若干の表現の違いはあるものの内容に差異は認められず、米国添付文書には国内添付文書の「重大な副作用」に記載のある抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）及び急

性肺炎の記載がない以外、安全性に関する差異は認められない。

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などから、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。

メスナに関し、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記載内容との差違について申請者に尋ね、異なる記載をする必要がある箇所について、その理由を尋ねた。

申請者は、米国における最新添付文書と申請効能での国内添付文書を比較した結果、「使用上の注意」に相当する記載についての表現に多少の違いはあるものの、内容に差は認められなかったこと、米国では、小児に対し内服薬の添加剤（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、注射剤ではベンジルアルコールを含まないので該当しないこと、ドイツの添付文書との差異も認められないと回答した。

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。

添付文書上で新たに注意喚起を行うべき内容について

機構は、塩酸ドキソルピシン、エトポシド、イホスファミドにおいて、「重要な基本的注意」の項に、骨髄抑制に対しては、G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮する旨を記載するように求めた。

塩酸ドキソルピシンの申請者は、重要な基本的注意 1) に、「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。」を追記すると回答した。エトポシドの申請者は、2. 重要な基本的注意 (1) 5) に、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。イホスファミドの申請者は、2. 重要な基本的注意 (1) に 2) 骨髄抑制 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、を追記すると回答した。機構はこれらの回答を了承した。

次に、機構は、塩酸ドキソルピシンに関して、「使用上の注意」の重要な基本的注意事項の項に、「心毒性は、若年患者においては成人より高頻度に出現する報告がある。特に乳児患者においては総投与量を更に減じることを考慮すること。」の旨、記載するように求めた。

塩酸ドキソルピシンの申請者は、以下のように回答した。検討会報告書の引用文献 2 報の内容を検討したところ、Cortes らの報告 (Cancer Chemother Rep 6: 215-225, 1975) においては、成人と小児の心毒性の発症頻度に差は認めないと考えられること、及び小児 150 例の年齢分布に関する記載がないこと、Pratt らの報告 (Cancer Treat Rep 62: 1381-1385, 1978) は、症例数の少ないレトロスペクティブな検討であること、及び報告された 25 例の年齢分布は 2 ~ 17 歳であり、国内で乳児とされる年齢 (生後 4 週以上 1 歳未満) に該当する症例がないことより、若年患者で高頻度に心毒性が出現する報告があるとする記載は根拠が乏しいと考えられ、また特に乳児患者においては総投与量をさらに減じることを考慮する旨を記載する根拠も示されていないと考えられる。しかし、本剤が小児に投与された場合、投与終了後の期間が長期になるほど遅延性の心毒性が発現する報告があり、遅延性の心毒性に対する注意喚起をより重要と考え、【使用上の注意】の小児への投与の項に、「小児では、本剤投与後に遅延性心毒性の発現リスクが高いとの報告があるため、治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。」と記載すると回答した。機構は、これを了承した。

加えて機構は、「胸部や腹部に放射線治療を受けた患者においてリスクが高いため、総投与量

を更に減じることを考慮する旨」を記載するよう求めた。

塩酸ドキソルピシンの申請者は、小児において放射線照射を受けた患者に対する本剤の具体的な投与限界量を明確に示す根拠となるデータ、報告がないため、総投与量を減じる旨は記載していないが、既に相互作用（併用注意）の項に記載している「投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射についての注意」に加えて、重要な基本的注意の 2）に「胸部あるいは腹部に放射線照射を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること。」を追記すると回答した。機構は、これを了承した。

エトポシドに関して、機構は「本剤を含む併用療法に関して、特に腹部照射照射を施行された症例では肝中心静脈閉塞症の合併がありえるので注意すること」の旨、記載するよう求めた。

エトポシドの申請者は、重要な基本的注意（7）として、「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。」と、添付文書に追記すると回答し、機構はこれを了承した。

イホスファミドに関して、使用上の注意の項で、「用法・用量に関連する使用上の注意」に「極度の肥満患者の場合は安全性に配慮して投与量の減量を考慮する」、「小児への投与の項」に「シスプラチンの投与既往例、腎機能低下例や片腎例、3 歳以下の乳幼児への投与については、尿細管性アシドーシス、ファンコニー症候群が発生するおそれがあるためクレアチンクリアランスに注意し投与する」、及び「副作用の項」に「本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が現れるおそれがあり、特に、腹部放射線照射を施行された症例では十分注意する」旨の記載をするよう求めた。

申請者は、「シスプラチンの投与既往例、腎機能低下例や片腎例」では成人においても尿細管性アシドーシス、ファンコニー症候群の発現に注意を要することから、これらの患者に対する注意喚起については「小児への投与」の項では記載せず、「重大な副作用」の「ファンコニー症候群、急性腎不全」の項に記載すること、「3 歳以下の乳幼児」に対する注意喚起については、「小児への投与」の項に記載する。さらに「重大な副作用」の「ファンコニー症候群、急性腎不全」の項で「併用薬又は前治療薬として白金製剤の投与を受けた患者」、「腎機能低下又は片腎の患者」、「小児」を追記し、注意喚起をはかる。腎機能検査値の確認については、現行添付文書「重要な基本的注意」に頻回の臨床検査（尿検査、腎機能検査）について注意があるものの、重ねて「重大な副作用」の「ファンコニー症候群、急性腎不全」の項に記載する。VOD については、本剤の関与を明確に示す症例や文献がないことから、副作用ではなく合併症と捉え、「重要な基本的注意」の項に、「本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、特に放射線照射を施行するときには、肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease: VOD）の発現に注意すること」と記載すること、尿細管性アシドーシスについては、本剤により近位尿細管の炭酸水素再吸収が阻害されることにより発現すると考えられ、ファンコニー症候群の一症状であることより、現行の「重大な副作用」の「ファンコニー症候群、急性腎不全」の記載で注意喚起が行われるものと考えたと回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

なお、エトポシドとイホスファミドにおいては、他の抗悪性腫瘍剤や放射線照射の併用により VOD 発症の報告が認められたが（Cancer 79: 2435-2439, 1997、Eur J Pediatr Surg 10:

300-303, 2000) 塩酸ドキソルビシンにおける VOD の発現に関する参考文献は示されていない。

4) その他の事項について

機構は、塩酸ドキソルビシン、エトポシド、イホスファミド、メスナの小児悪性固形腫瘍に対する承認状況（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、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。

外国での承認状況については、塩酸ドキソルビシンは、米国で「神経芽細胞腫」、「腎芽腫」、英国で「小児悪性腫瘍」、フランスで「小児の固形腫瘍」、ドイツで「腎芽腫」、「進行期神経芽腫」、「ユーイング肉腫」の効能・効果で承認されている。エトポシドは小児悪性固形腫瘍に関する承認はない。イホスファミドは小児適応を有しないものの、ドイツで「ユーイング肉腫」及び「軟部組織肉腫」において承認されている。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、小児悪性固形腫瘍に対し塩酸ドキソルビシン、エトポシド、イホスファミドを含む抗癌剤併用療法が検討された平成 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。同様に、イホスファミドとメスナの併用例においても該当する報告はなかったと回答した。

機構は、学会発表、文献等を調査し、小児悪性固形腫瘍に対する国内の適応外使用等で本薬を用いた報告（副作用等安全性の報告・情報を含む）、申請用量を投与した報告（副作用等安全性の報告・情報を含む）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よう求めた。

申請者は、塩酸ドキソルビシン、エトポシド、イホスファミドにおいて、症例報告や多施設の臨床成績を集約してまとめた報告、多施設共同研究による比較試験等、我が国における使用の状況を示す論文発表、学会発表がなされており、申請用量を投与した報告も含まれていると回答した。メスナについては、神経芽腫、横紋筋肉腫以外の癌腫については国内で文献報告はないが、仮に使用されていても文献中にメスナの使用に関して明記されていない場合があると考えられ、医療現場においては、イホスファミド投与時にはメスナが併用されているものと推測されたと回答した。

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。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] 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

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)

[用法・用量] (今回下線部追加)

4. 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)に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

(1) 他の抗癌剤との併用において、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。なお、年齢、併用薬、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1コース10g/m²以下、全治療コース80g/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。

3. 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は、小児の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。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (今回下線部追加)

1. 本剤の投与時には十分な尿量を確保し、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のために下記の処置を行うこと。

(2) 小児の場合

本剤投与時には、1日2000～3000mL/m²(体表面積)の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。また、上記4)に準じ尿のアルカリ化を図り、利尿剤を投与すること。

3. 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。

[重要な基本的注意] (今回下線部追加)

(1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので以下の点に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

2) 骨髄抑制

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。

（４）本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、特に放射線照射を施行するときには、肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）の発現に注意すること。

（５）小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。〔「7. 小児等への投与」の項参照〕

[小児等への投与]（今回下線部追加）

小児では高用量投与や累積投与量が高くなった場合、ファンコニー症候群等の腎障害があらわれることがある。3歳以下の乳幼児では特に注意すること。

[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

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)

[用法・用量] (今回下線部追加)

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)に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

9) 他の抗癌剤との併用において、標準的な塩酸ドキソルビシンの投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日20～40mg(力価)/m²(体表面積)を24時間持続点滴

1コース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する。1日投与量は最大40mg(力価)/m²(体表面積)とする。

(2) 1日1回20～40mg(力価)/m²(体表面積)を静注または点滴静注

1コース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。1日投与量は最大40mg(力価)/m²(体表面積)とする。投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。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。

[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。
2) 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児の癌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] (今回下線部追加)

1) 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、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。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、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。

2) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が500mg/m²を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。また、胸部あるいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること。

3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがあるので注意すること。

[小児等への投与] (今回下線部追加)

小児では、本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告があるため、治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。

なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。 [「警告」、「重要な基本的注意」の項5) 6) 参照]

[販 売 名] ベプシド注、ラステット注

[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

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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)

[用法・用量] (今回下線部追加)

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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)に対する他の抗癌剤との併用療法の場合

3. 他の抗癌剤との併用において、エトボシドの投与量及び投与方法は、1日量100～150mg/m²(体表面積)を3～5日間連続点滴静注し、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、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗癌剤により適宜減ずる。

[警 告] (今回下線部追加)

(1) 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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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。

(2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対する抗癌剤併用療法は、小児の癌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。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (今回下線部追加)

(3) 小児悪性固形腫瘍に対し、他の抗癌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こと。

[重要な基本的注意] (今回下線部追加)

(1) 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。

5) 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。

[小児等への投与] (今回下線部追加)

(2) 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、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)に対する他の抗癌剤との併用療法においては、骨髄抑制の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

((3) はベプシド注のみ)

(3) 低出生体重児、新生児への投与は十分に配慮し慎重に行うこと。〔外国において、ベ

ンジルアルコールによる中毒症例が報告されている。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。]

[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)

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。

[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。