

審査報告書

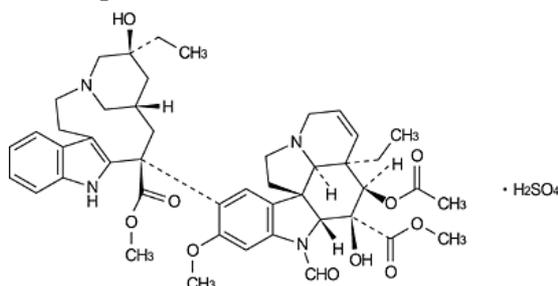
平成17年1月11日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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] オンコピン注射用1mg
[一般名] 硫酸ビンクリスチン
[申請者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 平成16年9月29日
[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中硫酸ビンクリスチン1mg
[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]



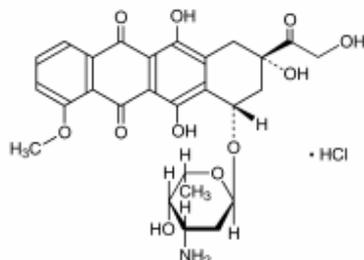
分子式：C₄₆H₅₆N₄O₁₀·H₂SO₄

分子量：923.04

化学名：メチル(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-アセトキシ-3a-エチル-9-[(5*S*,7*S*,9*S*)-5-エチル-5-ヒドロキシ-9-メトキシカルボニル-1,4,5,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,7-メタノ-3-アザシクロウンデシノ[5,4-*b*]インドール-9-イル]-6-ホルミル-5-ヒドロキシ-8-メトキシ-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-オクタヒドロ-1*H*-インドリジノ[8,1-*cd*]カルバゾール-5-カルボン酸 一硫酸塩

- [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]

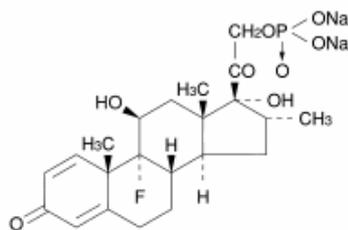


分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁ · HCl

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-メトキシナフタセン-6,11-ジオン 一塩酸塩

- [販 売 名] デカドロン注射液¹⁾、オルガドロン注射液²⁾、デキサート注射液³⁾
[一 般 名] リン酸デキサメタゾンナトリウム
[申 請 者] 萬有製薬株式会社¹⁾、日本オルガノン株式会社²⁾、富士製薬工業株式会社³⁾
[申請年月日] 平成16年10月4日¹⁾、平成16年10月6日³⁾、平成16年10月12日²⁾
[剤型・含量] 注射剤・1アンプル又は1管中リン酸デキサメタゾン2mg、4mg、1バイアル中リン酸デキサメタゾン8mg¹⁾、³⁾
注射剤・1管中リン酸デキサメタゾン2.5mg、5mg、1バイアル中リン酸デキサメタゾン25mg²⁾
[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：C₂₂H₂₈FN₂O₈P

分子量：516.41

化学名：16α-メチル-9α-フルオロプレドニゾン 21-リン酸二ナトリウム塩

[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10月4日付薬食審査発第1004011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」に基づく審査。
平成16年10月4日付薬食審査発第1004008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：ビンクリスチン、ドキソルビシン及びデキサメタゾン（骨髄腫VAD療法）」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1月11日作成

[販売名] オンコピン注射用1mg
[一般名] 硫酸ビクリスチン
[申請者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 平成16年9月29日

[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

[販売名] デカドロン注射液¹⁾、オルガドロン注射液²⁾、デキサート注射液³⁾
[一般名] リン酸デキサメタゾンナトリウム
[申請者] 萬有製薬株式会社¹⁾、日本オルガノン株式会社²⁾、富士製薬工業株式会社³⁾
[申請年月日] 平成16年10月4日¹⁾、平成16年10月6日³⁾、平成16年10月12日²⁾

審査結果

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の「抗がん剤報告書：ビクリスチン、ドキソルピシン及びデキサメタゾン（骨髄腫VAD療法）」に関する事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構は骨髄腫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、同時に以下の抗がん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。

塩酸ドキソルピシン

- 「抗がん剤報告書：ドキソルピシン（乳癌AC療法）」
- 「抗がん剤報告書：シスプラチン及びドキソルピシン（子宮体癌AP療法）」
- 「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：ドキソルピシン（骨・軟部腫瘍）」
- 「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性骨腫瘍）」

硫酸ビクリスチン

- 「抗がん剤報告書：硫酸ビクリスチン（脳腫瘍）」

[販 売 名] オンコピン注射用1mg

[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
多発性骨髄腫

[用法・用量] (今回追加部分)

2. 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
塩酸ドキソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、標準的な硫酸
ピンクリスチンの投与量及び投与方法は、1日量0.4mgを24時間持続静脈注射する。これ
を4日間連続で行い、その後17~24日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

[販 売 名] アドリアシン注

[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
多発性骨髄腫

[用法・用量] (今回追加部分)

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

10) 硫酸ピンクリスチン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、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9mg(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、必要に応じて輸液
に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3~4週毎繰り
返す方法を1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。

[販 売 名] デカドロン注射液¹⁾、オルガドロン注射液²⁾、デキサート注射液³⁾

[効能・効果] (今回追加部分)

(点滴静脈内注射)

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
多発性骨髄腫

[用法・用量] (今回追加部分)

(点滴静脈内注射)

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

硫酸ピンクリスチン、塩酸ドキソルピシンとの併用において、リン酸デキサメタゾンの投
与量及び投与方法は、通常1日量リン酸デキサメタゾンを40mgとし、21日から28日を1ク
ールとして、第1日目から第4日目、第9日目から第12日目、第17日目から第20日目に、投
与する。

なお、投与量および投与日数は、年齢、患者の状態により適宜減ずる。

審査報告

平成17年1月11日

1. 品目の概要

[販売名] オンコピン注射用1mg
[一般名] 硫酸ピンクリスチン
[申請者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 平成16年9月29日
[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中硫酸ピンクリスチン1mg

[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] デカドロン注射液¹⁾、オルガドロン注射液²⁾、デキサート注射液³⁾
[一般名] リン酸デキサメタゾンナトリウム
[申請者] 萬有製薬株式会社¹⁾、日本オルガノン株式会社²⁾、富士製薬工業株式会社³⁾
[申請年月日] 平成16年10月4日¹⁾、平成16年10月6日³⁾、平成16年10月12日²⁾
[剤型・含量] 注射剤・1アンプル又は1管中リン酸デキサメタゾン2mg、4mg、1バイアル中リン酸デキサメタゾン8mg¹⁾、³⁾
注射剤・1アンプル又は1管中リン酸デキサメタゾン2.5mg、5mg、1バイアル中リン酸デキサメタゾン25mg²⁾

[販売名] オンコピン注射用1mg

[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。）

1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）
2. 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）
3. 小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）
4. 骨髄腫
5. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫

[申請時の用法・用量]（一重下線部今回追加・変更部分。本報告書においては二重下線部に係る審査について報告する。）

1. 通常、硫酸ピンクリスチンとして小児0.05～0.1mg/kg、成人0.02～0.05mg/kgを週1回静脈注射する。
ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。
2. 骨髄腫に対しては、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、硫酸ピンクリスチンとして1日量0.4mgを4日間連続点滴静注し、17～24日間休薬する。これを1クー

ルとし、投与を繰り返す。

3. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対しては、標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、硫酸ピンクリスチンとして1.4mg/m² (体表面積) を3週に1回静脈注射する。

ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

[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

尿路上皮癌

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。

[販 売 名] デカドロン注射液、デキサート注射液

[申請時の効能・効果] (一重下線部今回追加)

(点滴静脈内注射)

骨髄腫

[申請時の用法・用量] (一重下線部今回追加)

(点滴静脈内注射)

リン酸デキサメタゾンとして、通常成人1回2～10mgを1日1～2回点滴静脈内注射する。

抗がん剤併用療法：1日40mg4日間連日投与のコースを、適切な休止期間において、必要に応じ反復する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[販 売 名] オルガドロン注射液

[申請時の効能・効果] (一重下線部今回追加)

(点滴静脈内注射)

骨髄腫

[申請時の用法・用量] (一重下線部今回追加)

(点滴静脈内注射)

リン酸デキサメタゾンとして、通常成人1回2～10mgを1日1～2回点滴静脈内注射する。

抗がん剤併用療法：1日40mg4日間連日投与のコースを、適当な投与間隔において、必要に応じて反復する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[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10月4日付薬食審査発第1004011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」に基づく審査。

平成16年10月4日付薬食審査発第1004008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：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）」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月より厚生労働省に設置された「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、塩酸ドキソルピシン、硫酸ピンクリスチン、デキサメタゾンは、多発性骨髄腫に関する効能・効果、用法・用量が承認されていないものの、実地医療においては、これらの3剤を併用するVAD療法が、多発性骨髄腫に関する標準的な抗がん剤併用療法として使用されていると考えられること、多発性骨髄腫に対しVAD療法が有用であるとするエビデンスが存在すること、国外の診療ガイドライン等においても当該併用療法について記述されていることから、多発性骨髄腫に関する抗がん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、抗がん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：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）」のWG報告書案は平成16年7月23日開催の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8月27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、硫酸ピンクリスチン、塩酸ドキソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム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10月4日に硫酸ピンクリスチン製剤の承認取得者である日本化薬株式会社、塩酸ドキソルピシン製剤の承認取得者である協和醗酵工業株式会社、リン酸デキサメタゾンナトリウム製剤の承認取得者である萬有製薬株式会社、日本オルガノン株式会社及び富士製薬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硫酸ピンクリスチン製剤、塩酸ドキソルピシン製剤及びリン酸デキサメタゾンナトリウム製剤の当該効能・効果、用法・用量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16年10月4日付薬食審査発第1004008号医薬食品局審査管理課長通知）。本申請は、日本化薬株式会社、協和醗酵工業株式会社、萬有製薬株式会社、日本オルガノン株式会社及び富士製薬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10月4日付薬食審査発第1004011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」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、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：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）」が資料として提出された。

当該報告書では、申請効能・効果に関する硫酸ピンクリスチン、塩酸ドキソルビシン及びデキサメタゾンの併用療法について、無作為化比較試験等の公表論文 9 報、教科書 2 種類が示されており、VAD 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。

多発性骨髄腫に対する VAD 療法の臨床的な位置付けとしては、「すでに国際的にも国内でも標準的治療法のひとつであり、非常に高頻度に使用されている。」（検討会報告書 p.5）及び「VAD 療法は奏効率が高く、早く有効性をもたらす幹細胞採取上も優れた治療法」（検討会報告書 p.3）と記載している。

国内における多発性骨髄腫に対する VAD 療法の使用状況について、「頻用されている（検討会報告書 p.5）」とあり、国内の使用経験を示す 3 報の公表文献（症例報告等）が示されている。安全性評価に関しては以下の記載がされていた。

- 「用法・用量は1日投与量としては少ないものの、主な有害事象はピンクリスチンによる神経障害、デキサメタゾンによる高血糖、ドキソルビシンによる白血球減少、好中球減少、血小板減少で、時にgrade3、4も生じる」（検討会報告書p.3）
- 「VAD療法の主な毒性は骨髄抑制であるが、G-CSF製剤の使用により対応が可能である」（検討会報告書p.6）
- 「軽度の末梢神経障害が約20%に生じる」（検討会報告書p.6）
- 「中心静脈カテーテルを留置して4日間にわたって注入する必要がある。感染症、この疾患自体の易感染性に注意が必要である」（検討会報告書p.3）
- 「本療法では、骨髄腫は高齢者、特にPS不良例では感染症の合併に注意する」（検討会報告書p.5）
- 「硫酸ピンクリスチンはこれまでに投与日数の誤りから医療過誤の起こる場合があり、院内において十分な対策が講じられていることが望ましい。」（検討会報告書p.6）

(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 10 月 4 日付薬食審査発第 1004011 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ける事前評価で指摘された事項はない。

2) 市販後の留意点について

機構は、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示されていない。しかし、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

VAD 療法は、がん化学療法に熟知した医師のもとで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、硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムの「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。」を記載するよう指示した。

各申請者は、これを了承し、硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムの添付文書の警告欄に当該内容を記載すると回答した。

効能・効果について

機構は、効能・効果について以下の検討を行った。

診療ガイドラインである米国がん研究所（National Cancer Institute）の PDQ Treatment Health Professionals によると、形質細胞腫瘍は多発性骨髄腫（Multiple Myeloma（94%）、孤発性形質細胞腫（Solitary plasmacytoma（3%））、髄外性形質細胞腫（Extramedullary plasmacytoma（3%））に分類される。検討会報告書中に引用されている公表文献では、資料 8 で 2 例の形質細胞腫（plasmacytoma）が含まれているのを除き、いずれも多発性骨髄腫（multiple myeloma）の症例に関する検討結果であったこと、並びに、PDQ や本邦における教科書（臨床腫瘍学 CLINICAL ONCOLOGY Third edition 日本臨床腫瘍学会編 癌と化学療法社、2004、東京）では、形質細胞腫の第一次治療は、局所放射線照射であり、持続する M 蛋白の増加や病変再発など、疾患の増悪があった場合に臨床病期を再評価し、化学療法の適応を決定する旨の記載がされていることから、VAD 療法の対象となる症例は、多発性骨髄腫であると判断した。機構は、検討会報告書における予定効能・効果は、「骨髄腫」とされているが効能・効果を、「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 多発性骨髄腫」とすること、並びに既承認の効能・効果とは区別して追加することを申請者に指示した。

硫酸ビクリスチン、塩酸ドキソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムについて、申請者は、「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 多発性骨髄腫」と記載すると回答した。

機構はこれを了承した。

用法・用量について

機構は、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求め、また、当該設定と異なる設定をする場合にはその理由について説明を求めた。

塩酸ドキソルピシンの申請者は以下のように回答した。

用法・用量については、検討会報告書では「1 日量塩酸ドキソルピシン 10mg(力価)/m²(体表面積)」を「持続点滴」で投与しているが、検討会報告書で引用されている公表文献等に記載されている用法・用量は、記載のない1 報を除き、全て1 日量 9mg/m²であったため、「1 日量 9mg/m²」に変更する。一方、持続点滴は、安全性が担保されるために中心静脈内にカテーテルを留置して投与することが必要であると報告書では指摘しているが、外来で治療を続けることを困難にし、また、VAD 療法におけるカテーテル関連の問題(24%の患者においてラインの抜け落ち、感染症、血栓症等)も報告されている(Br J Cancer 71: 326-330, 1995)。これらの問題を改善するために、VAD bolus 法も近年いくつかの施設で試みられているため、持続点滴に限定せず、「4 日間連続静注」と変更する。

機構は、検討会報告書中に引用された文献では、用法・用量の記載がない1 報を除くと、参考資料 8 (Day1 に 50mg/m²)(Haematologica 88: 1022-1028, 2003)で、塩酸ドキソルピシンを Day 1 に 50mg/m²を投与する用法・用量、検討会報告書の「2. 公知の取り扱いについて」に引用された「JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫研究マニュアル」において、塩酸ドキソルピシン 10mg/m²/日を Day 1 から Day 4 まで持続投与する用法・用量、が記載されている例を除いた全ての文献で、塩酸ドキソルピシンの用法・用量は、「9mg/m² Day 1 ~ Day 4 の 24 時間持続点滴又は点滴」となっていることを確認した。さらに、N Engl J Med 351: 1860-1873, 2004 に掲載された、多発性骨髄腫に関する総説や、臨床腫瘍学 CLINICAL ONCOLOGY Third edition (日本臨床腫瘍学会編 癌と化学療法社、2004、東京)においても、VAD 療法の塩酸ドキソルピシンの1 日あたりの用量は、9mg/m²であることを確認した。したがって、用量に関しては、申請者の判断は妥当であると機構は考える。

一方、用法に関しては、検討会報告書の予定用法・用量に中心静脈カテーテルを留置した上での持続点滴が推奨されており、また VAD 療法の原法は 24 時間持続点滴であると考えられること、申請者の示す VAD bolus 法についての評価情報はないことから、24 時間持続点滴と記載をするよう指示した。

申請者は、「多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合」として、「硫酸ビクリスチン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、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 9mg(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、必要に応じて輸液に希釈して 24 時間持続静注する。これを 4 日間連続で行う。その後休薬し、3~4 週毎繰り返す方法を 1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。」と回答し、機構はこれを了承した。

硫酸ビクリスチンについて、申請者は以下のように回答した。

用法・用量については、検討会報告書では、「1 日量硫酸ビクリスチン 0.4mg/m²(体表面積)」を「持続点滴」で投与しているが、検討会報告書で引用されている公表文献等に記

載されている用法・用量は、記載がない1報 (Am J Hematol 65: 132-135, 2000) を除き、1 日量硫酸ビンクリスチン 0.4mg/body を Day 1 から Day 4 まで 24 時間持続点滴又は点滴されているため、「1 日量 0.4mg」に変更する。VAD bolus 法も近年いくつかの施設で試みられているため、持続点滴に限定せず、「4 日間連続静注」と変更する。

機構は検討会報告書中に引用された文献では、用法・用量の記載のない1報、参考資料 8 で、硫酸ビンクリスチンを Day 1 に 2mg/body を投与する用法・用量、教科書 1 報での、硫酸ビンクリスチンを Day 1 ~ Day 4 に、1 日量 0.2mg/m² を投与する用法・用量、を除いた他の全ての文献で、硫酸ビンクリスチンの用法・用量は、「0.4mg/body、Day 1 から Day 4 の 24 時間持続点滴又は点滴」となっていることを確認した。さらに、多発性骨髄腫に関する総説 (N Engl J Med 351: 1860-1873, 2004) や、臨床腫瘍学 CLINICAL ONCOLOGY Third edition (日本臨床腫瘍学会編 癌と化学療法社、2004、東京) においても、VAD 療法の硫酸ビンクリスチンの1日あたりの用量は、0.4mg/body であることを確認した。したがって、用量に関しては、申請者の判断は妥当であると機構は考える。

用法に関しては、塩酸ドキシソルピシンと同様に VAD 療法の原法を踏まえ 24 時間持続点滴とすることが妥当であると考え、これが明確になるような記載をするよう指示した。

申請者は、「多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合」として、「塩酸ドキシソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、標準的な硫酸ビンクリスチンの投与量及び投与方法は、1 日量 0.4mg を 24 時間持続静脈注射する。これを 4 日間連続で行い、その後 17~24 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。」と回答し、機構はこれを了承した。

リン酸デキサメタゾンナトリウムについて、申請者は以下のように回答した。

用法・用量は、検討会報告書の記載と同一にし、「硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキシソルピシンとの併用において、標準的なリン酸デキサメタゾンの投与量及び投与方法は、1 日量リン酸デキサメタゾンを 40mg とし、21 日から 28 日を 1クールとして、第 1 日目から第 4 日目、第 9 日目から第 12 日目、第 17 日目から第 20 日目に、投与する。」とする。

機構は、検討会報告書に引用されている文献では、全サイクルにおいてリン酸デキサメタゾンを上記の用法で投与している文献以外にも、サイクルによってはデキサメタゾン投与を省略したり、第 1 日目から第 4 日目までの投与とする文献があることを確認した。従って本療法の実施にあたり、投与の短縮や減量の可能性を明確にする必要があると判断し、機構は、患者の状態に応じて適宜減量または、投与期間の短縮を行う旨を用法・用量に追記するよう申請者に指示した。申請者は、用法・用量を「多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合」として、「硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキシソルピシンとの併用において、リン酸デキサメタゾンの投与量及び投与方法は、通常 1 日量リン酸デキサメタゾンを 40mg とし、21 日から 28 日を 1クールとして、第 1 日目から第 4 日目、第 9 日目から第 12 日目、第 17 日目から第 20 日目に、投与する。なお、投与量および投与日数は、年齢、患者の状態により適宜減ずる。」と回答し、機構はこれを了承した。

米国添付文書の記載と本申請効能に係る添付文書案の記載内容の差異について

機構は、硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキシソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムにおいて、最新の米国添付文書および CCDS と本邦の添付文書について、安全性に関わる記載内容に差異があれば示し、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について申請者は、以下のように回答した。

本申請にかかわる記載は、米国添付文書では多発性骨髄腫の効能・効果は認められていないため、直接的な比較はできないが、本邦の添付文書の「警告」に該当する「WARNINGS」において、「危険因子（活動性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、或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。」という記載があり、本邦の添付文書中にも、「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、注意喚起を行っていると考え、安全性に係る記載を追加する必要はないと判断すると回答した。また、米国添付文書及び CCDS に記載があり、本邦の添付文書に記載のない副作用は、24 項目の内容が認められた（潰瘍形成、顔面潮紅、悪寒、結膜炎、流涙、脱水、粘膜炎、食道炎、腹痛、胃糜爛、消化管出血、腸炎、無月経、ほてり、精子減少、無精子症、結膜炎・角膜炎、流涙、局所毒性（皮膚）、光過敏症、末端の紅斑、血栓塞栓症、無力症、寒気）。これらの副作用の国内での集積状況を調査した結果、本薬との関連性が不明である、又は、国内での報告症例がない副作用であり、本申請において新たな記載は行わない。

機構は、上記の副作用（24 件）の国内副作用報告を確認した。その内訳は、潰瘍形成 2 件、腹痛 2 件、消化管出血 3 件、腸炎 3 件、無月経 5 件、末端の紅斑 5 件、血栓塞栓症 1 件であった。多発性骨髄腫に関する副作用報告は 1 件で、メルファラン、硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキシソルピシン、デキサメタゾンの併用療法を行った症例での潰瘍形成（大腸多発性潰瘍）の報告が認められた。申請者は、この副作用報告については塩酸ドキシソルピシンの直接的な関与が不明として、添付文書での対応は行わないと述べている。この報告では、申請者はドキシソルピシン投与後 1 ヶ月後であり、他の要因が考えられると述べているが、担当医師は、「大腸多発性潰瘍の原因となるべき粘膜障害の原因としてアドリアシンの副作用も考えられた。」と述べていることを機構は確認した。機構は、この有害事象は 1 件のみであることから、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、上記の回答を機構は了承した。

硫酸ビンクリスチンについて申請者は以下のように回答した。

米国においては、多発性骨髄腫の適応症について承認されておらず、米国添付文書及び CCDS では多発性骨髄腫に関連する記載は認められない。多発性骨髄腫の効能が承認されている英国添付文書（2004 年 2 月改訂）においても、VAD 療法に関連する記載は認められない。米国添付文書及び CCDS に記載があつて、本邦の添付文書に記載のない副作用は、肝中心静脈閉塞症、顎の疼痛、咽頭痛、耳下腺痛、骨痛、筋肉痛、頭痛、膀胱アトニーがあつた。それぞれの国内での副作用報告件数は、肝中心静脈閉塞症 5 件、顎の疼痛 2 件、咽頭痛 2 件、耳下腺痛 1 件、筋肉痛 3 件（内 1 件は担当医の協力が得られずに詳細は不明）、頭痛 0 件、膀胱アトニー 0 件であった。いずれも VAD 療法施行による副作用ではないが、肝中心静脈閉塞症は、CCDS の 2004 年の改訂で、副作用の項に追記されていることを踏まえ、「重要な基本的注意」の項に、「本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、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。」と記載する。

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「多発性骨髄腫」での報告内容ではないことを確認し、回答を了承した。

リン酸デキサメタゾンナトリウム製剤については申請者は、3 品目ともに米国・英国では多発性骨髄腫の効能は承認されていないこと（4）「その他の事項について」参照）CCDS に骨

髄腫の適応はないこと、CCDS 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ないことを回答した。

機構は、デキサメタゾン製剤のうち、デカドロン注射液に関しては、CCDS の安全性に関する記載の相互作用の欄に「デカドロンとサリドマイドとの併用で中毒性表皮壊死症を発現した症例が報告されているので、併用時には注意して使用すること。」と記載されていることから、この記載が行われた根拠について申請者に尋ねた。

申請者は、デカドロンとサリドマイドとの併用で、中毒性表皮壊死症を発症した 3 症例を根拠に、CCDS に記載されたと回答した。また、3 症例では塩酸ドキシソルピシン並びに硫酸ピンクリスチンは併用されていないため、添付文書上での注意喚起を行う必要はないと回答した。

機構は、現時点でサリドマイドは未承認であるものの、個人輸入により VAD 療法と併用される可能性が考えられていることから、VAD 療法を構成するデカドロンと、サリドマイドの併用により当該副作用が報告されていることを情報提供するべきであると考え、添付文書の相互作用の項での記載を指示し、申請者はこれを了承した。

その他の、米国添付文書と国内添付文書の記載の差異に関しては、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。

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、硫酸ピンクリスチン、塩酸ドキシソルピシンの申請者に対して、検討会報告書中に記載のある以下の内容に関して、添付文書で注意喚起するように指示した。

- (1) VAD 療法では、中心静脈カテーテルを留置して行う必要があり、感染症の合併に注意が必要である旨（検討会報告書 p.6）。
- (2) VAD 療法では、骨髄腫は高齢者、特に PS 不良例では感染症の合併に注意する旨（検討会報告書 p.5）。
- (3) VAD 療法では、軽度の末梢神経障害が約 20%に生じる旨（検討会報告書 p.6）。
- (4) VAD 療法では、G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮する旨。（検討会報告書 p.6）。

塩酸ドキシソルピシンについて、申請者は、以下のように回答した。

中心静脈カテーテルの留置については、多発性骨髄腫に対する VAD 療法だけではなく、同時期に承認予定の小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においても 24 時間点滴が行われることが考えられる。よって、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、「持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与することが望ましい。」と記載する。

「血管内にカテーテルを留置することによる感染症の合併に十分注意する必要がある旨」について、「2．重要な基本的注意」の項に、「5）持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与することが望ましい。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。」と記載する。

本剤投与による感染症の発現または悪化に関しては、「2．重要な基本的注意」4）の項に既に記載している。さらに、「5．高齢者への投与」の項にも、特に骨髄機能抑制が現れやすいことについても記載しており、感染症に関する注意喚起はなされていると考える。したがって、「本療法では、骨髄腫は高齢者が多く、特に PS 不良例では感染症の合併に注意する旨」の添付文書への新たな記載は必要ないものとする。

末梢神経障害については、塩酸ドキシソルピシンの米国添付文書、CCDS に末梢神経障害の

記載はなく、さらに、国内での本剤の承認用法・用量において、「末梢神経障害」の根拠となる症例報告はないため、「軽度の末梢神経障害が約 20%生じること」を使用上の注意の項に記載することは適切ではないと考える。

G-CSF 製剤の適切な使用については、重要な基本的注意に記載する。

機構は、用法・用量に関する項に記載したとおり、VAD 療法のうち硫酸ビクリスチンと塩酸ドキシソルピシンの用法は、24 時間持続点滴を 4 日間続けることであると判断している。また、この場合、中心静脈カテーテル留置は必須であると判断しており、用法・用量に関連する使用上の注意の項及び「2. 重要な基本的注意」の項に、「24 時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。」並びに「24 時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること」とすることが妥当と考え、申請者に指示した。申請者はこれを了承した。その他の回答については、機構は了承した。

硫酸ビクリスチンの申請者は、VAD 療法における持続静注の場合の、中心静脈カテーテル留置の必要性と、中心静脈カテーテル挿入による感染症合併に注意する旨について、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、「塩酸ドキシソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、24 時間持続静脈注射を実施する場合には、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。」「重要な基本的注意」において「塩酸ドキシソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、24 時間持続静脈内注射を実施する場合は、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内にカテーテルを留置することによる感染症の合併に十分注意すること。」「9. 適用上の注意」において「中心静脈内にカテーテルを留置して持続注入する。」と記載すると回答し、機構はこれを了承した。

感染症の合併に関する注意喚起は、「2. 重要な基本的注意」(2) (3) の項、及び「4. 副作用」(1) 重大な副作用 2) に、既に記載していると回答し、機構はこれを了承した。

末梢神経障害に関する注意喚起は、「2. 重要な基本的注意」(1) 「4. 副作用」(1) 重大な副作用 1) の項に既に記載していると回答し、機構はこれを了承した。

G-CSF 製剤の適切な使用に関する注意喚起は、「2. 重要な基本的注意」(2) に既に記載していると回答し、機構はこれを了承した。

機構は、リン酸デキサメタゾンの申請者に対して、検討会報告書中に記載のある以下の内容に関して、添付文書で注意喚起するように指示した。

- (1) VAD 療法では、中心静脈カテーテルを留置して行う必要があり、感染症の合併に注意が必要である旨（検討会報告書 p.6）。
- (2) VAD 療法では、骨髄腫は高齢者、特に PS 不良例では感染症の合併に注意する旨（検討会報告書 p.5）。
- (3) VAD 療法では、糖尿病の悪化に十分な注意は払う旨（検討会報告書 p.6）。
- (4) VAD 療法では、軽度の末梢神経障害が約 20%に生じる旨（検討会報告書 p.6）。

リン酸デキサメタゾンナトリウム製剤の申請者は、VAD 療法における持続静注の場合の、中心静脈カテーテル留置の必要性と、感染症合併に注意する旨については、「重要な基本的注意」に記載すると回答したが、機構は中心静脈カテーテル留置の必要性については「用法・用量に関連する使用上の注意」においても記載するよう、申請者に指示した。

申請者は、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、「塩酸ドキシソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、24時間持続静注を実施する場合には、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。」と記載すると本薬が24時間持続点滴を行うべき薬剤であると解釈されるため、「2. 重要な基本的注意」の項に「(5) 本剤と、硫酸ピンクリスチン、塩酸ドキシソルピシンの抗がん剤併用療法では、下記の事項に注意すること。1) 本療法は、中心静脈カテーテルを留置して行う必要がある。本療法を行う際には、感染症の合併に注意すること。2) 本療法を行う多発性骨髄腫の患者のうち、高齢者、特に全身状態不良例では感染症の合併に注意すること。」と記載すると回答し、機構はこれを了承した。

糖尿病悪化に関する注意喚起は、「慎重投与」「重大な副作用」3)、「重要な基本的注意」(1)に既に記載していると回答し、機構はこれを了承した。

末梢神経障害に関する注意喚起は、検討会報告書の p.3 に、「ピンクリスチンによる神経障害」と記載されていること、硫酸ピンクリスチンの添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項に末梢神経障害に対する注意喚起があること、本剤の現行の添付文書及び CCDS に末梢神経障害に対する注意の記載がないことから、国内での添付文書の使用上の注意の項に末梢神経障害に関する注意喚起を記載することは適切ではないと考える」と回答し、機構はこれを了承した。

4) その他の事項について

機構は、硫酸ピンクリスチン、塩酸ドキシソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムの多発性骨髄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、塩酸ドキシソルピシンは、米国で「多発性骨髄腫」の効能・効果で承認されておらず、ドイツにおいては「進行性多発性骨髄腫」の効能・効果で承認されていると回答した。

硫酸ピンクリスチンの申請者は、米国では「多発性骨髄腫」の効能・効果で承認されておらず、英国においては「多発性骨髄腫」の効能・効果で承認されていると回答した。

また、リン酸デキサメタゾンナトリウム製剤の申請者は、以下のように回答した。

デカドロン注射液の申請者は、本注射剤に関する米国 NDA 12-071 については2003年4月4日に取り下げられていること、米国メルク社がリン酸デキサメタゾンナトリウム注射剤の登録を保有する海外での主要国は英国のみであるが、英国においても現在は市販されていないこと、また、骨髄腫については米国、英国においても効能として承認はない。

機構は、米国メルク社が NDA を取り下げた経緯について申請者に尋ねた。

申請者は、米国メルク社は、デキサメタゾンの後発品を含む代替品や他のコルチコステロイド剤が広く使用可能であることを確認した後、DECADRON® Phosphate Injection の生産中止を決定したが、この生産中止は自主的に行ったものであり、規制当局により要請されたものではないと回答し、機構はこれを了承した。

オルガドロン注射液の申請者は、承認を取得している国のうち、主要国である英国においては、「多発性骨髄腫」の効能・効果で承認されていないと回答した。

デキサート注射液については、外国での承認を有していないとの回答であり、機構はこれを了承した。

機構は、申請者に対して、申請効能での国内の適応外使用(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。

硫酸ピンクリスチン、塩酸ドキシソルピシン、オルガドロン注射液、デキサート注射液の申請

者は、多発性骨髄腫に対し VAD 療法が検討された平成 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以降、該当する報告はなかったと回答した。機構はこれを了承した。

リン酸デキサメタゾンナトリウム製剤のうちデカドロン注射液の申請者は、1990 年 7 月から 2004 年 10 月の期間に、多発性骨髄腫に対してデカドロン注射液等の投与中に見られた副作用発現症例一覧を提出した。9 例 19 件（急性膀胱炎 2 件、播種性血管内凝固症候群 1 件、腸管穿孔 1 件、しゃっくり 4 件、意識障害 1 件、痙攣 1 件、潰瘍 1 件、腹痛 1 件、AST 上昇 2 件、ALT 上昇 2 件、不眠 1 件、不穏 1 件、異常行動 1 件）の副作用報告であり、このうち 4 例 9 件（腸管穿孔 1 件、しゃっくり 4 件、AST 上昇 2 件、ALT 上昇 2 件）で、硫酸ピンクリスチンと塩酸ドキシソルピシンが併用されていることを機構は確認した。機構は、本情報の報告件数が少ないことから今後の集積により注意喚起の必要性を判断する必要があると考え、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、上記の回答を了承した。

機構は、学会発表、文献等を調査し、多発性骨髄腫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。

塩酸ドキシソルピシン、硫酸ピンクリスチン、デキサメタゾン製剤の申請者は、3 主要データベース（JAPICDOC、JMEDPLUS、医学中央雑誌刊行会）において、5 年間（1999 年～2004 年）を対象として学会発表、文献等を検索した。総説 12 件、症例報告 60 件、その他 5 件において、報告がなされており、一定の国内使用実態があると、機構は判断した。

機構は、検討会報告書中に、当該薬による有害事象又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、添付文書へ反映する必要性についての見解を、申請者に求めた。

塩酸ドキシソルピシンの申請者は、添付文書に記載のない有害事象または副作用として、便秘、知覚異常・神経障害、中枢神経系関連、腎機能障害、erythrodysesthesia（紅斑異感覚症）、低血圧、浮腫、消化管出血があると回答した。また、これらの副作用報告の国内集積状況は、便秘 1 件、知覚異常・神経障害は「末梢神経障害」として 6 件、中枢神経系関連は「失見当識（見当識障害）」2 件、「前庭神経障害」1 件、「てんかん様発作（痙攣）」1 件、「可逆性後白質脳症症候群」1 件、「てんかん発作再燃」1 件、「全身けいれん」1 件の合計 7 件、腎機能障害 7 件、erythrodysesthesia（紅斑異感覚症）なし、低血圧 1 件、浮腫なし、消化管出血 3 件であり、これらのうち、本剤の直接的な関連が示唆された報告はなく、添付文書への反映は必要ないと回答した。

硫酸ピンクリスチンの申請者は、添付文書に記載のない有害事象または副作用として、ヘルペスによる食道炎、帯状疱疹、消化不良、点滴ラインに関するトラブル、粘膜炎、粘膜障害、血栓症、紅斑異感覚症候群、高血糖、皮膚蜂か織炎、口腔内カンジダ症があったと回答した。これらの副作用報告の国内集積状況は、血栓症 1 件、上腸間膜静脈血栓症 1 件、深部静脈血栓症 1 件、帯状疱疹 2 件、粘膜炎 1 件、粘膜障害 1 件であり、これらの副作用報告は国内では報告件数が少ない、または存在しないものであり、今後の副作用情報の収集を持って検討したいと回答した。

リン酸デキサメタゾンナトリウム製剤の申請者は、添付文書に記載のない有害事象または副作用として好中球減少、血小板減少、麻痺性イレウス、dyspepsia（機構注：上部消化管症状）、便秘、知覚異常、点滴ラインに関するトラブル、中枢神経系、心不全、敗血症、粘膜炎、肝臓

障害、腎臓機能障害、心臓機能障害、軽度の神経障害、好中球減少(Grade 2以上) 粘膜障害、erythrodysesthesia (Grade 2以上) 神経障害(Grade 2以上) 白血球減少、血小板減少、貧血、口腔粘膜障害、低血圧、神経障害・運動性、急性気管支炎、帯状疱疹、消化管出血、うっ血性心不全、軽度の末梢神経障害であったと回答した。これらの副作用報告の国内集積状況は、血小板減少1件、低血圧1件のみであり、現時点で添付文書への記載の要否を評価できるだけの情報がないと回答した。

機構は、薬剤との関連性や副作用の集積状況等を踏まえ、これらの回答を了承し、現時点で添付文書への反映を行う必要性はないと判断した。

機構は、VAD療法で、塩酸ドキシソルピシンを使用することにより、塩酸ドキシ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考察するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

検討会報告書引用文献のうち、投与クール数について記載されている文献を参考に検討したところ、硫酸ビンクリスチン、リン酸デキサメタゾンナトリウムと併用される塩酸ドキシソルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸ドキシソルピシンとして $9\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ (Day 1~Day 4)を2~6クール($36\text{mg}/\text{m}^2 \times 2 \sim 6 = 72 \sim 216\text{mg}/\text{m}^2$)が施行されており、総投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ 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回答した。また、検討会報告書に引用されている国内における公表論文によると、塩酸ドキシソルピシンとして $9\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ (Day 1~Day 4)を1~14クール($36\text{mg}/\text{m}^2 \times 1 \sim 14 = 36 \sim 504\text{mg}/\text{m}^2$)が施行されている論文があるが、総投与量 $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えた症例は1例のみであり、通常1~3クールが施行されていると考えた。よって、総投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ 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たと回答した。

機構は、回答を了承した。

機構は、デカドロン注射液の用法・用量及び効能・効果に用いられている旧字体の記載をそれぞれ「末梢神経炎」、「腱鞘内注射」、「滑液嚢内注入」及び「扁平苔癬」と整備する変更申請については妥当と判断し、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市販後に適切に実施され、また、本療法の実施に当たっては、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使用され、本療法の適正使用が遵守されるのであれば、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、本申請は新効能・新用量医薬品であるが、申請効能は明らかに異質な効能ではなく、また用量の大幅な増量によ

る新たな薬理効果を期待したものでもなく、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、再審査期間は設定する必要はないと判断した。

[販 売 名] オンコピン注射用1mg

[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
多発性骨髄腫

[用法・用量] (今回追加部分)

2. 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
塩酸ドキソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、標準的な硫酸
ピンクリスチンの投与量及び投与方法は、1日量0.4mgを24時間持続静脈注射する。これ
を4日間連続で行い、その後17～24日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

[警 告] (今回追加部分)

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] (今回追加部分)

(2) 塩酸ドキソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、24時間
持続静脈注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。

[重要な基本的注意] (今回追加部分)

(8) 塩酸ドキソルピシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、24時間
持続静脈注射を実施する場合は、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による組織
障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与
すること。また、血管内にカテーテルを留置することによる感染症の合併に十分注
意すること。

(9) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、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。

[販 売 名] アドリアシン注

[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
多発性骨髄腫

[用法・用量] (今回追加部分)

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

10) 硫酸ビンクリスチン、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、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9mg (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、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3~4週毎繰り返す方法を1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。

[警告]

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] (今回追加部分)

24時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。

[重要な基本的注意] (今回追加部分)

(5) 24時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。

[販売名] デカドロン注射液、オルガドロン注射液、デキサート注射液

[効能・効果] (今回追加部分)

(点滴静脈内注射)

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
多発性骨髄腫

[用法・用量] (今回追加部分)

(点滴静脈内注射)

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキソルピシンとの併用において、リン酸デキサメタゾンの投与量及び投与方法は、通常1日量リン酸デキサメタゾンを40mgとし、21日から28日を1クールとして、第1日目から第4日目、第9日目から第12日目、第17日目から第20日目に、投与する。

なお、投与量および投与日数は、年齢、患者の状態により適宜減ずる。

[警告] (今回追加部分)

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。

[重要な基本的注意] (今回追加部分)

- (5) 本剤と、硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキソルピシンの抗がん剤併用療法では、下記の事項に注意すること。
- 1) 本療法は、中心静脈カテーテルを留置して行う必要がある。本療法を行う際には、感染症の合併に注意すること。
 - 2) 本療法を行う多発性骨髄腫の患者のうち、高齢者、特に全身状態不良例では感染症の合併に注意すること。