

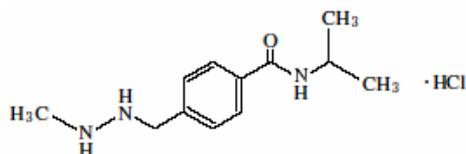
## 審査報告書

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] ナツラン  
[一般名] 塩酸プロカルバジン  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成16年9月29日  
[剤型・含量] 経口剤・1カプセル中日局塩酸プロカルバジン58.3mg  
[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]

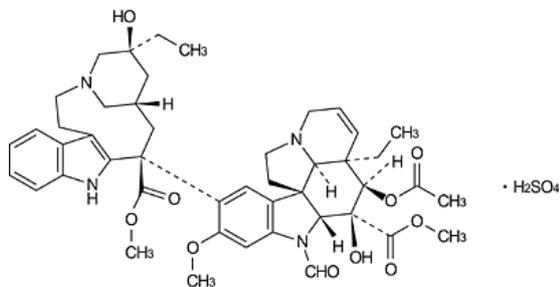


分子式: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O · HCl

分子量: 257.76

化学名: *N*-イソプロピル-4-(2-メチルヒドラジノメチル)ベンズアミド塩酸塩

- [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：C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>・H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：923.04

化学名：メチル(3*aR*,4*R*,5*S*,5*aR*,10*bR*,13*aR*)-4-アセトキシ-3*a*-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-3*a*,4,5,5*a*,6,11,12,13*a*-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

[ 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：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」及び「抗がん剤報告書：硫酸ピクリスチン（脳腫瘍）」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] ナツラン  
[一般名] 塩酸プロカルバジン  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成16年9月29日

[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

### 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：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」及び「抗がん剤報告書：硫酸ピンクリスチン（脳腫瘍）」に関する事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構は脳腫瘍の抗がん剤併用療法について審査した結果、以下の承認条件を付した上で下記の効能・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、本申請品目のうち硫酸ピンクリスチンについては、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。

- 「抗がん剤報告書：ピンクリスチン、ドキシソルピシン及びデキサメタゾン（骨髄腫VAD療法）」

[販売名] ナツラン

[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  
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫

[用法・用量]（今回追加部分）

2. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

プロカルバジンとして1日量60～75mg/m<sup>2</sup>を14日間経口投与し、これを6～8週毎に繰り返す。体表面積より算出されたプロカルバジンの1日量が75mg未満の場合は、50mg（1カプセル）、75mg以上125mg未満となった場合は100mg（2カプセル）、125mg以上175mg未満となった場合は150mg（3カプセル）を1日1～3回に分割して投与する。

[承認条件]（今回追加部分）

市販後の一定期間は、塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ピンクリスチンの三剤を併用する抗がん剤併用療法を行った症例を、可能な限り全例収集し、有効性及び安全性を検討すること。

[ 販 売 名 ] オンコピン注射用1mg

[ 効能・効果 ] (今回追加部分)

4. 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  
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫

[ 用法・用量 ] (今回追加部分)

2. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠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として $1.4\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を、2回静脈注射する。1回目の投与の3週間後に2回目の投与を行い、6~8週を1クールとし、投与を繰り返す。  
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。

[ 承認条件 ] (今回追加部分)

市販後の一定期間は、塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ピンクリスチンの三剤を併用する抗がん剤併用療法を行った症例を、可能な限り全例収集し、有効性及び安全性を検討すること。

## 審査報告

平成17年1月11日

### 1. 品目の概要

[販売名] ナツラン  
[一般名] 塩酸プロカルバジン  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成16年9月29日  
[剤型・含量] カプセル剤・1カプセル中日局塩酸プロカルバジン58.3mg

[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  
[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中硫酸ビクリスチン1mg

[販売名] ナツラン

[申請時の効能・効果] (二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。)

悪性リンパ腫(ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫)  
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. 通常成人では、プロカルバジンとして1日50～100mg(1～2カプセル)を1～2回に分割して経口投与を開始する。その後約1週間以内に漸増し、プロカルバジンとして1日150～300mg(3～6カプセル)を3回に分割投与し、臨床効果が明らかとなるまで連日投与する。

悪性リンパ腫の寛解導入までに要する総投与量は、プロカルバジンとして通常5～7gである。

2. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する本剤を含む多剤併用療法においては、プロカルバジンとして1日量60～75mg/m<sup>2</sup>を14日間経口投与し、これを6～8週毎に繰り返す。体表面積より算出されたプロカルバジンの1日量が75mg未満の場合は、50mg(1カプセル)、75mg以上125mg未満となった場合は100mg(2カプセル)、125mg以上175mg未満となった場合は150mg(3カプセル)を1日1～3回に分割して投与する。

[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・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. 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。
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/m<sup>2</sup>(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。

[ 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：塩酸プロカルバジン(脳腫瘍)」及び「抗がん剤報告書：硫酸ピンクリスチン(脳腫瘍)」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、悪性星細胞腫並びに乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対して、海外では塩酸プロカルバジン(PCZ)、ロムスチン(CCNU)及び硫酸ピンクリスチン(VCR)との併用療法(PCV療法)が広く行われ、有用であるとするエビデンスを有し、海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、国内では、CCNUを塩酸ニムスチン(ACNU)に置き換えたPAV療法が行われていること、塩酸プロカルバジン及び硫酸ピンクリスチンは国内において悪性星細胞腫並びに乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対して適応を有していないことから、これらの疾患に対する塩酸プロカルバジンと硫酸ピンクリスチンを含む併用療法について検討が行われた(ワーキンググループにおいては、抗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。)当該併用療法における承認効能・効果、用法・用量の変更についてのWG報告書案は平成 16 年 7 月 23 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 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」を基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、塩酸プロカルバジンと硫酸ピンクリスチンを含む併用療法については当該効能・効果及び用法・用量に関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。

中外製薬株式会社に対する塩酸プロカルバジン並びに日本化薬株式会社に対する硫酸ピンクリスチン製剤の悪性星細胞腫並びに乏突起膠腫成分を有する神経膠腫の適応追加に関する承認事項一部変更申請の依頼並びにこの取扱い(迅速審査の対象とすること)については平成 16 年 10 月 4 日に通知されている(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)。

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「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)を中心に審査をし、専門協議を実施せず承認の判断を行うこととした。

## 3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

### (1) 提出された資料の概要

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」が医薬品第二部会へ提出した検討会報告書「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン(脳腫瘍)」及び「抗がん剤報告書：硫酸ピンクリスチン(脳腫瘍)」が資料として提出された。

当該両報告書では、無作為化比較試験等の公表論文を 7 報、教科書 2 種類、総説等 4 報、学会等の診療ガイドライン 2 種類を示し、悪性星細胞腫並びに乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する PCZ、CCNU、VCR の併用療法(PCV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。

悪性星細胞腫（退形成性星細胞腫、膠芽腫）においては、手術後に放射線照射とニトロソウレア系アルキル化剤の併用により治療する方法が標準的と考えられるが、放射線照射と BCNU（カルムスチン）の併用と比べて放射線照射と PCV 療法の併用は、同等あるいはそれ以上の有効性を示しているとしている（「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」p.7、「抗がん剤報告書：硫酸ビクリスチン（脳腫瘍）」p.7）。

国内における使用状況については、CCNU が国内で発売されていないため、ニトロソウレア系アルキル化剤を CCNU から ACNU に変更した PAV 療法が悪性星細胞腫並びに乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対して行われているとしている。PAV 療法に関する学会抄録（第 61 回日本脳神経外科学会総会、松本、2002）1 報が示されており、同報告において、6 週毎に PCZ（1 日投与量 60mg/m<sup>2</sup> × 14 日間、Day 8～Day 21、経口投与）ACNU（1 回投与量 70mg/m<sup>2</sup> × 1 日間、Day 1、静注）VCR（1 回投与量 1.4mg/m<sup>2</sup> Day 8 及び Day 29、静注）が投与された結果、PAV 療法が安全に施行できること並びに、膠芽腫に対する、本邦での標準治療と考えられる放射線照射と ACNU の併用と比べて、PAV 療法では同等以上の有効性が見込まれること、が示されたと記載している（検討会報告書 p.8）。また、その他学会における症例報告の状況等から、「国内においては相当数の使用経験があるものと推測される。」と記載されている（検討会報告書 p.8）。（機構注：更に、申請者より PCZ、ACNU、VCR が併用された国内の公表論文は 4 報（計 9 例）が見いだされている（3.（2）4）その他の事項について参照）。

安全性評価に関しては、PCV 療法における主たる副作用は骨髄抑制であり、その他、悪心・嘔吐並びに VCR による神経毒性と PCZ による皮疹の頻度が多いが、いずれも重症化する頻度は少ないと記載されている（「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」p.9、「抗がん剤報告書：硫酸ビクリスチン（脳腫瘍）」p.9）。検討会報告書では、「PAV 療法の施行にあたっては、がん化学療法に熟知した医師が、骨髄抑制、悪心・嘔吐、神経症状、皮疹等の副作用に十分な注意を払いつつ本薬剤を用いるのであれば、安全性は担保できると考えられる。」と結論している（「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」p.9、「抗がん剤報告書：硫酸ビクリスチン（脳腫瘍）」p.9）。

## （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、平成 16 年 10 月 4 日薬食審査発第 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、PCV 療法に関しては、申請された効能・効果及び用法・用量では、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機構は判断した。し

かし、PAV 療法に関しては PCV 療法を基にした日本独自の療法であり、公表論文等による報告が少なく、その安全性及び有効性は確立しているとは言い難い状況であると機構は判断し、承認条件として市販後の一定期間は、塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ピンクリスチンの三剤を併用する抗がん剤併用療法を行った症例を、可能な限り全例収集し、有効性及び安全性を検討することを申請者に指示した。

更に、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を行った。

#### 警告欄の記載について

悪性星細胞腫ならびに乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対するがん化学療法は、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、塩酸プロカルバジン、硫酸ピンクリスチンの「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、塩酸プロカルバジン及び硫酸ピンクリスチン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、検討会報告書における予定効能・効果は「悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫」とされているため、PCZ の既承認の効能・効果である「悪性リンパ腫(ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫)」及び VCR の既承認の効能・効果である「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)」と今回の承認申請に関する効能・効果は区別するとともに、PCZ 及び VCR 各々について、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。

PCZ 並びに VCR の申請者は、各既承認効能・効果とは別に、「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 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫」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、今般の申請時用法・用量は、悪性星細胞腫並びに乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する PCZ と VCR の抗がん剤併用療法の用法・用量であるため、抗がん剤併用療法としての用法・用量である旨を明記するように指示した。また、PCZ の申請時用法・用量には、「体

表面積より算出されたプロカルバジンの1日量が75mg未満の場合は、50mg(1カプセル)、75mg以上125mg未満となった場合は100mg(2カプセル)、125mg以上175mg未満となった場合は150mg(3カプセル)を1日1~3回に分割して投与する。」の記載があるが、これは抗がん剤報告書には記載が認められないため、この用法・用量設定を行った根拠について説明を求めた。

申請者は、PCZの用法・用量は「2.悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 プロカルバジンとして1日量60~75mg/m<sup>2</sup>を14日間経口投与し、これを6~8週毎に繰り返す。体表面積より算出されたプロカルバジンの1日量が75mg未満の場合は、50mg(1カプセル)、75mg以上125mg未満となった場合は100mg(2カプセル)、125mg以上175mg未満となった場合は150mg(3カプセル)を1日1~3回に分割して投与する。」と記載すると回答した。また、用法・用量設定の根拠は、現行の医療現場での使用実態を考慮し、本剤は1カプセル中にプロカルバジン50mgを含有する製剤であることをふまえ、医療現場での混乱を防ぎ適正な使用を推進すること、Japan Clinical Oncology Groupが実施中の「星細胞腫 Grade 3・4に対する放射線化学療法としてのACNU単独療法とProcarbazine+ACNU併用療法とのランダム化第Ⅰ相試験」に関する試験方法を参考にすること、体表面積から算出される計算投与量と脱カプセル回避のために選択できる実投与量(50、100、150mg)との乖離の幅が最も平均的になる区切りとすること、の三つの観点から設定したと回答した。また、VCRの用法・用量は、「2.悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠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として1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を、2回静脈注射する。1回目の投与の3週間後に2回目の投与を行い、6~8週を1クールとし、投与を繰り返す。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。」と記載すると回答した。

機構は、これらの回答を了承した。

#### 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、PCZとVCRの申請者に対し、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安全性に関する記載内容との差異について尋ね、差異をつける必要がある箇所については、その理由と今後の対応について説明を求めた。

PCZの申請者は、以下のように回答した。

米国においては脳腫瘍に関する効能・効果は承認されておらず、他の適応症においてもPCZ、ACNU及びVCRの併用療法に係わる記載はなかった。米国添付文書に記載があり国内の添付文書にない項目として「患者への情報」と「過量投与」の項があり、それぞれ薬物相互作用に関する内容と、過量投与によって副作用が強く発現する内容が記載されており、記載が一部異なる。また、国内の添付文書に記載がなく、米国添付文書に記載のある副作用として、好酸球増加症、紫斑病、黄疸、吐血、下血、嚥下困難、昏睡、神経障害、運動失調、眼振、転倒、懸垂足、不安定、低血圧、失神、網膜出血、乳頭浮腫、羞明、複視、焦点が合わない、胸水、咳嗽、ヘルペス、蕁麻疹、血尿、排尿頻回、夜間多尿、関節痛、幻覚、鬱、懸念、錯乱、悪夢、思春期前及び早期思春期の少年の女性化乳房、聴覚損失、発汗、浮腫、悪寒、不眠症、不明瞭発語、嘔声、傾眠の記載があるが、これらの事象のうち、現在までに国内で集積された副作用は、悪寒1例のみである。よって、現時点では国内添付文書への追記は行わないが今後も副作用の収集、評価に努める。さらに、今まで国内で報告された副作用の中で、使用上の注意から予測できない副作用は認められたものの、いずれも報告件数も少なく(多弁2件、躁状態、知覚異常、ジスキネジー、精神症状、躁うつ病、下肢のしびれ、肺胞出血、潮紅、頻呼吸、頻脈、

腹部膨満、咽頭炎、悪性黒色腫、肝不全、腎不全、カリニ肺炎、突然死、骨痛それぞれ1件)問題のないものと判断する。

VCRの申請者は以下のように回答した。

米国においては脳腫瘍に関する効能・効果は承認されておらず、他の適応症においてもPCZ、ACNU及びVCRの併用療法に係わる記載はなかった。本邦の添付文書に記載のない副作用として、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、膀胱アトニーがあった。肝中心静脈閉塞症に関する記載はVCR Core Data Sheetに記載されており、国内でも現在までに5例の報告があることから、「重要な基本的注意」の項に「(8)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。」を追記する。肝中心静脈閉塞症以外に関しては、いずれも国内での報告件数が少なく(顎の疼痛2件、咽頭痛2件、耳下腺痛1件、骨痛0件、筋肉痛3件(うち1件は担当医師の協力が得られず詳細が不明)、頭痛0件、膀胱アトニー0件)、現時点での添付文書への記載は必要ないと考える。

機構は、米国添付文書と国内添付文書の記載方法に関するガイドライン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、これらの回答を了承した。

#### 添付文書上で新たに注意喚起を行うべき内容について

抗がん剤報告書中に本剤による有害事象或い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、添付文書に記載のないものについては、国内での集積状況を示した上で、添付文書への記載の必要性について検討するよう求めた。

PCZの申請者は以下のように回答した。

添付文書に記載のない有害事象或いは副作用として、カリニ肺炎、腫瘍内出血、脳内出血、硬膜下血腫、呼吸不全、好中球減少、体重減少、意識障害、知覚障害が抗がん剤報告書中に示されているが、現在までに国内で集積した報告の中で、上記の副作用で報告されたものは、カリニ肺炎の1例のみである。カリニ肺炎については、重大な基本的注意の(2)に感染症を記載している。腫瘍内出血、脳内出血、硬膜下血腫は出血に関連した事象であり、出血については重大な基本的注意の(2)に出血傾向に関して、さらに副作用の(2)その他の副作用に出血を記載している。好中球減少は血球減少に関する事象であり、重大な基本的注意の(1)に骨髄抑制に関して、さらに副作用の(2)その他の副作用に白血球減少を記載している。意識障害、知覚障害、呼吸不全、体重減少については、現在まで国内報告がないため、現時点で添付文書に追加記載は行わず、今後の国内の副作用の収集、評価した結果をもって検討していく所存であると回答した。

VCRの申請者は以下のように回答した。

添付文書に記載のない有害事象或いは副作用として、腫瘍内出血、脳内出血、硬膜下血腫が抗がん剤報告書中に示されているが、現在までの国内での副作用報告として、腫瘍内出血1件、脳内出血1件、硬膜下血腫0件であり、いずれも出血に関連しており、添付文書「2.重要な基本的注意」(2)、(3)の項、「4.副作用」(1)重大な副作用 2)骨髄抑制、5)消化管出血・消化管穿孔の項及び「4.副作用」(2)その他の副作用に、骨髄抑制による出血傾向については注意喚起を既に行っており、また症例数も少なく、現時点では添付文書への追記は行わない。

機構は申請者の回答を了承した。

#### 4) その他の事項について

機構は、PCZ 及び VCR の悪性星細胞腫並びに乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する海外での承認状況（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。

PCZ の申請者は、PCZ は米国、カナダ、フランス、ドイツ、オランダ、イタリア、スペインの 7 カ国で承認されているものの、脳腫瘍の効能が承認されているのはフランスのみであり、その用法・用量に関して、PCZ と VCR を含む併用療法に関する記載はなかったと回答した。VCR の申請者は、VCR は、米国、英国、フランス及びドイツにて承認されているが、いずれも脳腫瘍に関連した効能・効果は取得されていないと回答した。

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示すよう求めた。

VCR の申請者は、「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」及び「抗がん剤報告書：硫酸ビクリスチン（脳腫瘍）」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、平成 16 年 11 月 19 日までに該当する報告はなかったと回答した。

PCZ の申請者は、「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」及び「抗がん剤報告書：硫酸ビクリスチン（脳腫瘍）」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、平成 16 年 11 月 19 日までに 2 件の副作用報告があり、いずれも Glioblastoma を対象とした厚生労働省班研究（JCOG0305）に登録された症例で 2 件とも薬剤性皮膚炎であり非重篤であったと回答した。また、上記の薬剤性皮膚炎を含めて、1997 年以降脳腫瘍に使用された症例で副作用情報を収集した結果、副作用は 9 例 14 件であった。このうち重篤な副作用は 4 例 8 件（肝不全・腎不全・凝固障害・敗血症を来した症例が 1 例、骨髄異形成症候群 1 例、肝障害 1 例、全身性発作・突然死 1 例）、非重篤な副作用は 5 例 6 件（薬剤性皮膚炎 3 件、発疹 1 件、多形紅斑 1 件、発熱 1 件）であった。いずれも情報が不十分で関連性については評価困難であったと回答した。

機構は、学会発表、文献等を調査し、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 PCZ、ACNU、VCR のいずれかを含むがん化学療法を行った報告を検索した上で、（1）三剤併用、あるいは（2）硫酸ビクリスチンと塩酸プロカルバジンの併用療法に他の抗悪性腫瘍剤が加わった併用療法、について、国内での使用実態について考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

1993 年以降の国内報告で「脳腫瘍」、「硫酸ビクリスチン」、「塩酸プロカルバジン」、「塩酸ニムスチン」のキーワードで検索を行った結果、総説 13 件、症例報告 5 件、その他 4 件検出され、「脳腫瘍」、「硫酸ビクリスチン」、「塩酸プロカルバジン」のキーワードで検索を行った結果、総説 4 件、症例報告 7 件、その他 6 件が検出された。PAV 療法の用法・用量等の情報を詳細に入手できた報告（4 報、計 9 例）によると、PCZ の投与量は 60 mg/m<sup>2</sup> が 1 報、75mg/m<sup>2</sup> が 1 報、100 mg/m<sup>2</sup> が 2 報 7 例であった。VCR の投与量は、1.4mg/m<sup>2</sup> が 1 報、2mg/m<sup>2</sup> が 2 報 7 例、1.5mg/m<sup>2</sup> が 1 報であり、抗がん剤報告書の 1 日投与量と大きな相違はなく、妥当であると判断した。なお、ACNU 以外のニトロソウレア系薬剤を PCZ、VCR に併用した報告として、ラニムスチン（MCNU）を使用した 2 報、計 11 例があった。

機構は、海外において悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対しエビデンスを有する抗悪性腫瘍剤の併用療法は PCZ、CCNU、VCR の三剤併用療法（PCV 療法）であると考え、国内においては CCNU が承認されておらず、また、国内では少数であるが CCNU を ACNU に変更した PAV 療法に関する報告があることから、PAV 療法の国内で使用実態があると推測し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において「悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対し、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビクリスチン）においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献（「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」、「抗がん剤報告書：硫酸ビクリスチン（脳腫瘍）」等）を熟

読すること。」と記載するよう申請者に求め、申請者はこれを了承した。

なお、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、当該資料の内容については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、本薬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はないことから、再審査期間を設定する必要はないと判断した。

しかし、機構は、塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビンクリスチンの併用療法においては国内での使用実績が明らかではないことから、市販後の一定期間は、塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビンクリスチンの三剤を併用する抗がん剤併用療法を行った症例を、可能な限り全例収集し、有効性及び安全性を検討することを承認条件とする必要があると判断した。

[ 販 売 名 ] ナツラン

[ 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

悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫

[ 用法・用量 ] (今回追加部分)

2. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

プロカルバジンとして1日量60～75mg/m<sup>2</sup>を14日間経口投与し、これを6～8週毎に繰り返す。体表面積より算出されたプロカルバジンの1日量が75mg未満の場合は、50mg(1カプセル)、75mg以上125mg未満となった場合は100mg(2カプセル)、125mg以上175mg未満となった場合は150mg(3カプセル)を1日1～3回に分割して投与する。

[ 承認条件 ] (今回追加部分)

市販後の一定期間は、塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビンクリスチンの三剤を併用する抗がん剤併用療法を行った症例を、可能な限り全例収集し、有効性及び安全性を検討すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (今回追加部分)

悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対し、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビンクリスチン)においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献(「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン(脳腫瘍)」、「抗がん剤報告書：硫酸ビンクリスチン(脳腫瘍)」等)を熟読すること。

[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。

[販売名] オンコピン注射用1mg

[効能・効果] (今回追加部分)

4. 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  
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫

[用法・用量] (今回追加部分)

2. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠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として $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を、2回静脈注射する。1回目の投与の3週間後に2回目の投与を行い、6~8週を1クールとし、投与を繰り返す。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。

[承認条件] (今回追加部分)

市販後の一定期間は、塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビンクリスチンの三剤を併用する抗がん剤併用療法を行った症例を、可能な限り全例収集し、有効性及び安全性を検討すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (今回追加部分)

- (2) 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対し、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビンクリスチン)においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献(「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン(脳腫瘍)」、「抗がん剤報告書：硫酸ビンクリスチン(脳腫瘍)」等)を熟読すること。

[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)

- (8) 本剤と他の抗悪性腫瘍との併用により、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。