

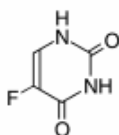
審査報告書

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] 5-FU注250協和
[一 般 名] フルオロウラシル
[申 請 者] 協和醗酵工業株式会社
[申請年月日] 平成16年11月17日
[剤型・含量] 注射剤・1管中日局フルオロウラシル250mg
[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：C₄H₃FN₂O₂

分子量：130.08

化学名：5-フルオロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン

[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：フルオロウラシル（頭頸部がん）」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〕 5-FU注250協和
〔一 般 名〕 フルオロウラシル
〔申 請 者〕 協和醸酵工業株式会社
〔申請年月日〕 平成16年11月17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：フルオロウラシル（頭頸部がん）」に関する事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構は頭頸部癌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。

- 「抗がん剤報告書：フルオロウラシル及びアイソボリン（大腸がん）」

〔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
頭頸部癌

〔用法・用量〕（今回追加部分）

3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000 mg/m²(体表面積)までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を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。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

審査報告

平成17年1月11日

1. 品目の概要

[販 売 名] 5-FU注250協和
[一 般 名] フルオロウラシル
[申 請 者] 協和醸酵工業株式会社
[申請年月日] 平成16年11月17日
[剤型・含量] 注射剤・1管中日局フルオロウラシル250mg

[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緩解

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、頭頸部癌

ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。

食道癌、肺癌

レボホリナート・フルオロウラシル療法

結腸・直腸癌、胃癌(手術不能又は再発)

[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. 単独で使用する場合

- 1) フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 2) フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 3) フルオロウラシルとして、通常成人1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 4) フルオロウラシルとして、通常成人1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。

また、必要に応じて動脈内に通常成人1日5mg/kgを適宜注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

頭頸部癌の場合

5) フルオロウラシルとして、成人1日1000 mg/m²(体表面積)を限度とし4～5日間持続静注する。これを3週間以上の間隔で投与する。

2. 他の抗腫瘍剤又は放射線と併用する場合

- 1) フルオロウラシルとして、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

頭頸部癌の場合

2) 上記1) 又は1. 単独で使用する場合は5) に従う。

3. レボホリナート・フルオロウラシル療法

結腸・直腸癌の場合

- 1) フルオロウラシルとして、通常成人1回600mg/m² (体表面積) を3分以内に緩徐に静脈内注射する。これを週1回6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 2) フルオロウラシルとして、通常成人1日400 mg/m² (体表面積) を静脈内に注射し、続けてフルオロウラシル600 mg/m² (体表面積) を22時間持続静注する。これを、2日間連続して行い、2週間毎繰り返す。
- 3) フルオロウラシルとして、通常成人2600 mg/m² (体表面積) を限度とし24時間持続静注する。これを、週1回6回繰り返し、2週間休薬する。
- 4) フルオロウラシルとして、通常成人400 mg/m² (体表面積) を静脈内に注射し、続けてフルオロウラシル通常成人2400～3000 mg/m² (体表面積) を46時間持続静注する。これを、2週間毎繰り返す。

胃癌（手術不能又は再発）の場合

上記1) に従う。

[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：フルオロウラシル（頭頸部がん）」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、フルオロウラシル(5-FU)は国内では頭頸部腫瘍に対する効能・効果を有しているが、その承認用量は国内で実際使用されている用量と比較して少ないこと、海外では頭頸部癌に対しフルオロウラシル(5-FU) 1,000mg/m²/日を 4～5 日間持続静注を単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射と併用することにより奏効率が高くなること及び臓器機能温存に有効であることのエビデンスを有し、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から、頭頸部癌に対するフルオロウラシルの持続静注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。)。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 6 月 25 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」を元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、頭頸部癌に対する 5-FU の持続静注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。

同年 10 月 4 日に協和発酵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フルオロウラシル製剤の頭頸部癌に対する効能に関して承認事項一部変更承認申請の依頼並びにこの変更申請の取扱い(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)。

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：フルオロウラシル(頭頸部がん)」が資料として提出された。

当該報告書では、無作為化比較試験等の公表論文を 9 報、教科書 5 種類、学会等の診療ガイドライン 1 種類を示し、頭頸部癌に対する 5-FU の持続静注療法の有効性・安全性は医学薬学上公知であるとしている。

頭頸部癌の治療方法としては「手術や放射線治療が主体であり、現状での化学療法の効果は、単独では治癒にいたらしめることは不可能である。しかしながら、頭頸部領域に存在する病変

の制御が予後に関与してくる 反面、この領域に嚥下・発声といった機能、そして美容面が患者の QOL に大きく影響しているため、化学療法を用いてこれらの問題を解決するような研究が行われており、それが初回治療として導入化学療法や化学療法併用放射線療法といった形で行われ報告されてきている。転移再発症例に対する治療においても化学療法が行われているが、これは生存期間延長や QOL の一時的な改善に寄与しているにすぎない。」(検討会報告書 p.11) とし、5-FU を用いた化学療法の臨床的位置付けとして「シスプラチン (CDDP) と 5-FU 持続静注療法 (FP 療法) は、初回報告以来既に 20 余年が経っているが、いまだに頭頸部癌化学療法における初回治療、転移・再発症例での標準治療として位置づけられている。また 5-FU の持続静注療法も、転移・再発症例での治療として存在している。」(検討会報告書 p.11) としている。

国内における使用状況については、5-FU の投与方法は 600 ~ 800 mg/m²/日 × 4 ~ 5 日間持続静注で汎用されており、FP 療法として、CDDP 80mg/m²/日、5-FU 600 ~ 800mg/m²/日 × 5 日間持続静注での使用に関する 4 報が記載されている。その他、THP-ADM (ピラルピシン)、CDDP、5-FU の併用を行った報告 1 報、CDGP (ネダブラチン) /5-FU による併用第 I 相試験の報告 1 報が記載されている。化学療法と放射線照射の併用に関しては、FP 療法 (5-FU 800mg/m²/日 × 5 日間持続静注療法) に放射線照射を併用した 1 報並びに現在、多施設による厚生労働省がん研究助成 (計画研究 14-15) 「頭頸部癌に対する放射線化学療法の適応と有効性の評価に関する研究」班、「上咽頭癌に対する化学療法 (CDDP、5-FU) と放射線治療との交替療法 - 第 Ⅰ 相試験」が行われていること、が記載されている (検討会報告書 p.12)。

安全性評価に関しては、「CDDP/5-FU 療法、5-FU 単独療法自体かなり以前より行われている治療法であるため、今回申請する用法・用量では既に実地医療で十分行われている状況である。しかし、この用法・用量であったとしても、頭頸部癌に対する化学療法を既に行っていて、かつ精通している施設でなければ、口内炎、下痢、悪心・嘔吐などの代表される副作用や、併用するプラチナ系薬剤の副作用に対しても十分な管理が可能なレベルではない可能性もあり、特定の施設に限った形での使用にすべきであると考えられる。化学療法併用放射線治療を行う場合には放射線治療の有害反応も増強され、治療関連死の報告もあるため、化学療法に対する管理のみならずこの領域特有の放射線障害に対する管理に対しても熟知した医師が行う又は参加しなければ安全性は担保できかねると考えられる。これは、さらに経験のある特定の施設に限った形での使用にすべきであると考えられる。」としている (検討会報告書 p.13)。

(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 0630011 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を行わず、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、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、一般の申請効能・効果である頭頸部癌においては、その原発巣が頭頸部領域であり、その解剖学的特性から、特に放射線照射を行った場合に緊急処置を要する副作用・合併症が出現することがあるため、機構は、後述するように警告欄、用法・用量に関連する使用上の注意、重要な基本的注意において本薬を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合の注意喚起を行うよう、申請者に指示している。

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

頭頸部癌に対する本薬を含むがん化学療法は、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、本薬の「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、申請者はこの内容を警告に記載すると回答した。

更に、機構は、「化学療法併用放射線治療を行う場合には放射線照射の有害反応が増強され、治療関連死の報告もあるため、化学療法に対する管理のみでなくこの領域特有の放射線障害に対する管理に対しても熟知した医師が行う又は参加しなければ安全性は担保できかねると考えられる。」（検討会報告書 p.13）ことから、この内容について警告欄、用法・用量に関連する使用上の注意、重要な基本的注意に記載することを指示した。

申請者は、警告欄に「3）頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・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」の項参照）」と記載すると回答し、機構は、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「頭頸部癌に対するフルオロウラシル(5-FU)の持続静注療法」とされているため、5-FU の既承認の効能・効果である「下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍」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、5-FU 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。

申請者は、5-FU の既承認の効能・効果の項に「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「頭頸部癌」を追加すると回答した。

機構は、回答を了承した。

また、機構は既承認の用法・用量及び効能・効果に含まれている「抗腫瘍剤」は「抗悪性腫瘍剤」と変更するように求め、申請者は変更すると回答した。

用法・用量について

機構は、今般の申請用法・用量は、頭頸部癌に対する 5-FU と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の用法・用量並びに頭頸部癌に対する 5-FU 単剤での用法・用量であるため、用法・用量にこの旨を明記するように指示した。

申請者は、5-FU の用法・用量は「頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合」として、「他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして、1 日 1000mg/m²（体表面積）までを 4～5 日間連日で持続点滴する。投与を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。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。」と記載すると回答した。

更に、頭頸部癌はその解剖学的特性から、原疾患による合併症として気道狭窄・気道閉塞等の致死合併症が起こりうることに加えて、化学療法と放射線照射を併用して行う場合には放射線照射の合併症である浮腫により、更に致死合併症が起こる危険性が高い（「警告欄の記載について」の「添付文書上で新たに注意喚起を行うべき内容について」の項参照）よって、患者の状態に応じて 5-FU の適切な減量が必要な場合があることを、用法・用量に関連する使用上の注意の欄において注意喚起するよう指示した。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意に「頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること（「重要な基本的注意」の項参照）」と記載すると回答し、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での添付文書案の記載内容の差異について

機構は、フルオロウラシルの最新の米国添付文書（入手可能であれば EU 諸国）と本申請効能での添付文書案の記載内容との差異について申請者に尋ね、異なる記載とする必要がある箇所については、その理由について説明を求めた。

申請者は、以下の旨の回答をした。

本申請にかかわる記載は、米国では頭頸部癌に関する効能・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、米国添付文書に記載のある安全性の情報は網羅している。CCDS（1997 年 10 月）は現行の添付文書と整合性がとれている。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、14 項目の内容が認められた（食道咽頭炎、無顆粒球症、皮膚乾燥、亀裂、視覚変化、羞明、錯乱、多幸症、血栓性静脈炎、鼻出血、視神経炎、溶血性貧血、気管支攣縮、薬物相互作用（マイトマイシンとの長期併用後に溶血性尿毒症症候群が発現）これらの副作用の国内での集積状況を確認した結果、本剤との関連性が不明である、又は国内での報告がない副作用であり、本申請において添付文書への新たな記載は行わない。

機構は、上記の副作用の国内副作用報告を確認した。その内訳は、無顆粒球症 3 件、視覚変化 10 件、羞明 1 件、錯乱 2 件、視神経炎 10 件、薬物相互作用（マイトマイシンとの長期併用後に溶血性尿毒症症候群が発現）2 件で、これらの副作用報告中に、頭頸部癌患者に関する報告は認められなかった。

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、申請者に対して、検討会報告書中に記載のある「放射線治療併用の場合における主な副作用は、放射線照射野内の皮膚炎、高度の口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少、頸部皮膚の繊維化などであり、放射線治療単独の場合と比較して高度となり、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、痛みに対するコントロール、気道管理など、多岐にわたる補助療法が必要となる」(検討会報告書 p.5) 旨について、重要な基本的注意の項に記載するよう申請者に指示した。なお、機構は「気道管理」の意味については、原疾患並びに放射線照射の合併症としての浮腫により気道狭窄・気道閉塞を来した場合には、必要に応じて適切に気道確保を行う意味であることを、ワーキンググループに確認しており、この旨を明確に記載するよう申請者に指示した。

申請者は、「4) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性がある。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の繊維化・口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となることが知られているので、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。」と記載すると回答し、機構はこれを了承した。

4) その他の事項について

機構は、5-FU の頭頸部癌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。

申請者は、米国及び英国において頭頸部癌の効能・効果は承認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。

申請者は、以下のように回答した。

1999年1月1日から2004年12月17日までに厚生労働省へ副作用・感染報告を行った症例のうち、頭頸部癌に対して本剤を1000mg/body/日以上投与を行った症例を調査した。29例の報告を行っており、骨髄抑制3件、好中球減少症2件、白血球減少症1件、汎血球減少症2件、間質性肺炎2件、成人呼吸窮迫症候群1件、腸炎2件、骨髄異形成症候群1件、急性骨髄性白血病1件、白質脳症6件、異型狭心症1件、不整脈(VF、PVT)1件、胃潰瘍2件、てんかん様発作1件、胸水1件、発熱3件、全身浮腫1件、口内炎2件、水様下痢1件、血便1件、心不全1件、便潜血陽性1件、意識レベルの低下3件、消化管出血1件、心筋梗塞1件、メレナ1件、下痢1件、十二指腸潰瘍1件、高アンモニア血症1件、嚥下性肺臓炎2件、粘膜の炎症1件、脱水1件、耐糖能異常1件、電解質失調1件、中毒性膿疱性皮疹1件、アナフィラキシー様反応1件であった。このうち、未知の副作用は、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、不整脈(VF、PVT)、胸水、嚥下性肺臓炎、粘膜の炎症、脱水、耐糖能異常、電解質失調、中毒性膿疱性皮疹であった。

機構は、現在の添付文書に記載のない未知の副作用については、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、国内の適応外使用等で頭頸部癌に関して本薬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すよう求めたところ、申請者より5報の公表文献が提出された。

機構は、検討会報告書中に、本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。

申請者は、以下のように回答した。

検討会報告書に記載があり国内の添付文書に記載のない副作用は、「経管栄養」、「気管切開」、「体重減少」が認められたが、検討会報告書中には「口内炎による経口摂取量の減少から経管栄養を要した」及び「B群で口内炎がA群の放射線治療単独と比較して高度となっており、その対処としての鎮痛剤、低栄養状態(体重減少)に対する経管栄養の開始」と記載されており、これらは「4. 副作用 1) 重大な副作用 (10) 重症な口内炎」の記載より予測可能と考える。また、NCI-CTCにおいて「口内炎/咽頭炎」のGrade 4に該当する事象は「重症の潰瘍：経管栄養、経静脈栄養または予防的挿管を要する」とされている。よって、「経管栄養」、「気管切開」、「体重減少」については添付文書上での対応は行わない。

機構は回答を了承した。

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、がん化学療法及び放射線照射に関する十分な知識・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、申請効能は癌種の追加であり既承認効能と明らかに異質な効能ではなく、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から、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
頭頸部癌

[用法・用量] (今回追加部分)

3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000 mg/m² (体表面積) までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を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。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

[警告] (今回下線部追加・変更)

1) 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。

2) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法：

メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。

なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。

3) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・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」の項参照]

4) デガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[「相互作用」の項参照]

[用法・用量に関連する使用上の注意]（今回追加部分）

頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

[重要な基本的注意]（今回追加部分）

4) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性がある。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の線維化・口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となることが知られているので、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。