

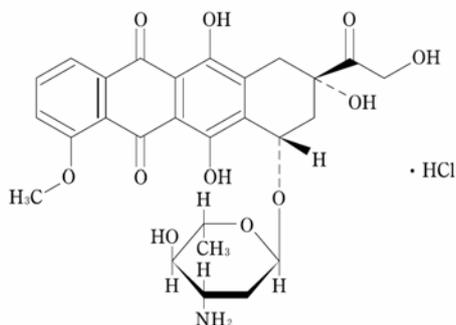
審査報告書

平成17年8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] ファルモルピシン注¹⁾、ファルモルピシンRTU注射液¹⁾、塩酸エピルピシン注10mg「メルク」²⁾、塩酸エピルピシン注50mg「メルク」²⁾
- [一般名] 塩酸エピルピシン
- [申請者] ファイザー株式会社¹⁾、メルク・ホエイ株式会社²⁾
- [申請年月日] 平成17年5月12日¹⁾、平成17年7月12日²⁾
- [剤型・含量] 注射剤・1バイアル中塩酸エピルピシン10mg（力価）、同50mg（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

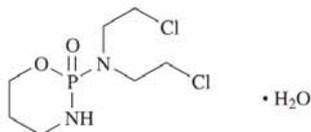
分子量：579.98

化学名：(2S,4S)-4-(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-α-L-アラビノ-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-ジオン塩酸塩

- [販売名] 注射用エンドキサソ100mg、同500mg
- [一般名] シクロホスファミド
- [申請者] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 平成17年4月22日
- [剤型・含量] 注射剤・1瓶中シクロホスファミド106.9mg、同534.5mg（それぞれシクロホスファミド無水物換算として100mg、500mgに相当）

[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・H₂O

分子量：279.10

化学名：2-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキシアザホスホリン2-オキシド-水和物

[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17年2月2日付薬食審査発第0202016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」に基づく迅速審査。

平成17年2月2日付薬食審査発第0202012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（なお、平成17年2月2日付薬食審査発第0202014号は平成17年2月7日付薬食審査第0207001号に差替えが行われ、さらに平成17年6月1日付薬食審査発第0601004号に差替えが行われた）。

「抗がん剤報告書：エピルピシン（乳癌EC療法、CEF療法）」及びこれを補完する「乳癌の術後化学療法におけるCyclophosphamide(CPA)の投与量について」は平成17年1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17年8月11日作成

- [販売名] ファルモルピシン注¹⁾、ファルモルピシンRTU注射液¹⁾、塩酸エピルピシン注10mg「メルク」²⁾、塩酸エピルピシン注50mg「メルク」²⁾
- [一般名] 塩酸エピルピシン
- [申請者] ファイザー株式会社¹⁾、メルク・ホエイ株式会社²⁾
- [申請年月日] 平成17年5月12日¹⁾、平成17年7月12日²⁾
- [剤型・含量] 注射剤・1バイアル中塩酸エピルピシン10mg(力価)、同50mg(力価)
-
- [販売名] 注射用エンドキサン100mg、同500mg
- [一般名] シクロホスファミド
- [申請者] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 平成17年4月22日
- [剤型・含量] 注射剤・1瓶中シクロホスファミド106.9mg、同534.5mg(それぞれシクロホスファミド無水物換算として100mg、500mgに相当)

審査結果

平成17年1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：エピルピシン(乳癌EC療法、CEF療法)」及び「乳癌の術後化学療法におけるCyclophosphamide(CPA)の投与量について」に関する事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構は乳癌EC療法、CEF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、本申請品目のうち、シクロホスファミドについては、同時に以下の抗がん剤報告書等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：ドキソルピシン(乳癌AC療法)」及びこれに追補された「乳癌の術後化学療法におけるCyclophosphamide(CPA)の投与量について」

[販売名] ファルモルピシン注、塩酸エピルピシン注10mg「メルク」、塩酸エピルピシン注50mg「メルク」

[効能・効果](今回追加部分)

2. 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
乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)

[用法・用量](今回追加部分)

乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- ・シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。
 - ・シクロホスファミド、フルオロウラシルとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。
- なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

[販 売 名] ファルモルピシンRTU注射液

[効能・効果]（今回追加部分）

2. 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
乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

[用法・用量]（今回追加部分）

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- ・シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして100mg（力価）/m²（体表面積）を1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。
 - ・シクロホスファミド、フルオロウラシルとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして100mg（力価）/m²（体表面積）を1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。
- なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

[販 売 名] 注射用エンドキサン100mg、同500mg

[効能・効果]（今回追加部分）

2. 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
乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

[用法・用量]（今回追加部分）

2. 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

- (2) 塩酸エピルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600 mg/m²（体表面積）を

静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

- (3) 塩酸エピルピシン、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

審査報告

平成17年8月11日

1. 品目の概要

[販売名] ファルモルピシン注¹⁾、ファルモルピシンRTU注射液¹⁾、塩酸エピルピシン注10mg「メルク」²⁾、塩酸エピルピシン注50mg「メルク」²⁾

[一般名] 塩酸エピルピシン

[申請者] ファイザー株式会社¹⁾、メルク・ホエイ株式会社²⁾

[申請年月日] 平成17年5月12日¹⁾、平成17年7月12日²⁾

[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中塩酸エピルピシン10mg（力価）、同50mg（力価）

[販売名] 注射用エンドキササン100mg、同500mg

[一般名] シクロホスファミド

[申請者] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成17年4月22日

[剤型・含量] 注射剤・1瓶中シクロホスファミド106.9mg、同534.5mg（それぞれシクロホスファミド無水物換算として100mg、500mgに相当）

[販売名] ファルモルピシン注

[申請時の効能・効果]（変更なし）

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）

[申請時の用法・用量]（下線部今回追加部分）

急性白血病の場合

塩酸エピルピシンとして15 mg（力価）/m²（体表面積）を約20 mLの日局注射用水に溶解し、1日1回5～7日間連日静脈内に投与し3週間休薬する。これを1クールとし、必要に応じて2～3クール反復する。

悪性リンパ腫の場合

塩酸エピルピシンとして40～60 mg（力価）/m²（体表面積）を約20 mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

乳癌、卵巣癌、胃癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）の場合

塩酸エピルピシンとして60 mg（力価）/m²（体表面積）を約20 mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

乳癌（手術可能例における術前あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

シクロホスファミドとの併用（EC療法）、あるいは更にフルオロウラシルを追加する併用（CEF療法）において、塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3週休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。

なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

肝癌の場合

塩酸エピルピシンとして60 mg（力価）/m²（体表面積）を約20 mLの日局注射用水に溶解し、肝動脈内に挿入されたカテーテルより、1日1回肝動脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

膀胱癌（表在性膀胱癌に限る）の場合

塩酸エピルピシンとして60 mg（力価）を30 mLの日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2～4クール反復する。

注入に際しては、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後、同カテーテルより塩酸エピルピシン溶液を注入し、1～2時間膀胱腔内に把持する。

なお投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。（乳癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合を除く。）

[販 売 名] ファルモルピシンRTU注射液

[申請時の効能・効果]（変更なし）

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）

[申請時の用法・用量]（下線部今回追加部分）

急性白血病の場合

塩酸エピルピシンとして15 mg（力価）/m²（体表面積）を1日1回5～7日間連日静脈内に投与し3週間休薬する。これを1クールとし、必要に応じて2～3クール反復する。

悪性リンパ腫の場合

塩酸エピルピシンとして40～60 mg（力価）/m²（体表面積）を1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

乳癌、卵巣癌、胃癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）の場合

塩酸エピルピシンとして60 mg（力価）/m²（体表面積）を1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

乳癌（手術可能例における術前あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

シクロホスファミドとの併用（EC療法）、あるいは更にフルオロウラシルを追加する併

用(CEF療法)において、塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして100mg(力価)/m²(体表面積)を1日1回静脈内に投与し3週休薬する。これを1クールとし、通常4~6クール反復する。

なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

肝癌の場合

塩酸エピルピシンとして60 mg(力価)/m²(体表面積)を肝動脈内に挿入されたカテーテルより、1日1回肝動脈内に投与し3~4週休薬する。これを1クールとし、通常3~4クール反復する。

膀胱癌(表在性膀胱癌に限る)の場合

塩酸エピルピシンとして60 mg(力価)を1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2~4クール反復する。

注入に際しては、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後、同カテーテルより塩酸エピルピシン溶液を注入し、1~2時間膀胱腔内に把持する。

なお、投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。(乳癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合を除く。)

[販 売 名] 塩酸エピルピシン注10mg「メルク」、塩酸エピルピシン注50mg「メルク」

[申請時の効能・効果](今回変更なし)

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌(膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍)

[申請時の用法・用量](下線部今回追加部分)

急性白血病の場合

塩酸エピルピシンとして15 mg(力価)/m²(体表面積)を約20 mLの日局注射用水に溶解し、1日1回5~7日間連日静脈内に投与し3週間休薬する。これを1クールとし、必要に応じて2~3クール反復する。

悪性リンパ腫の場合

塩酸エピルピシンとして40~60 mg(力価)/m²(体表面積)を約20 mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3~4週休薬する。これを1クールとし、通常3~4クール反復する。

乳癌、卵巣癌、胃癌、尿路上皮癌(膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍)の場合

塩酸エピルピシンとして60 mg(力価)/m²(体表面積)を約20 mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3~4週休薬する。これを1クールとし、通常3~4クール反復する。

肝癌の場合

塩酸エピルピシンとして60 mg(力価)/m²(体表面積)を約20 mLの日局注射用水に溶解し、肝動脈内に挿入されたカテーテルより、1日1回肝動脈内に投与し3~4週休薬する。こ

れを1クールとし、通常3～4クール反復する。

膀胱癌（表在性膀胱癌に限る）の場合

塩酸エピルピシンとして60 mg（力価）を30 mLの日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2～4クール反復する。

注入に際しては、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後、同カテーテルより塩酸エピルピシン溶液を注入し、1～2時間膀胱腔内に把持する。

なお、投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。

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の場合

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

EC療法（塩酸エピルピシン、シクロホスファミド併用療法）において、塩酸エピルピシンとして100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、静脈内に注入する。標準的な投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシン100mg（力価）/m²及びシクロホスファミド600mg/m²を1日目に投与し、3週休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。

なお、塩酸エピルピシンの投与量は年齢、症状により適宜減量する。

CEF療法（シクロホスファミド、塩酸エピルピシン、フルオロウラシル併用療法）において、塩酸エピルピシンとして100mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、静脈内に注入する。標準的な投与量及び投与方法は、シクロホスファミド500mg/m²、塩酸エピルピシン100mg（力価）/m²、フルオロウラシル500mg/m²を1日目に投与し、3週休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。

なお、塩酸エピルピシンの投与量は年齢、症状により、適宜減量する。

[販 売 名] 注射用エンドキサン100mg、同500mg

[申請時の効能・効果]（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. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、肺癌、乳癌
急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫、乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

2. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等）

[申請時の用法・用量] (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。なお、点線部分は、今回の変更承認申請がされる前に既に変更承認申請(平成16年12月22日申請)が行われ、当該部分の削除について審査中の部分を示している。)

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

(1) 単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回100mgを連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。

総量3000~8000mgを投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。

白血球数が減少してきた場合は、2~3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。

間欠的には、通常成人300~500mgを週1~2回静脈内に注射する。

必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。

また、病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200~1000mgを急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して1回1000~2000mgを局所灌流により投与してもよい。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

1) 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)、横紋筋肉腫、悪性黒色腫の場合 単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

2) 乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)の場合

a. ドキソルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回600mg/m²(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

b. エピルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回600mg/m²(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

c. エピルピシン、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回500mg/m²(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

2. 造血幹細胞移植の前治療

- (1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する。
- (2) 重症再生不良性貧血の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。
- (3) 悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。
患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。
- (4) 遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等）の場合
通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間又は1日1回60 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。
また、Fanconi貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量40 mg/kg（5～10 mg/kgを4日間）を超えないこと。

注射液の調製法

シクロホスファミド（無水物換算）100 mg（1瓶）に生理食塩液5 mLを加えて溶解する。
500 mg（1瓶）では生理食塩液25 mLを加えて溶解する。

[特記事項]

平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

平成17年2月2日付薬食審査発第0202016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」に基づく迅速審査。

平成17年2月2日付薬食審査発第0202012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（なお、塩酸エピルピシンに関して、平成17年2月2日付薬食審査発第0202014号は平成17年2月7日付薬食審査第0207001号に差替えが行われ、さらに平成17年6月1日付薬食審査発第0601004号に差替えが行われた）。

「抗がん剤報告書：エピルピシン（乳癌EC療法、CEF療法）」及びこれを補完する「乳癌の術後化学療法におけるCyclophosphamide（CPA）の投与量について」は平成17年1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悪性腫瘍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、

塩酸エピルピシン及びシクロホスファミドは、国内では乳癌に関する効能・効果を有しており、国内の医療実態としては乳癌の術前、術後化学療法に広く使用されていると考えられるが、塩酸エピルピシン 100mg/m² とシクロホスファミド 600mg/m² を 1 日目に投与し、3 週間毎に繰り返す併用療法（EC 療法）、塩酸エピルピシン 100mg/m² とシクロホスファミド 500mg/m² 及びフルオロウラシル 500mg/m² を 1 日目に投与し、3 週間毎に繰り返す併用療法（CEF 療法）に用いる塩酸エピルピシン及びシクロホスファミドの用法・用量は承認されていないこと、EC 療法及び CEF 療法は国内外の診療ガイドライン等において記述されていることから、EC 及び CEF 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、抗悪性腫瘍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 EC 療法及び CEF 療法の承認用法・用量の変更についての WG 報告書案は平成 16 年 11 月 24 日に開催された「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「抗がん剤報告書」、「乳癌の術後化学療法における Cyclophosphamide（CPA）の投与量について」とされ、平成 17 年 1 月 21 日の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、「抗がん剤報告書」及び「乳癌の術後化学療法における Cyclophosphamide（CPA）の投与量について」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、EC 療法及び CEF 療法の塩酸エピルピシン及びシクロホスファミド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は一定の根拠を有し、承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

ファイザー株式会社^{A)}及びメルク・ホエイ株式会社^{B)}に対する塩酸エピルピシン、塩野義製薬株式会社^{C)}に対するシクロホスファミドの、EC 療法及び CEF 療法に係わる用法・用量の変更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 17 年 2 月 7 日付薬食審査第 0207001 号医薬食品局審査管理課長通知^{A)}、平成 17 年 6 月 1 日付薬食審査第 0601004 号医薬食品局審査管理課長通知^{B)}、平成 17 年 2 月 2 日付薬食審査第 0202012 号医薬食品局審査管理課長通知^{C)}）。本申請は、ファイザー株式会社、メルク・ホエイ株式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 17 年 2 月 2 日付薬食審査第 0202016 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」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独立行政法人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報告書である「抗がん剤報告書：エピルピシン（乳癌 EC 療法・CEF 療法）」及び「乳癌の術後化学療法における Cyclophosphamide（CPA）の投与量について」が資料として提出された。

当該抗がん剤報告書では、申請効能・効果に関するエピルピシン及びシクロホスファミドの併用療法（EC 療法）、シクロホスファミド、エピルピシン及びフルオロウラシルの併用療法（CEF 療法）について、無作為化比較試験等の公表論文を 3 報、教科書 2 種類、総説等 3 報、学会等の診療ガイドライン 4 種類を示し、医学薬学上公知であるとしている（抗がん剤報告書 2. 公知の取扱いについて）。

乳癌の術前、あるいは術後療法における EC 療法・CEF 療法の臨床的な位置付けとしては、「乳癌の術前、及び術後化学療法において、現時点では CEF、及び EC 療法は標準的レジメンの一つであり、また、術後化学療法における CMF 療法（機構注：シクロホスファミド、メトトレキサート及びフルオロウラシルの併用療法）との比較試験結果より、CEF 療法、及び EC 療法における EPI（機構注：塩酸エピルピシン）の 1 回投与量 100mg/m² は最も有効性が高い用量と考えられている。」（抗がん剤報告書 4. 本療法の位置付けについて）と記載されている。

国内における本剤の使用状況については、乳癌の術前、あるいは術後に対する EPI を含む併用療法の検討としての、国内での使用経験を示す 4 報の学会発表の報告が行われていることが記載されている（抗がん剤報告書 5. 国内における本剤の使用状況について）。

安全性評価に関しては、「乳癌の術後化学療法における EC、及び CEF 療法の主な有害事象は、悪心・嘔吐、脱毛及び白血球減少である。その他、発熱性好中球減少、感染、口内炎、下痢、出血性膀胱炎、肝機能異常、皮膚の色素沈着及び爪の変色などである（J Clin Oncol 19: 602, 2001、J Clin Oncol 19: 3103, 2001）」。また、「晩期に認められる有害事象は、心不全、無月経及び治療関連白血病などである（N Engl J Med 344: 1997, 2001、J Clin Oncol 21: 3066, 2003、J Clin Oncol 22: 3070, 2004）」。また、「乳癌術後に 6 コースの CEF 療法（シクロホスファミド 500mg/m²、塩酸エピルピシン 100mg/m²、フルオロウラシル 500mg/m²、3 週間隔投与）を受けた際には、心機能について長期の経過観察が必要であることが示唆された。」としている（抗がん剤報告書 6. 本剤の安全性に関する評価）。また、「化学療法に熟知した医師が、主な有害事象である骨髄抑制、粘膜炎、及び悪心・嘔吐、さらに心毒性や 2 次性白血病などの晩期毒性にも十分に注意して治療を行い、さらに心毒性や 2 次性白血病などの晩期毒性に留意し長期経過観察を行うのであれば、乳癌術前、あるいは術後に対する CEF、及び EC 療法の安全性は担保できると考えられる。」（抗がん剤報告書 6. 本剤の安全性に関する評価）。また、「国内での CEF 療法（シクロホスファミド 500mg/m²、塩酸エピルピシン 100mg/m²、フルオロウラシル 500mg/m²、3 週間隔投与）について、海外での有害事象の頻度、及び重篤度と相違があるとは判断できず、また骨髄抑制、及び悪心・嘔吐に十分注意すれば安全に施行可能であることが示唆された。」としている（抗がん剤報告書 6. 本剤の安全性に関する評価）。

(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 17 年 2 月 2 日付薬食審査発第 0202016 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ことは行わず、抗がん剤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

抗がん剤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機構は判断した（(1) 提出された資料の概要参照）。しかし、塩酸エピルピシン、シクロホスファミド共に、既承認用量を上回る用法・用量であり、抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」の項においては、「特に乳癌術後に anthracycline 系抗がん剤を投与後、縦隔や左胸壁に放射線照射を行った症例は心機能異常を来たすリスクが高くなることが示唆されており、放射線治療施行例では特に注意が必要である」、「塩酸エピルピシンを含む化学療法後の 2 次性白血病発症の頻度が CMF 療法よりも高いことが示唆される報告も存在するため、心毒性とともに 2 次性白血病など晩期毒性に十分注意して長期経過観察を行う必要がある」といった安全性に関する注意喚起の記載がされており、心毒性（特に放射線照射の施行例）や、2 次性白血病をはじめとする悪性腫瘍の発現に留意し、利益と不利益について患者に情報を伝える必要があること、また、治療の適応について十分に検討する必要があると考える。

機構はこれらについて、塩酸エピルピシンの添付文書並びにインタビューフォーム等において情報提供を行うよう申請者に指示した。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。

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、提出された添付文書（案）の記載について検討を行った。

警告について

今般の申請内容である乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する抗

がん剤併用療法は、がん化学療法に熟知した医師が使用するべきであると抗がん剤報告書に記載されていることから、機構は塩酸エピルピシン、シクロホスファミドの「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。」の内容を記載することを求め、各申請者により塩酸エピルピシン、シクロホスファミドの添付文書の警告欄に追加記載がされた。

効能・効果について

機構は、抗がん剤報告書における予定効能・効果は、「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）」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、抗がん剤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。各申請者は、塩酸エピルピシン、シクロホスファミドにおいて「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 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）」を追加すると回答し、機構はこれを了承した。

用法・用量について

機構は、今般の申請用法・用量は、乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する抗がん剤併用療法である EC 療法及び CEF 療法の用法・用量である旨を明記するように指示した。

シクロホスファミドの申請者は、シクロホスファミドの用法・用量を「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」として、「(2) 塩酸エピルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4~6 クール繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。(3) 塩酸エピルピシン、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4~6 クール繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。」と記載すると回答した。

また、塩酸エピルピシンの申請者は、以下のように記載すると回答した。
ファルモルピシン注、塩酸エピルピシン注 10mg「メルク」、塩酸エピルピシン注 50mg「メルク」及びファルモルピシン RTU 注射液の用法・用量を「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合」として、それぞれ「シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして 100mg（力価）/m²（体表面積）を約 20mL の日局注射用水に溶解し、1 日 1 回静脈内に投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、通常 4~6 クール反復する。・シクロホスファミド、フルオロウラシルとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして 100mg（力価）/m²（体表面積）を約 20mL の日局注射用水に溶解し、1 日 1 回静脈内に投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、通常 4

～6クール反復する。なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。」及び「シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして100mg(力価)/m²(体表面積)を1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。シクロホスファミド、フルオロウラシルとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして100mg(力価)/m²(体表面積)を1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。」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案を了承した。

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異について

機構は、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の有無について説明を求めた。

シクロホスファミドの申請者は、以下のように回答をした。

米国の添付文書(2003年版)及びCCDS(2003年版)の安全性に関わる内容の差異について米国添付文書又はCCDSに記載があり、国内添付文書に記載のない副作用としては「出血性大腸炎」、「急性膀胱炎」が挙げられる。これらの国内における副作用等安全性情報の集積はいずれも0件であり、現段階では国内添付文書へ反映せず、今後の副作用情報に注意していく。また、副作用以外で安全性に関わる記載内容の差異として「アントラサイクリン系薬剤(ドキシソルピシン)」、「筋弛緩剤(サクシニルコリン)」、「生ワクチン」、「インドメタシン」、「グレープフルーツ」との相互作用の記載が米国添付文書及びCCDSにされているが、これらについても国内における報告がないため、国内添付文書への反映は必要ないものとする。なお、アントラサイクリン系薬剤と本剤との併用による心毒性の増強については、本申請に係る抗がん剤報告書においてもこれらの情報を裏付ける記載はなく、抗がん剤報告書の内容を加味した上でも国内添付文書への反映は必要ないとする。

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等が異なること等から、米国添付文書の記載内容を、国内添付文書において全て同等に扱うことはできないものの、塩酸ドキシソルピシンの国内添付文書中の相互作用の項に「潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等」が記載されており、本剤においても注意喚起する必要があると考え、適切に記載するよう指示した。また、米国添付文書の「筋弛緩剤(サクシニルコリン)」と本剤の相互作用については、本剤がコリンエステラーゼ活性を阻害し筋弛緩剤の効果を増強するため、本剤投与後10日以内に麻酔薬を用いる場合には注意が必要である旨が書かれており、機構は、当該内容は相互作用の発現が明らかに予期されるものであることから、国内添付文書において注意喚起する必要があると判断し、シクロホスファミドの申請者に指示を行った。

シクロホスファミドの申請者は、アントラサイクリン系薬剤との相互作用については、両薬剤とも重大な副作用として心筋障害が認められており、また外国文献では、シクロホスファミドと塩酸ドキシソルピシンとの併用により、塩酸ドキシソルピシン単独投与時に比して低い累積投与量で心毒性が発現するとの報告や、アントラサイクリン系薬剤の前治療がシクロホスファミド

ドの心毒性のリスクファクターとなる可能性があるとの報告もあることから、心毒性の発現に注意する必要があると考えられるため、「相互作用，併用注意」の項に記載し、注意喚起すると回答した。また、「筋弛緩剤（サクシニルコリン）」との相互作用については、外国文献情報から、シクロホスファミドがコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害することにより、脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され遷延性無呼吸を起こす可能性が否定できないため、当該内容について添付文書の併用注意の項に記載すると回答した。

機構は、申請者のこれらの記載内容を了承した。また、機構は、その他の、CCDSに記載があって米国添付文書に記載がなされていない相互作用について内容を確認した結果、添付文書に記載する必要性はないものの、インタビュー・フォーム等で適正に情報提供するよう指示し、申請者はこれを了承した。国内添付文書に記載のない副作用である「出血性大腸炎」、「急性膵炎」については、国内集積症例がないため、今後の副作用情報に注意するものの現時点で添付文書に記載する必要性はないとの申請者の回答を機構は了承した。

また、塩酸エピルピシンの申請者は、以下のように回答をした。

最新の米国添付文書（2005年3月版）とCCDS（2001年5月版）と、本申請効能での添付文書との間で安全性に関わる内容の比較を行った結果、概ね安全性に係る記載については、米国添付文書並びにCCDSとの整合性がとられていたが、以下の点に差異が認められた。

- ・CCDSでは、持続的な骨髄抑制、重度の肝機能障害が、米国添付文書では、ベースライン好中球 $1500/\text{mm}^3$ 以下、重度の肝機能障害のある患者がそれぞれ禁忌とされていた。
- ・CCDS、米国添付文書ともに、本剤投与開始前に以前の細胞障害性治療に伴う急性毒性からの回復が求められていた。
- ・本申請効能で国内の添付文書に記載のない副作用としては、「高尿酸血症」、「腫瘍溶解症候群」、「無月経」、「結膜炎/角膜炎」、「脱水」、「光線過敏」、「放射線照射を受けた皮膚に対する過敏症（放射線照射リコール反応）」、「皮膚変化」、「粘膜炎」、「そう痒」、「房室ブロック」、「脚ブロック」及び「嗜眠」があった。

上記の副作用について、国内での副作用等安全性情報の集積状況及び、その副作用報告を平成12年6月16日から平成17年6月16日まで過去5年に遡り調査した。「高尿酸血症」、「無月経」及び「そう痒」に関する副作用等は各1件であった。その他の副作用に関しては集積症例はなかった。米国添付文書並びにCCDSの記載内容に関しては、有害事象あるいは副作用の記載箇所、その具体的な測定法や処置内容等において、国内の添付文書と差異が認められるが、基本的な安全性の情報は本申請効能での添付文書に十分に網羅されていると考えられることから、新たに記載を必要とする副作用はないものと判断した。一方、骨髄抑制に関しては既に本申請効能案での添付文書に記載はあるものの、その注意喚起の程度に米国添付文書並びにCCDSとの間では若干の差が認められる。すなわち、米国添付文書、CCDSでは、「重篤な骨髄抑制を有する患者」を禁忌としているが、本申請効能の添付文書案では慎重投与の項に、「骨髄抑制のある患者」を記載し、重要な基本的注意にも骨髄抑制について、「重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（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」と記載している。また、抗がん剤併用療法報告書でも骨髄抑制に留意することで安全に治療を施行できることを述べている。既承認の乳癌に対する用法・用量は、「60mg

(力価)/m²(体表面積)を1日1回静脈内に投与」としているが、本申請では、乳癌(手術可能例における術前あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合に標準的な用法・用量を「100mg(力価)/m²(体表面積)を1日1回静脈内に投与」としており、1日投与量の増大に伴う骨髄への影響を勘案して、用法・用量に関連する使用上の注意の項を新たに設置し、「乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制のないことを確認し、投与開始すること。」を記載して、当該併用療法の際には骨髄抑制のないことを確認の上で投与を開始することを注意喚起する。なお、米国添付文書並びに CCDS の禁忌欄には「重度の肝機能障害の患者」の記載があるが、従来慎重投与の項に「肝障害のある患者」を記載し注意喚起を行っており、禁忌への記載は不要と判断した。

機構は、国内の添付文書に記載のない副作用である「高尿酸血症」、「無月経」及び「そう痒」について添付文書に記載する必要性について申請者に尋ね、また、提出された副作用の内容を確認した結果、それぞれ1件のみの集積で詳細な情報はなく、また、いずれも担当医が塩酸エピルピシンとの因果関係のある可能性は低いと判断しているため現時点における添付文書への反映は必要ないとする申請者の回答を了承した。

用法・用量に関連する使用上の注意の記載追加案については、塩酸エピルピシンの慎重投与においては骨髄抑制についての注意喚起が既になされており、また、重要な基本的注意において、異常が認められた場合に減量・休薬等の適切な処置を行う旨が既に記載されていると考えられる。また、今般の効能追加の対象患者は術前後の骨髄機能の保たれている患者であることから、今般骨髄抑制に関する更なる注意喚起を行う必要はないと考える。したがって、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などが異なり、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、新たに用法・用量に関連する使用上の注意で「乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制のないことを確認し、投与開始すること。」と記載する必要はないと考え申請者に変更を求めた。しかしながら、外国で得られている情報についてはインタビュー・フォーム等で情報提供する必要があると考え、申請者に指示を行った。

申請者はこれらを了承した。

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、抗がん剤報告書の記載に基づき、心毒性(特に放射線照射の施行例)や、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る((2)機構での審査の概要2)市販後の留意点について参照)。機構は、塩酸エピルピシン及びシクロホスファミドにおいて、これらについての注意喚起を記載するように求めた。

シクロホスファミドの申請者は以下のように回答した。

心毒性に対する長期経過観察については添付文書に記載されていないが、心毒性はアントラサイクリン系薬剤の影響が大きい副作用であると考えられ、併用薬である塩酸エピルピシンの添付文書を参照することで注意喚起をはかることができる。二次性白血病については「重要な基本的注意」に記載されている。

機構は、二次性白血病に対する注意喚起はシクロホスファミドの重要な基本的注意に記載されているものの、長期経過観察が必要であることについてより明らかとなるように注意喚起を

追記するよう申請者に求めた。また、心毒性については、米国のシクロホスファミドの添付文書に、アントラサイクリン系薬剤と本剤との併用による心毒性の増強が記載されていることも踏まえ心毒性に対する長期経過観察について添付文書で注意喚起するよう申請者に指示した（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異について参照）。

申請者は、了承し、長期経過観察について追記を行った。

塩酸エピルピシンの申請者は、心毒性、縦隔及び左胸壁への放射線照射時の心筋障害増強、二次性白血病については既に注意喚起が成されている旨を回答したが、心毒性及び二次性白血病について、長期の経過観察が必要であることがより明確になるよう追記すると回答し、機構は申請者より提出された追記案を了承した。

4) その他の事項について

機構は、海外での、シクロホスファミド及び塩酸エピルピシンの乳癌に対する承認状況（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。

シクロホスファミドの申請者は、ドイツ、米国では乳癌に対する効能・効果を有している。投与間隔はドイツ、米国でそれぞれ 2~5 日間隔、7~10 日間隔と今回の申請用法（3 週間隔）より短く設定されているが、投与量についてはドイツ、米国とも 10~15mg/kg（400~600 mg/m²）であり、今回の申請用量と同程度の投与量であったと回答した。

塩酸エピルピシンの申請者は、塩酸エピルピシンは 1984 年にイタリアで承認され、全世界 80 カ国以上で発売されている。2005 年 6 月現在、利用可能な各国添付文書の情報から乳癌に関連する効能・効果としては、世界 72 カ国で承認または発売されていることが確認されたと回答した。

機構は、申請者に対して、国内の適応外使用として、乳癌に対して EC 療法・CEF 療法或はシクロホスファミド 600mg/m² 静脈内投与或は塩酸エピルピシン 100mg/m² 静脈内投与の使用を行った場合の安全性情報（副作用等安全性の報告・情報を含む）があれば整理して示し、また、その内容を添付文書に反映する必要性について検討し、必要な場合には適切な記載をするよう求めた。

シクロホスファミドの申請者は、以下のように回答した。EC 療法、CEF 療法には一定の根拠があり、乳癌治療における治療の選択肢として適当であると評価を受けた、2005 年 1 月 21 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会から 2005 年 6 月 16 日の間における安全性情報は報告されていない。一方、同薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会開催前の過去 5 年間（2000 年 6 月 16 日~2005 年 1 月 20 日）では「脳梗塞」、「血中アミラーゼ増加」、「うっ血性心不全」、「間質性肺炎」、「肝障害」の副作用症例が 5 例（機構注：1 例ずつ）報告されている。このうち、「脳梗塞」、「血中アミラーゼ増加」は現行の添付文書から予測できない副作用であった。しかしながら、「脳梗塞」、「血中アミラーゼ増加」ともにシクロホスファミドとの因果関係が明確ではなく、またそれぞれ 1 件目の集積であることから、現段階で添付文書へ反映する必要はないと考える。なお、「うっ血性心不全」、「間質性肺炎」、「肝障害」については現行添付文書において注意喚起を図っている、と回答した。

機構は、「脳梗塞」、「血中アミラーゼ増加」について添付文書に反映する必要性について申請者に尋ね、また当該副作用報告内容を確認した結果、「脳梗塞」は EC 療法を術後補助療法とし

て用いた症例であるが、米国添付文書・CCDSには記載がなく、1例のみの集積であること、本剤との因果関係も不明確であることから添付文書には反映せず今後の副作用情報の収集・検討を行うとする申請者の回答を了承した。また、「血中アミラーゼ増加」については、再発乳癌の症例であり今般の申請効能・効果とは異なることも踏まえ、現時点で添付文書には反映しないとの申請者の回答を機構は了承した。

塩酸エピルピシンの申請者は、以下のように回答した。

平成12年6月16日～平成17年6月16日まで過去5年に遡り集計した結果、国内において塩酸エピルピシン 100mg/m²の静脈内投与の使用を行った症例はなかった。乳癌に対してEC療法又はCEF療法を行った症例で発現している副作用で3件以上集積のある未知の副作用として「便秘」、「間質性肺疾患」、「末梢性ニューロパシー」があるが、いずれも現時点では添付文書への追記は行わず、更なる情報収集に努める。

機構は未知の副作用について確認した結果、上記に加えて痔核1件、肛門周囲膿瘍1件、眼痛1件、播種性血管内凝固2件、高血圧1件、喘息2件、脳梗塞1件、味覚異常2件、皮膚障害2件、皮膚潰瘍1件、毛髪障害1件、血圧上昇1件、血中アミラーゼ増加1件があった。

機構は、これらの副作用について添付文書で注意喚起する必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、いずれについても、本剤との因果関係が低い又は不明であることや、集積件数が少ないことを根拠に添付文書での注意喚起は必要ないと回答した。

機構は間質性肺炎以外については、申請者の主張を妥当なものであるとして了承したが、間質性肺炎については、今般の効能・効果における適応外使用としての副作用報告のみにおいても4件の報告があり、また、機構はこれらの副作用報告を確認した結果、いずれも本剤との因果関係を否定できる客観的根拠が乏しく、かつ1例は死亡の転帰をとっていることから、添付文書に反映する必要があると判断し、申請者に再考を求めた。

申請者は、重大な副作用の項に「4）間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。」を追記すると回答し、機構はこれを了承した。

機構は、申請者に対し、国内学会発表、文献等を調査して、乳癌でのEC療法・CEF療法あるいはシクロホスファミド 600mg/m²静脈内投与、或は塩酸エピルピシン 100mg/m²静脈内投与を用いた報告があれば、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ことを求めた。

シクロホスファミドの申請者は、以下のように回答した。

JAPICDOC、JMEDPLUSのデータベースから2000年以降の国内文献を、「乳癌、EC・CEF、2000年以降」又は「乳癌、シクロホスファミド、静注 or 点滴、2000以降」をキーワードとして検索した結果、それぞれ臨床試験19件、6件、症例報告56件、92件が確認された。臨床試験の中には多施設共同試験、対象患者が100例を超える試験があり、申請用法・用量が用いられている試験も含まれていた。以上のことから、国内において乳癌に対するEC、CEF療法又はシクロホスファミド 600mg/m²静脈内投与の使用実態は認められると考えられると回答した。

塩酸エピルピシンの申請者は、以下のように回答した。

1995年～2005年の過去10年間における国内学会発表、文献等の調査を「乳癌」かつ「EC」

または「CEF」かつ「2000年～2005年」、「乳癌」かつ「エピルピシン」かつ、「点滴」または「静注」かつ「1995年～2005年」の条件にて文献検索を行った。JAPICDOCにおいて、国内報告の検索を行った結果は76件、58件であった。また、同様にJMEDPLUSにおいて、国内報告の検索を行った結果は135件、27件であった。なお、JMEDPLUSにて検出された上記の件数のうち、では135件中18件がJAPICDOCの検索結果と重複しており、においては27件中18件が同様に重複していた。以上のように、国内においても乳癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用（EC療法及びCEF療法）で塩酸エピルピシンが汎用されていることが文献検索結果からも支持された。

機構は、以上の申請者の回答を踏まえ、国内でのEC療法及びCEF療法での併用実態はあるものと理解した。

機構は、申請者に対し、抗がん剤報告書にEC療法及びCEF療法による有害事象ある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ことを求めた。

シクロホスファミドの申請者は、以下のように回答した。

抗がん剤報告書中ではEC療法及びCEF療法の有害事象又は副作用として、悪心・嘔吐、脱毛、白血球減少、（発熱性）好中球減少、感染症、口内炎、下痢、出血性膀胱炎、肝機能異常、皮膚の色素沈着及び爪の変色、心毒性、無月経、治療関連白血病、貧血、粘膜炎、食欲不振等が記されているが、これらは若干の表現の違いはあるものの現行添付文書において注意喚起を図っているものであった。また、Grade 3以上の有害事象の発現頻度について、従来のCMF療法とEC60（塩酸エピルピシン 60mg/m²、シクロホスファミド 500mg/m²）、EC100（塩酸エピルピシン 100mg/m²、シクロホスファミド 830mg/m²）を比較した報告では、CMF群と比較してEC（EC60及びEC100）群では「悪心」の頻度が高く、EC群間ではEC60群と比較してEC100群において「無力感」の頻度が高かったとされているが、他の有害事象では大きな差はないと考えられた（J Clin Oncol 19: 3103-3110, 2001）。さらに、国内において70歳未満の乳癌患者26例を対象に行った術前化学療法における4コースのCEF療法の安全性の検討では、有害事象の程度についても特筆すべき問題はないと考えられた（日本乳癌学会誌、2003、抄録）。以上のように、抗がん剤報告書において記載されている副作用はいずれも現行添付文書で既に注意喚起が図られているものであること、またこれらの副作用の発現頻度や程度は従来の用法・用量と比較して問題となる差はみられないと考えられたことから、新たに添付文書へ記載すべき安全性情報は無いと考える。

機構は申請者の回答を了承した。

塩酸エピルピシンの申請者は、以下のように回答した。

抗がん剤報告書中に本剤による有害事象あるいは副作用として記載されている内容で添付文書に記載のない有害事象あるいは副作用は、無月経、粘膜炎、爪の変化及び感冒であった。粘膜炎、爪の変化及び感冒については、本剤との因果関係を特定できる集積症例はなく、添付文書に追加記載は必要ないと判断した。また、無月経も1件のみの集積で詳細情報が入手困難であり、他の要因も考えられることから、追加記載は必要ないと判断した。

機構は、無月経についての、申請者の回答を了承した。また、本剤との因果関係を問わない場合の粘膜炎、爪の変化及び感冒の国内副作用集積状況について申請者に尋ねた結果、因果関係を問わない場合においても国内集積例がないことを確認し、粘膜炎、爪の変化及び感冒を添付文書に反映しないとす申請者の回答を了承した。

また、シクロホスファミドの申請者より、今般の効能・効果及び用法・用量の記載の変更に伴い添付文書（案）の「慎重投与」、「その他の副作用」の表記を、それぞれ「造血幹細胞移植の前治療」を「造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、次の患者にも慎重に投与すること。」、「自覚的並びに他覚的症状の緩解（再評価結果における安全性評価の集計）」及び「造血幹細胞移植の前治療（第2相臨床試験における安全性評価対象例の集計）」を「再評価結果における安全性評価の集計」及び「造血幹細胞移植の前治療に対する第2相臨床試験における安全性評価対象例の集計」に変更すると案が提示され、機構は申請者の変更案を了承した。

シクロホスファミドの申請者及び塩酸エピルピシンの申請者より、抗がん剤報告書の誤記等の内容について資料がそれぞれ提示され、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。

機構は、注射用エンドキサン 100mg、同 500mg の既承認の効能・効果及び用法・用量の「抗腫瘍剤」を「抗悪性腫瘍剤」に変更することが申請内容に含まれており、字句整備と判断し了承した。

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承認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（機構注：塩酸エピルピシンは新用量医薬品として申請された）、今回の追加効能は癌腫の追加であり、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〕 ファルモルピシン注、塩酸エピルピシン注10mg「メルク」、塩酸エピルピシン注50mg「メルク」

[効能・効果] (今回追加部分)

2. 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
乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)

[用法・用量] (今回追加部分)

乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- ・シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして 100mg (力価) / m^2 (体表面積) を約 20mL の日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4~6クール反復する。
- ・シクロホスファミド、フルオロウラシルとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして 100mg (力価) / m^2 (体表面積) を約 20mL の日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4~6クール反復する。

なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

[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] (下線部今回追加部分)

- (4) 心筋障害等の心毒性については、本剤の投与終了後も発現することがあるので、長期にわたり観察すること。
- (5) 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、本剤の投与終了後も長期にわたり注意すること。

[販 売 名] ファルモルピシンRTU注射液

[効能・効果] (今回追加部分)

2. 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
乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)

[用法・用量] (今回追加部分)

乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- ・シクロホスファミドとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして 100mg (力価) / m^2 (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、通常 4~6 クール反復する。
- ・シクロホスファミド、フルオロウラシルとの併用において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エピルピシンとして 100mg (力価) / m^2 (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、通常 4~6 クール反復する。

なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

[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] (下線部今回追加部分)

(4) 心筋障害等の心毒性については、本剤の投与終了後も発現することがあるので、長期にわたり観察すること。

(5) 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、本剤の投与終了後も長期にわたり注意すること。

[販 売 名] 注射用エンドキサン 100mg 、同 500mg

[効能・効果] (今回追加部分)

2. 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
乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)

[用法・用量] (今回追加部分)

2. 乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(2) 塩酸エピルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回 $600\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

(3) 塩酸エピルピシン、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回 $500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

[警 告] (今回追加部分)

2. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[重要な基本的注意] (下線部今回追加部分)

- (6) 二次性悪性腫瘍(急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等)が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。