

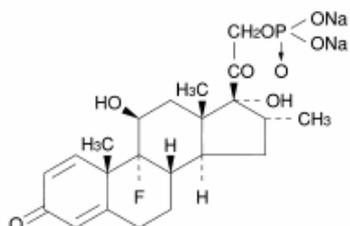
## 審査報告書

平成17年8月12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 ] デカドロン注射液<sup>1)</sup>、オルガドロン注射液<sup>2)</sup>、デキサート注射液<sup>3)</sup>  
[ 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<sup>1)</sup>、日本オルガノン株式会社<sup>2)</sup>、富士製薬工業株式会社<sup>3)</sup>  
[ 申請年月日 ] 平成17年4月27日  
[ 剤型・含量 ] 注射剤・1アンプル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8mg<sup>1, 3)</sup>  
注射剤・1管中リン酸デキサメタゾンナトリウム2.5mg、5mg、1バイアル中リン酸デキサメタゾンナトリウム25mg<sup>2)</sup>  
[ 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 ]

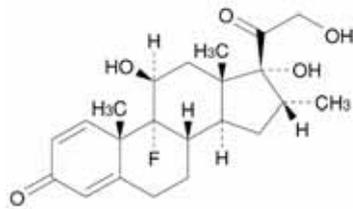


分子式 : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FNa<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P

分子量 : 516.41

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

- [ 販 売 名 ] デカドロン錠<sup>1)</sup>、デキサメサゾン錠0.5mg「タイヨー」<sup>2)</sup>  
[ 一 般 名 ] デキサメタゾン  
[ 申 請 者 ] 萬有製薬株式会社<sup>1)</sup>、大洋薬品工業株式会社<sup>2)</sup>  
[ 申請年月日 ] 平成17年4月27日<sup>1)</sup>、平成17年4月28日<sup>2)</sup>  
[ 剤型・含量 ] 経口剤・1錠中デキサメタゾン0.5mg  
[ 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>22</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub>

分子量：392.46

化学名：9-フルオロ-11β, 17, 21-トリヒドロキシ-16α-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-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り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、デキサメタゾンに関して、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：デキサメタゾン」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12日作成

[販売名] デカドロン注射液<sup>1)</sup>、オルガドロン注射液<sup>2)</sup>、デキサート注射液<sup>3)</sup>  
[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<sup>1)</sup>、日本オルガノン株式会社<sup>2)</sup>、富士製薬工業株式会社<sup>3)</sup>  
[申請年月日] 平成17年4月27日

[販売名] デカドロン錠<sup>1)</sup>、デキサメサゾン錠0.5mg「タイヨー」<sup>2)</sup>  
[一般名] デキサメタゾン  
[申請者] 萬有製薬株式会社<sup>1)</sup>、大洋薬品工業株式会社<sup>2)</sup>  
[申請年月日] 平成17年4月27日<sup>1)</sup>、平成17年4月28日<sup>2)</sup>

### 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：デキサメタゾン」に関する事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構は抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状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。

[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] (下線部今回追加・変更部分)

(静脈内注射)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)

(点滴静脈内注射)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)

(以下の効能・効果に関する追加・変更はデキサート注射液のみ)

喉頭ポリープ、蛇毒・昆虫毒(重症の虫さされ)、扁平苔癬

下記の場合にのみ用いること

1) 静脈内注射及び点滴静脈内注射 経口投与不能時、緊急時及び筋肉内注射不適時

2) 筋肉内注射 経口投与不能時

[用法・用量] (下線部今回追加部分)

(静脈内注射)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)の場合:

リン酸デキサメタゾンとして、通常、成人には1日4～20mgを1日1回又は2回に分割して投与する。

ただし、1日最大20mgまでとする。

(点滴静脈内注射)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)の場合：

リン酸デキサメタゾンとして、通常、成人には1日4～20mgを1日1回又は2回に分割して投与する。

ただし、1日最大20mgまでとする。

[販 売 名] デカドロン錠、デキサメサゾン錠0.5mg「タイヨー」

[効能・効果] (下線部今回追加・変更部分)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)

末梢神経炎

[用法・用量] (今回追加部分)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)の場合：

通常、成人にはデキサメタゾンとして1日4～20mgを1～2回に分割経口投与する。

ただし、1日最大20mgまでとする。

## 審査報告

平成17年8月12日

### 1. 品目の概要

- [販売名] デカドロン注射液<sup>1)</sup>、オルガドロン注射液<sup>2)</sup>、デキサート注射液<sup>3)</sup>  
[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<sup>1)</sup>、日本オルガノン株式会社<sup>2)</sup>、富士製薬工業株式会社<sup>3)</sup>  
[申請年月日] 平成17年4月27日  
[剤型・含量] 注射剤・1アンプル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8mg<sup>1,3)</sup>  
注射剤・1管中リン酸デキサメタゾンナトリウム2.5mg、5mg、1バイアル中リン酸デキサメタゾンナトリウム25mg<sup>2)</sup>
- [販売名] デカドロン錠<sup>1)</sup>、デキサメサゾン錠0.5mg「タイヨー」<sup>2)</sup>  
[一般名] デキサメタゾン  
[申請者] 萬有製薬株式会社<sup>1)</sup>、大洋薬品工業株式会社<sup>2)</sup>  
[申請年月日] 平成17年4月27日<sup>1)</sup>、平成17年4月28日<sup>2)</sup>  
[剤型・含量] 経口剤・1錠中デキサメタゾン0.5mg

[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

[申請時の効能・効果] (下線部今回追加部分)

(静脈内注射)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状  
悪心・嘔吐

(点滴静脈内注射)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状  
悪心・嘔吐

(以下の追加・変更はデキサート注射液のみ)

喉頭ポリープ、蛇毒・昆虫毒(重症の虫さされ)、扁平苔癬

下記の場合にのみ用いること

1) 静脈内注射及び点滴静脈内注射 経口投与不能時、緊急時及び筋肉内注射不適時

2) 筋肉内注射 経口投与不能時

[申請時の用法・用量] (今回追加部分)

( 静脈内注射 )

抗悪性腫瘍剤 ( シスプラチン など ) 投与に伴う消化器症状 ( 悪心・嘔吐 ) の場合 :  
リン酸デキサメタゾンとして、1 回 4 ~ 20mg を 1 日 1 ~ 2 回静脈内注射する。  
ただし、1 日最大 20mg までとする。

( 点滴静脈内注射 )

抗悪性腫瘍剤 ( シスプラチン など ) 投与に伴う消化器症状 ( 悪心・嘔吐 ) の場合 :  
リン酸デキサメタゾンとして、1 回 4 ~ 20mg を 1 日 1 ~ 2 回静脈内注射する。  
ただし、1 日最大 20mg までとする。

[ 販 売 名 ] デカドロン錠、デキサメサゾン錠0.5mg 「タイヨー」

[ 申請時の効能・効果 ] ( 下線部今回追加・変更部分 )

抗悪性腫瘍剤 ( シスプラチン など ) 投与に伴う消化器症状  
悪心・嘔吐

末梢神経炎

[ 申請時の用法・用量 ] ( 今回追加部分 )

抗悪性腫瘍剤 ( シスプラチン など ) 投与に伴う消化器症状 ( 悪心・嘔吐 ) の場合 :  
成人にはデキサメタゾンとして 1 日 4 ~ 20mg を 1 日 1 ~ 2 回に分割経口投与する。  
ただし、1 日最大 20mg までとする。

[ 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 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、デキサメタゾンに関して、平成 17 年 2 月 2 日付薬食審査発第 0202014 号は平成 17 年 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：デキサメタゾン」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、

デキサメタゾンは、国内では抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)に関する効能・効果は有していないものの、実地臨床においては、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状に対して広く使用されていると考えられること、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状に対するデキサメタゾンの使用が有用であるとするエビデンスがあり、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、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状に対するデキサメタゾン投与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。)

「抗がん剤報告書：デキサメタゾン」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、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：デキサメタゾン」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、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状に対するデキサメタゾン投与については、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。

萬有製薬株式会社<sup>A)</sup>、日本オルガノン株式会社<sup>A)</sup>及び富士製薬工業株式会社<sup>A)</sup>に対しリン酸デキサメタゾンナトリウムの、萬有製薬株式会社<sup>A)</sup>、大洋薬品工業株式会社<sup>A)</sup>、東洋ファルマー株式会社<sup>A)</sup>及び旭化成ファーマ株式会社<sup>B)</sup>に対しデキサメタゾンの、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状に対する効能・効果、用量・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2日付薬食審査発第0202012号医薬食品局審査管理課長通知<sup>A)</sup>、平成17年6月1日付薬食審査発第0601004号医薬食品局審査管理課長通<sup>B)</sup>)。本申請は、萬有製薬株式会社、日本オルガノン株式会社、富士製薬工業株式会社及び大洋薬品工業株式会社が、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、東洋ファルマー株式会社及び旭化成ファーマ株式会社の該当品目は、既に出荷は停止されており、近々承認整理届が提出される予定であるため、変更承認申請されていない。

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」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報告書「抗がん剤報告書：デキサメタゾン」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1報、教科書1種類、総説等1報、学会等の診療ガイドライン3種類を示し、抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対する、リン酸デキサメタゾンナトリウム（注射剤）、デキサメタゾン（経口剤）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。

デキサメタゾンの臨床的な位置付けとしては、「抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対して標準的治療として確立された治療法である（抗がん剤報告書 4. 本療法の位置付けについて）」「ASCO Guideline（J Clin Oncol 17(9): 2971-2994, 1999）や教科書での記載などにより標準的治療であるという位置づけが確立されており、一般臨床で広く使われている状況である」（抗がん剤報告書 4. 本療法の位置付けについて）としている。

国内における本剤の使用状況については、肺癌患者における抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する、デキサメタゾンの無作為化比較試験の報告や（Shinkai T, et al: Jpn J Clin Oncol 16: 279-287, 1986）Japan Clinical Oncology Groupの臨床試験として肺癌患者に対する抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対するデキサメタゾンの臨床第 Ⅲ 相試験の報告があり（Br J Cancer 76(1): 90-92, 1997）国内使用実績が示されているとしている（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）。

安全性の評価に関しては、「デキサメタゾンによる主な有害事象は、高血糖、眠気、頭痛、熱感、悪寒、口腔乾燥、下痢、多幸感、だるさ、上腹部痛、発疹などである。」（抗がん剤報告書 6. 本剤の安全性に関する評価）と記載されている。また、「ステロイド投与による高血糖や消化器症状には十分注意を有する必要がある。コントロール不良の糖尿病や、消化性潰瘍の既往のある患者には投与を避けるべきである。」（抗がん剤報告書 6. 本剤の安全性に関する評価）と記載されている。

## （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事は行わず、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（抗がん剤報告書 6. 本剤の安全性に関する評価）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無いと機構は判断した。

### 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。

#### 警告欄について

機構は、デキサメタゾン（経口剤）の申請者に対して 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に際して本剤を用いる場合には必ず抗悪性腫瘍剤と併用されるため、添付文書の警告欄に、「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。」と記載するよう求めた。

申請者は、本療法は支持療法であるため警告欄に記載する必要はないと考えるが、本療法はがん化学療法を行っている患者に適応されるため、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施されるべきと考え、「重要な基本的注意」の項に「抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対しては、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・経験を持ち医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。」と記載すると回答した。

機構は、今般の申請効能・効果においては、デキサメタゾンは抗悪性腫瘍剤による副作用である消化器症状を防止するために使用されているものであり、また、本剤により死亡に至るような重篤な副作用等の懸念は多くないと考えられるため、警告欄ではなく重要な基本的注意の項において当該内容を注意喚起することを了承した。記載内容については、機構は適応患者の選択にあたっては各併用抗悪性腫瘍剤の添付文書を参照することを明確にするために、「抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対しては、本剤は必ず抗悪性腫瘍剤と併用されるため、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すること。また、適応患者の選択にあたっては各併用抗悪性腫瘍剤の添付文書を参照して十分注意すること。」と記載するよう申請者に指示し、申請者は記載を行った。

なお、リン酸デキサメタゾンナトリウム（注射剤）については、既に添付文書の警告欄において同内容が注意喚起されている（「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多発性骨髄腫」の効能追加時に記載がなされた。）。

#### 効能・効果について

機構は、効能・効果の記載について、抗がん剤報告書における予定効能・効果は「抗悪性腫瘍薬（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）」とされており、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図るように申請者に指示した。

デキサメタゾン及びリン酸デキサメタゾンナトリウムの申請者は、効能・効果については「抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）」と記載整備すると回答し、機構はこれを了承した。

#### 用法・用量について

抗がん剤報告書の予定用法・用量では、投与1回あたりの最小用量が注射剤（リン酸デキサメタゾンナトリウム製剤）では4mg、経口剤（デキサメタゾン製剤）では2mg（1日4mgを2回に分けた場合）と、注射剤と経口剤とで異なる記載がされている。機構は抗がん剤報告書には注射剤と経口剤とで1回投与量が異なるとの内容の記載は全くなく、1日あたりの投与量である4～20mgを、経口及び注射共に、1回又は2回に分けて投与するものと判断し、リン酸デキサメタゾンナトリウムの申請者に注射剤での用法・用量の記載を、経口剤と同様に1日あたりの表記とするように指示し、申請者は「抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）の場合：リン酸デキサメタゾンとして、通常、成人には1日4～20mgを、1日1回又は2回に分割して投与する。ただし、1日最大20mgまでとする。」とすると回答した。

なお、デカドロン注射液及びデキサート注射液の添付文書の組成・性状の項には、「1mL中にリン酸デキサメタゾン4mg（デキサメタゾンとしては3.3mg）」、オルガドロン注射液では、「1mL中にリン酸デキサメタゾンナトリウム5mg（デキサメタゾンとして3.8mg）」との記載があるが、機構は既承認の用法・用量においては「リン酸デキサメタゾンとして」の用法・用量が設定されており、通常リン酸デキサメタゾンナトリウム（注射剤）を使用する場合には、デキサメタゾンとしての投与量ではなく当該量のリン酸デキサメタゾンを投与しているものと判断している。したがって、抗がん剤報告書の予定用法・用量として記載されている「デキサメタゾン（薬剤名）注射（投与経路）」の用量はリン酸デキサメタゾンとしての投与量が示されているものと機構は判断した。

機構はまた、デキサメタゾン（経口剤）並びにリン酸デキサメタゾン（注射剤）の添付文書には、既存の用法・用量において、「成人には」または「通常、成人には」と記載されており、抗がん剤報告書においては、特に小児での用法・用量についての議論は成されていないことから、今般の効能追加に関する用法・用量においても「成人には」の記載をすることが適当であると判断し、申請者に指示した。

デキサメタゾン並びにリン酸デキサメタゾンナトリウムの申請者は、今般の効能追加に関する用法・用量には「通常、成人には」の文言を記載するとし、機構はこれを了承した。

#### 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、デキサメタゾン、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申請者に尋ね、異なる記載とする必要がある箇所があれば、その理由を説明するよう求めた。海外での承認を取得しているデカドロン錠、デカドロン注射液、オルガドロン注射液についての回答は以下であった。

デカドロン錠の申請者は、以下のように回答した。

日本の添付文書と米国添付文書及び CCDS の記載様式が異なること、日本と米国及び CCDS の適応症、用法・用量が異なること、並びに発売から現在までに国内報告についての評価に基づき「使用上の注意」の改訂が行われていることから、本申請効能でのデカドロン錠添付文書と米国添付文書及び CCDS の安全性の記載には差異がある。しかしながら、1990 年に再評価を受けており、再評価結果通知後に改訂された米国添付文書、CCDS の安全性に関する改訂についても評価の上、添付文書に反映を行っている。デカドロン注射液の「併用注意」に抗がん剤併用療法による多発性骨髄腫の適応追加申請承認に伴いサリドマイドが記載されているが、デカドロン錠は多発性骨髄腫の適応がないため記載していない。以上のことから現行の記載で十分注意喚起できていると考える。なお、米国添付文書は、米国で 2004 年にステロイド剤に対する class labeling による改訂が行われ、デキサメタゾンの症例、文献に基づいた改訂ではなく、他のステロイド剤及び他の剤形で発現した副作用等の安全性に関する情報の追加、レイアウトの統一等の全面的な改訂が行なわれたため、CCDS の安全性の記載と差異がある。しかし、class labeling による改訂の根拠データが FDA から提供されていないため、本改訂について CCDS への反映の有無を検討することは困難であり、CCDS の改訂は行なわれない。なお、CCDS に記載されている副作用のうち、デカドロン錠（経口剤）の国内添付文書に記載されていない副作用は、体液電解質 3 件、筋骨格 4 件、消化器 3 件、皮膚 5 件、精神神経系、内分泌および心血管が各 1 件ずつ、またその他 2 件の計 20 件である。その中で、国内で集積されている副作用は計 19 件あった。

機構は、申請者から提出された副作用報告書を検討した結果、いずれも今般の申請効能に関する副作用報告ではないことを確認し、添付文書に追記しないとする申請者の回答を了承した。

デカドロン注射液の申請者は以下のように回答した。

欧米主要国では販売されていないため、CCDS の安全性に関わる記載内容との差異について説明する。日本の添付文書と CCDS の記載様式が異なること、本剤と CCDS の適応症、用法・用量が異なること、並びに発売から現在までに国内報告についての評価に基づき「使用上の注意」の改訂が行われていることから、本申請効能でのデカドロン注射液添付文書と CCDS の安全性の記載に多少の差異がある。しかしながら、1990 年に再評価を受けており、再評価結果通知後に改訂された CCDS の安全性に関する改訂についても評価の上添付文書に反映を行っていること、及び抗がん剤併用療法による多発性骨髄腫の適応追加申請承認に伴い安全性の記載について検討され改訂を行っていることより、現行の記載で十分注意喚起できていると考える。なお、CCDS に記載されている副作用のうち、デカドロン注射液の国内添付文書に記載されていない副作用は、体液電解質 3 件、筋骨格 4 件、消化器 3 件、皮膚 6 件、精神神経系、内分泌および心血管が各 1 件ずつ、またその他 4 件の計 23 件である。その中で、国内で集積されている副作用は計 19 件あった。

機構は、申請者から提出された副作用報告書を検討した結果、いずれも今般の申請効能に関する副作用報告ではないことを確認し、添付文書に追記しないとする申請者の回答を了承した。

オルガドロン注射液の申請者は以下のように回答した。

本剤の CCDS( 欧州においては Standard SmPC )は 1998 年 10 月版以降改訂されていない。リン酸デキサメタゾンナトリウムの Standard SmPC と本邦の添付文書の記載内容の差異については以下であった。なお米国では本薬は販売されていない。「副作用」の項では皮膚アレルギー反応、青年における発育抑制、脊椎骨折、腱断裂、精神的依存性、てんかん増悪、鬱血乳頭、角膜ないし強膜薄化、毛細血管拡張症が本邦添付文書(案)に記載がなかった。これら副作用については、国内では副作用報告はされておらず、添付文書への追記は必要ないものとする。

さらに、「薬理学/用法及び用量」の項の本邦の添付文書(案)に記載がないものとしては「長期治療の中止」について記載があり、急速に減量した場合の「離脱症状」の症状として、鼻炎、痛痒い皮膚結節、体重減少が記載されていた。

機構は申請者の回答を了承した。

機構は、デカドロン錠及びデカドロン注射液、オルガドロン注射液の申請者に対し、米国添付文書及び CCDS に記載されている相互作用について、国内添付文書と差異があれば示し、その中で薬剤の薬物動態又は薬理作用から相互作用の発現が明らかに予期されるものについては、国内添付文書に反映させるよう求めた。

デカドロン錠及びデカドロン注射液の申請者は、CCDS の相互作用で本申請効能の添付文書(案)に記載がないもののうち、「インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると、試験結果が偽陰性になるとの報告がある。」「副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし、試験結果が偽陰性を示すことがある。」という 2 件の相互作用については、併用による臨床検査結果への影響に対する注意であるため、「臨床検査結果に及ぼす影響」の項を新設して追記すると回答した。また、オルガドロン注射液の申請者は、血圧降下薬および利尿薬の効果が減弱する点については、本邦添付文書(案)に追記すると回答した。

なお、相互作用の改訂内容については、申請者間で整合性を図り、今般申請されたデキサメタゾン(経口剤)及びリン酸デキサメタゾンナトリウム(注射剤)の添付文書において共通の内容が追記されたことを機構は確認した。

#### 添付文書上で新たに注意喚起を行うべき内容について

抗がん剤報告書には、「ステロイド投与による高血糖や消化器症状には十分注意を有する必要がある。コントロール不良の糖尿病や、消化性潰瘍の既往のある患者には投与を避けるべきである。」と記載されている(抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」)。機構は、デキサメタゾンを用いた場合の副作用として、糖尿病や消化性潰瘍が起こりうることはよく知られていると考えるが、消化性潰瘍の患者については申請時の添付文書の「原則禁忌」の項に記載されている一方で、コントロール不良の糖尿病の患者についての注意喚起の記載は認められないことから、新たに「コントロール不良の糖尿病の患者」を原則禁忌の項に追加する必要があると判断し、申請者に見解を求めた。

デキサメタゾン並びにリン酸デキサメタゾンナトリウム注射液の申請者は、「原則禁忌」の項に、「コントロール不良の糖尿病の患者[糖新生促進作用(血糖値上昇)等により、糖尿病が増悪するおそれがある。]」を追加すると回答し、機構はこれを了承した。

#### 4) その他の事項について

機構は、外国での、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウムの承認状況（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。

デカドロン錠の申請者は以下のように回答した。

1958年に米国で承認されている。米国、ポルトガルを除き、海外主要国ではデキサメタゾン錠は販売されていない、なお、ポルトガルにおいては今回の申請効能と同様の効能・効果、すなわち「シスプラチン及びシスプラチンを投与しない催吐性化学療法に伴う嘔気及び嘔吐の抑制」が承認されている。

デキサメサゾン錠の申請者は外国での承認を取得していないと回答した。

デカドロン注射液の申請者は以下のように回答した。

本注射剤に関する米国NDA 12-071については2003年4月4日に取り下げられた。本製品については米国メルク社により既に市販されていなかったため、米国メルク社の要請によりNDAは取り下げられた。この取り下げは安全性及び有効性上の問題によるものではない。なお、国内においては、注射剤の申請は継続する予定である。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。米国メルク社は、これらの市場においてリン酸デキサメタゾンナトリウムの後発品を含む代替品や他のコルチコステロイド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。この生産中止は自主的に行ったものであり、規制要件により要請されたものではない。

オルガドロン注射液の申請者は以下のように回答した。

1960年12月にチリで初めて承認されて以来、本邦を含む29カ国で承認を得ている。本邦では三共株式会社が1962年9月に承認を取得し、2001年3月に日本オルガノン株式会社に承継され、現在に至っている。英国での効能・効果及び用法・用量には悪心・嘔吐に関連する直接的な記載はない。

デキサート注射液の申請者は、外国での承認を取得していないと回答した。

機構は、申請者に対して、国内の適応外使用として、デキサメタゾン（経口剤）、リン酸デキサメタゾンナトリウム（注射剤）を抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状の抑制を目的に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、その内容で添付文書に反映する必要性について検討するよう求めた。

デカドロン錠並びにデカドロン注射液の申請者は、デカドロン注射液において吃逆7件、デカドロンとしてムーンフェイス1件があったが、これらは既に添付文書に反映されていると回答し、機構はこれを了承した。

デキサメサゾン錠の申請者は、平成9年（GPMSF法制化）以降、国内において適応外使用等での安全性情報は無いと回答した。

オルガドロン注射液の申請者は、抗がん剤併用療法に関する報告書が薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において一定の根拠として適当であるとの評価を受けた平成17年1月21日以降、平成17年6月24日までに、国内において適応外使用等での安全性情報は無いが、国内におけるオルガドロン注射液に関する副作用報告の中から、本剤を制吐作用を目的として、あるいは抗がん剤の前投与に用いられ副作用が発現した症例は四肢紅斑1件、陰部周辺刺激感（ピ

リビリした痛み) 1 件であると回答し、これらの内容をもとに添付文書に新たに反映する項目はないと考えたと回答した。

機構は、この 2 件について副作用報告書の内容を検討した結果、各 1 件ずつの報告であり、また、本剤との因果関係が不明であるため、添付文書に追記しないとする申請者の回答を了承した。

機構は、申請者に対し、国内学会発表、文献等を調査して、デキサメタゾン(経口剤)、リン酸デキサメタゾンナトリウム(注射剤)を抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)に対して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。

デキサメタゾン(経口剤)並びにリン酸デキサメタゾンナトリウム(注射剤)の申請者は、以下のように回答した。

本申請効能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)を調査するため、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(2000 年~2005 年)を対象として学会発表、文献等を検索した。総説 2 件、症例報告 36 件、臨床試験 19 件、その他 24 件において、上記の報告がなされていたと回答した。

機構は、一定の国内使用実態があると考えられると判断した。

機構は、抗がん剤報告書にデキサメタゾン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。

デキサメタゾン(経口剤)並びにリン酸デキサメタゾンナトリウム(注射剤)の申請者は、以下のように回答した。

報告書に記載されている文献毎の有害事象/副作用と添付文書の記載を比較し、これらの文献に記載されているが添付文書に記載されていない有害事象/副作用のうち、国内では副作用情報として収集されているものは、発疹・皮疹・薬疹 6 例(経口剤は既知、注射剤は未知)、吐血 3 例(経口剤、注射剤ともに未知)であった。発疹・皮疹・薬疹 6 例においては、情報不足のため、本剤との関連を特定することはできなかった。また、吐血の 3 例に関しても本剤との関係を特定するのが困難な症例である。以上から、現時点で直ちに添付文書へ反映する必要はないと考える。今後も類似情報の収集に努めたい。

オルガドロン注射液の申請者は、蕁麻疹 1 例(重篤性:中等度、転帰:回復)が収集されていると回答した。

機構は、提出された副作用報告を確認した結果、いずれも今般の効能追加に関する用法・用量に係る報告ではなかったため、申請者の回答は妥当なものと判断した。

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、以下の内容の記載整備について申請内容に含まれており、以下の審査を行った。デカドロン錠及びデキサメサゾン錠 0.5mg「タイヨー」の効能・効果に用いられている旧字体の記載を「末梢神経炎」と整備すること、デキサート注射液の効能・効果に記載されている

「咽頭ポリープ」,「(重症な虫さされ)」、偏平苔癬」をそれぞれ「喉頭ポリープ」「(重症の虫さされ)」、「扁平苔癬」と記載整備することが申請されており、字句整備と判断し了承した。また、デキサート注射液の使用について他の品目との整合性を図るため、記載内容を整備するとして、「下記の場合にのみ用いること 経口投与不能時」を「下記の場合にのみ用いること 1) 静脈内注射及び点滴静脈内注射 経口投与不能時、緊急時及び筋肉内注射不適時 2) 筋肉内注射 経口投与不能時」とする旨が申請されている。機構は、デキサート注射液の記載のみが他のリン酸デキサメタゾンナトリウム注射剤と異なっており、この変更により、同一成分の同一剤型の製品間での整合性が確保されることから、変更について了承した。

#### 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、本申請における効能は既承認効能と明らかに異質の効能であり、経口剤については用量の増加を伴っているものの、注射剤については用量の増加を伴っていないこと、また、抗悪性腫瘍剤の消化器症状に対するデキサメタゾンの投与は経口剤、注射剤共に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と考え、本申請は新効能・新用量医薬品であるが再審査期間は設定する必要はないと判断した。

[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] (下線部今回追加部分)

(静脈内注射)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)

(点滴静脈内注射)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)

(以下の効能・効果に関する追加・変更はデキサート注射液のみ)

喉頭ポリープ、蛇毒・昆虫毒(重症の虫さされ)、扁平苔癬

下記の場合にのみ用いること

1) 静脈内注射及び点滴静脈内注射 経口投与不能時、緊急時及び筋肉内注射不適時

2) 筋肉内注射 経口投与不能時

[用法・用量] (下線部今回追加部分)

(静脈内注射)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)の場合:

リン酸デキサメタゾンとして、通常、成人には1日4~20mgを、1日1回又は2回に分割して投与する。

ただし、1日最大20mgまでとする。

(点滴静脈内注射)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)の場合:

リン酸デキサメタゾンとして、通常、成人には1日4~20mgを、1日1回又は2回に分割して投与する。

ただし、1日最大20mgまでとする。

[警告](変更なし)

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。

[原則禁忌](今回追加部分)

(14) コントロール不良の糖尿病の患者[糖新生促進作用(血糖値上昇)等により、糖尿病が増悪するおそれがある。]

[販売名] デカドロン錠、デキサメサゾン錠0.5mg「タイヨー」

[効能・効果] (下線部今回追加・変更部分)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)

末梢神経炎

[用法・用量] (今回追加部分)

抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)の場合:

通常、成人にはデキサメタゾンとして1日4~20mgを1~2回に分割経口投与する。

ただし、1日最大20mgまでとする。

[ 重要な基本的注意 ] (今回追加部分)

(4) 抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)に対しては、本剤は必ず抗悪性腫瘍剤と併用されるため、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すること。また、適応患者の選択にあたっては各併用抗悪性腫瘍剤の添付文書を参照して十分注意すること。