

## 審査報告書

平成 23 年 2 月 3 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]	エクザール注射用 10mg
[一 般 名]	ビンブラスチン硫酸塩
[申 請 者 名]	日本化薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 15 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にビンブラスチン硫酸塩を 10mg 含有する用時溶解注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会でも事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 23 年 2 月 3 日

[販 売 名] エクザール注射用 10mg  
[一 般 名] ビンブラスチン硫酸塩  
[申 請 者 名] 日本化薬株式会社  
[申請年月日] 平成 22 年 11 月 15 日  
[審 査 結 果]

平成 22 年 10 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ビンブラスチン硫酸塩（ランゲルハンス細胞組織球症〈LCH〉の効能の追加）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤のランゲルハンス細胞組織球症に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] <ビンブラスチン硫酸塩通常療法>  
下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解  
悪性リンパ腫、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、ランゲルハンス細胞組織球症  
<M-VAC療法>  
尿路上皮癌  
(下線部追加、変更)

[用法・用量] <ビンブラスチン硫酸塩通常療法>  
1. 悪性リンパ腫、絨毛性疾患に対しては、白血球数を指標とし、ビンブラスチン硫酸塩として、初め成人週 1 回 0.1mg/kgを静脈内に注射する。  
次いで 0.05mg/kgずつ増量して、週 1 回 0.3mg/kgを静脈内に注射する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。  
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、ビンブラスチン硫酸塩として、1 日量 0.11mg/kgを 1 日 1 回 2 日間静脈内に注射し、19～26 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。  
3. ランゲルハンス細胞組織球症に対しては、通常、ビンブラスチン硫酸塩として 1 回 6mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を、導入療法においては週 1 回、維持療法においては 2～3 週に 1 回、静脈内に注射する。  
なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 注射液の調製法

ビンブラスチン硫酸塩 1mg当たり 1mLの割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

#### <M-VAC療法>

メトトレキサート、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ビンブラスチン硫酸塩として、成人 1 回  $3\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を静脈内に注射する。

前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。

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  $30\text{mg}/\text{m}^2$  を 1 日目に投与した後、2 日目にビンブラスチン硫酸塩  $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、ドキソルビシン塩酸塩  $30\text{mg}$  (力価)  $/\text{m}^2$  及びシスプラチン  $70\text{mg}/\text{m}^2$  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  $30\text{mg}/\text{m}^2$  及びビンブラスチン硫酸塩  $3\text{mg}/\text{m}^2$  を静脈内に注射する。これを 1 コースとして 4 週ごとに繰り返す。

#### 注射液の調製法

ビンブラスチン硫酸塩 1mg当たり 1mLの割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

(下線部追加)

(記載整備のため、波線部変更)

## 審査報告

平成 23 年 2 月 3 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	エクザール注射用 10mg
[一 般 名]	ビンブラスチン硫酸塩
[申 請 者 名]	日本化薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 15 日
[剤形・含量]	1バイアル中にビンブラスチン硫酸塩を 10mg 含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	<ビンブラスチン硫酸塩通常療法> 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎）、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、 <u>ランゲルハンス細胞組織球症</u> <M-VAC療法> 尿路上皮癌

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	<ビンブラスチン硫酸塩通常療法> 1. 白血球数を指標とし、ビンブラスチン硫酸塩として、初め成人週 1 回 0.1mg/kgを静脈内に注射する。 次いで 0.05mg/kgずつ増量して、週 1 回 0.3mg/kgを静脈内に注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、ビンブラスチン硫酸塩として、1 日量 0.11mg/kgを 1 日 1 回 2 日間静脈内に注射し、19～26 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。 3. <u>ランゲルハンス細胞組織球症に対しては、通常、ビンブラスチン硫酸塩として 6mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を、導入療法においては 1 週に 1 回、維持療法においては 2～3 週に 1 回、静脈内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>
------------	---

#### 注射液の調製法

ビンブラスチン硫酸塩 1mg 当たり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

#### <M-VAC療法>

メトトレキサート、ドキシソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ビンブラスチン硫酸塩として、成人 1 回 3mg/m<sup>2</sup> を静脈内に注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。

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  $30\text{mg}/\text{m}^2$  を 1 日目に投与した後、2 日目にビンブラスチン硫酸塩  $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、ドキソルビシン塩酸塩  $30\text{mg}$  (力価)  $/\text{m}^2$  及びシスプラチン  $70\text{mg}/\text{m}^2$  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  $30\text{mg}/\text{m}^2$  及びビンブラスチン硫酸塩  $3\text{mg}/\text{m}^2$  を静脈内に注射する。これを 1 コースとして 4 週ごとに繰り返す。

注射液の調製法

ビンブラスチン硫酸塩  $1\text{mg}$  当たり  $1\text{mL}$  の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

(下線部追加)

## II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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」）における審査の概略は、以下のとおりである。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ビンブラスチン硫酸塩（以下、「本薬」）はキョウチクトウ科のニチニチソウから抽出、分離されたアルカロイド塩であり、紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止し、核酸の合成阻害作用を示す。本邦では 1967 年 7 月 24 日に悪性リンパ腫、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）の効能・効果で承認され、その後、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）の効能・効果、並びに M-VAC 療法による尿路上皮癌の効能・効果が承認されている。本薬は米国で 1961 年 4 月に初めて承認され、2010 年 11 月現在、海外 19 カ国で承認されている。

一方、ランゲルハンス細胞組織球症（以下、「LCH」）は、従来、好酸球性肉芽腫症、Hand-Schüller-Christian 病、Letterer-Siwe 病と呼ばれていた 3 疾患を包括する疾病概念である。好酸球性肉芽腫症及び Hand-Schüller-Christian 病はランゲルハンス細胞の慢性的な増殖を、Letterer-Siwe 病はランゲルハンス細胞の多臓器への広範な浸潤を特徴とする。典型例では、好酸球性肉芽腫症は 30 歳以下（特に 5～10 歳）に多く発症し、単発性又は多発性の骨病変により局所の痛みや熱感を伴う腫脹が認められる。Hand-Schüller-Christian 病は多くが 10 歳以下の小児期に発症するが、20 歳以上でも発症し、骨の肉芽腫形成による頭蓋骨の欠損（多くは頭蓋骨だが、大腿骨や骨盤にも発生）、眼球の突出、下垂体周辺への病変の浸潤による尿崩症を 3 主徴とし、その他、皮膚症状（黄色腫）や咳、痰、息切れ等の呼吸器症状が生じ、慢性進行性の経過を辿る。Letterer-Siwe 病は 1 歳未満で多くが発症し、ほとんど全身の臓器が侵される。肝臓や脾臓の腫大、リンパ節腫脹、息切れ、湿疹、歯の脱落、発熱、全身衰弱等の種々の症状が出現し、栄養不良、感染等をきたし、死亡率が高い。特別な型として、肺好酸球性肉芽球症は 20～50 歳までに多く発症し、空咳、全身倦怠感、微熱、体重減少等の非特異的な症状が認められるが、症状がほとんど変化しない患者や治癒する患者も認められるものの、進行性に肺が傷害

され、呼吸不全により死亡する患者も認められる。いずれも原因不明の疾患であり、LCHの病変が進行すると、その病変の存在する臓器の機能不全が生じる。本邦におけるLCH患者数は、約500人とされ（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 臨床調査研究分野 呼吸不全に関する調査研究班 平成22年度：[http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/pdf/25\\_kokyu.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/pdf/25_kokyu.pdf)（2011年1月現在））、また、乳児LCH患者の発症数は年間15～20人と報告されている（<http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/syorei2010/pdf/2293.pdf>（2011年1月現在））。

治療法は病変の進展度により決定される。単一臓器単病変では自然に退縮することもあるため経過観察が行われ、病変が増大する傾向にあれば副腎皮質ステロイド剤が用いられる。単一臓器多病変及び多臓器多病変の場合には、副腎皮質ステロイド及び複数の抗がん剤を組み合わせた治療が行われる。しかし、脾臓、肝臓、骨髄及び肺（LCHの臨床像と関連する高リスク臓器）に病変があり初期治療が奏効せず、進行性である場合の治療法は確立されていない。なお、本邦でLCHを効能・効果として承認されている薬剤はない。

国際組織球症学会により実施された臨床試験や日本LCH研究グループによる臨床試験では、LCH患者に対して本薬が使用されており、また、海外の主要な教科書等や米国国立がん研究所（NCI）のPhysician Data Query（PDQ）では、本薬はLCHの基本薬剤として記載されている。さらに、2010年11月現在、米国、英国、ドイツ、フランスの4カ国で、本薬がLCH（又はLetterer-Siwe病）に対し承認されている。

このような状況を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ビンプラスチン硫酸塩（ランゲルハンス細胞組織球症〈LCH〉の効能の追加）」が取り纏められた。当該報告書を基に平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬のLCHに対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本薬の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年10月29日 薬食審査発1029第7号）として厚生労働省から申請者である日本化薬株式会社に通知された。申請者は、今般、当該通知に基づき、新たに臨床試験を実施することなく、承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本申請に係る審査においては、「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

## 2. 品質及び非臨床に関する資料

品質及び非臨床に関する資料は提出されていない。

## 3. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ビンプラスチン硫酸塩（ランゲルハンス細胞組織球症〈LCH〉の効能の追加）」、添付文書（案）等が提出された。

## <審査の概略>

### (1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

### (2) 添付文書（案）について

#### 1) 投与量の換算単位について

機構は、悪性リンパ腫、絨毛性疾患、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する投与量は体重（kg）あたりの設定となっているが、LCH に対しては体表面積（ $m^2$ ）あたりの投与量として設定されていることから、効能・効果により投与量の換算単位が異なることで臨床現場に混乱や誤投与等の問題が生じる可能性はないか、また、混乱が生じる懸念があるのであればどのような対策をとる予定であるか、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

現在、悪性リンパ腫、絨毛性疾患、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する投与量は体重（kg）あたりの設定となっているが、M-VAC 療法による尿路上皮癌に対しては既に体表面積（ $m^2$ ）あたりの投与量として設定され使用されていることから、LCH に対して体表面積あたりの投与量を設定したとしても臨床現場に混乱や誤投与等が生じる可能性は低いと考える。しかし、LCH に対する効能追加後、適正使用のための資料を作成し、投与量の換算単位に関する注意喚起を行うこととする。

機構は、回答を了承した。

#### 2) 白血球数に応じた用法・用量の調整の必要性について

機構は、悪性リンパ腫及び絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）に対しては、白血球数に応じて用法・用量の調整を行うことが<用法・用量に関連する注意事項>において注意喚起されているが、LCH に対しても、白血球数に応じた用法・用量の調整が必要ではないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

LCH に対する本薬の投与について、海外の添付文書、国内外の臨床試験成績及び使用実態から、1回  $6mg/m^2$ （体表面積）の投与が妥当であり、白血球数を指標とした漸増法を適用することはできないと判断している。ただし、白血球数減少が本薬の用量制限毒性であることから、用法・用量において「患者の状態により、適宜減量する」ことを記載している。

機構は、LCH に対し漸増法をとらず固定用量での投与とすること、また、本薬による骨髄抑制の副作用に対しては本薬の添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用の項で既に注意喚起がなされていることから、「患者の状態により、適宜減量する」と用法・用量に記載していることで問題ないとの申請者の説明を了解した。

### (3) 製造販売後の留意点について

機構は、提出された資料より、今回の申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の効能・効果における安全性プロファイルと比べ、新たに注意すべき事象はないと考える。LCHは希少かつ重篤な疾患であり、その治療にはLCHに対する十分な知識と経験のある医師の関与が必要であることから、本薬の安全性プロファイル等を十分に理解した専門医のもとで、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用に特段の問題が生じる可能性は低いと考える。

したがって、現時点では、製造販売後調査等を行って迅速かつ重点的に情報を収集する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見い出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年10月29日薬食審査発1029第7号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

### IV. 総合評価

平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ビンブラスチン硫酸塩（ランゲルハンス細胞組織球症〈LCH〉の効能の追加）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] <ビンブラスチン硫酸塩通常療法>  
下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解  
悪性リンパ腫、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、ランゲルハンス細胞組織球症

<M-VAC療法>

尿路上皮癌

(下線部追加)

[用法・用量] <ビンブラスチン硫酸塩通常療法>  
1. 悪性リンパ腫、絨毛性疾患に対しては、白血球数を指標とし、ビンブラスチン硫酸塩として、初め成人週1回0.1mg/kgを静脈内に注射する。  
次いで0.05mg/kgずつ増量して、週1回0.3mg/kgを静脈内に注射する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。  
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪

性腫瘍剤との併用療法を行い、ビンブラスチン硫酸塩として、1 日量 0.11mg/kgを 1 日 1 回 2 日間静脈内に注射し、19～26 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

3. ランゲルハンス細胞組織球症に対しては、通常、ビンブラスチン硫酸塩として 1 回 6mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を、導入療法においては週 1 回、維持療法においては 2～3 週に 1 回、静脈内に注射する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

注射液の調製法

ビンブラスチン硫酸塩 1mg 当たり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

<M-VAC療法>

メトトレキサート、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ビンブラスチン硫酸塩として、成人 1 回 3mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内に注射する。

前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。

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/m<sup>2</sup> を 1 日目に投与した後、2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン塩酸塩 30mg (力価) /m<sup>2</sup> 及びシスプラチン 70mg/m<sup>2</sup> 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 30mg/m<sup>2</sup> 及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/m<sup>2</sup> を静脈内に注射する。これを 1 コースとして 4 週ごとに繰り返す。

注射液の調製法

ビンブラスチン硫酸塩 1mg 当たり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

(下線部追加)

(記載整備のため、波線部変更)