

審査報告書

平成 23 年 10 月 14 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] | パラプラチン注射液 50mg、同 150mg、同 450mg |
| [一 般 名] | カルボプラチン |
| [申 請 者 名] | ブリストル・マイヤーズ株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 23 年 5 月 16 日 |
| [剤形・含量] | 1 バイアル中にカルボプラチンを 50mg、150mg、又は 450mg 含有する注射剤 |
| [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・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 7 号) に基づく申請 「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) に基づく迅速審査 |
| [審査担当部] | 新薬審査第五部 |

審査結果

平成23年10月14日作成

[販 売 名] パラプラチン注射液 50mg、同 150mg、同 450mg
[一 般 名] カルボプラチン
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 5 月 16 日

[審 査 結 果]

平成23年4月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：カルボプラチン（乳癌）」に関する事前評価、及び提出された資料から本薬のトラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与の「乳癌」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] 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌

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
小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）
(下線部追加)

[用法・用量] 1.頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合
通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
2.乳癌の場合
トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。
3.小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプ

ラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして $635\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1日間点滴静注又は $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

また、1歳未満もしくは体重 10kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして $560\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを $18.6\text{mg}/\text{kg}$ とする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

4. 本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

（下線部変更・追加）

審査報告

平成 23 年 10 月 13 日作成

I. 申請品目

| | |
|------------|---|
| [販売名] | パラプラチン注射液 50mg、同 150mg、同 450mg |
| [一般名] | カルボプラチン |
| [申請者名] | ブリストル・マイヤーズ株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 23 年 5 月 16 日 |
| [剤形・含量] | 1 バイアル中にカルボプラチンを 50mg、150mg、又は 450mg 含有する注射剤 |
| [申請時効能・効果] | 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、 <u>乳癌</u> |

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
小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）
（下線部追加）

| | |
|------------|---|
| [申請時用法・用量] | <p>1. <u>頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合</u> 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>2. <u>乳癌の場合</u> <u>トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p>3. <u>小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</u> (1) <u>神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</u> イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注又は400mg/m²（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。</p> <p>(2) <u>網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</u> <u>ビンクリスチン硫酸塩</u>とエトポシドとの併用療法におい</p> |
|------------|---|

て、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

4.本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

（下線部変更・追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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」）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

欧米4ヵ国（米国、英国、ドイツ、フランス）では、申請者による本薬の乳癌領域における開発はこれまでに行われておらず、乳癌に対する承認を有していない。

本邦でも、申請者による乳癌領域における本薬の開発はこれまでに行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本薬は1990年3月に「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫」の効能・効果にて承認され、2000年7月に「非小細胞肺癌」、2005年9月に「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 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）」の効能・効果が追加承認されている。

平成23年4月18日に開催された、厚生労働省の「第7回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、以下の①～③の内容から、HER2陽性の乳癌に対する本薬とトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与の有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン（乳癌）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。なお、当該報告書においては、「HER2過剰発現」と「HER2陽性」の総称として、「HER2陽性」が用いられている。

- ① 以下の海外臨床試験成績により、本薬はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で、HER2陽性の乳癌患者において一定の有効性を示すものと考えること
 - HER2陽性の転移性乳癌を対象とした2つの海外第Ⅲ相試験（J Clin Oncol 2006; 24: 2786-92、J Clin Oncol 2011; 29: 149-56）及びHER2陽性の乳癌患者に対する術後補助化学療法について検討した海外第Ⅲ相試験（J Clin Oncol 2007; 25（18S）: 19647）の成績
 - HER2陽性でstageⅡ又はⅢの切除可能乳癌患者に対する術前補助化学療法について検討した海外第Ⅱ相試験（J Clin Oncol 2007; 25: 2678-84）の成績
- ② 国内外の治療ガイドライン及び教科書の記載内容から、HER2陽性乳癌患者に対する本薬とトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与の一定の有効性は認知されていると考えること
- ③ 本邦では、乳癌患者を対象として、本薬とトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤

を併用投与した情報は転移性乳癌患者の症例報告に関する学会抄録 1 報のみと限られているものの、(i) トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用における海外臨床試験で報告されている有害事象又は副作用は国内の各薬剤の添付文書で既に報告されている事象であること、(ii) 非小細胞肺癌や卵巣癌でタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において一定の安全性情報が蓄積されていること、(iii) 使用成績調査において本薬を含む化学療法投与時(何れもトラスツズマブの併用はされていない。)に乳癌患者のみで認められる特異的な副作用は報告されていないことを踏まえ、日本人乳癌患者においても、本薬とトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能と考えられること

なお、効能・効果の設定については、検討会議において、以下のとおり判断されており、公知申請の該当性報告書が取り纏められている。

① 効能・効果上に「HER2 陽性」の内容を表記することについて

本薬の作用機序を考慮した場合、本薬の効能・効果において「HER2 陽性」の内容を表記することは適当でないと考える。用法・用量においてトラスツズマブと併用することが明示されていれば、本薬の効能・効果については「乳癌」と表記することで、本薬の対象として適切な患者選択がなされるものと判断した。

② 術前補助化学療法としての本薬の有効性について

本薬の HER2 陽性の乳癌患者における術前補助化学療法としての有効性について、第Ⅱ相試験において一定の pCR 率(機構注：病理組織学的完全奏効率)が得られている。さらに、当該対象患者と治療時期の差異はあるが HER2 陽性の転移性乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験、及び乳癌患者における術後補助化学療法での第Ⅲ相試験において、time-to-event に関して有効性が期待される成績が得られている。以上を踏まえ、術前補助化学療法に対する有効性及び安全性が確立していないとの注意喚起を行う必要性は低いと判断した。

なお、pCR 率は術前補助化学療法の有効性評価指標としてよく用いられているとは理解しているが、当該指標の意義等については慎重な議論が必要と考えており、本来、術前補助化学療法における有効性を示すためには、time-to-event データが得られていることが望ましいと考える。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 23 年 4 月 28 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与の「乳癌」に対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 4 月 28 日付薬食審査発 0428 第 7 号)、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」(平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡)に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での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. 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、検討会議にて取り纏められた報告書「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：カルボプラチン（乳癌）」、添付文書（案）等が資料として提出された。

<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。

なお、今回の承認申請において、第15改正日本薬局方に基づき、既承認用法・用量で併用薬剤として設定されている「硫酸ビンクリスチン」を「ビンクリスチン硫酸塩」に変更することは差し支えないと判断した。

(2) 添付文書（案）について

機構は、添付文書（案）について、更に追記・修正すべき点はないと判断した。

(3) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の癌腫での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う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又は製造販売後臨床試験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23年4月28日付薬食審査発0428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23年4月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：カルボプラチン（乳癌）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、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製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌

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
小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）
（下線部追加）

[用法・用量] 1.頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リン

パ腫、非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

2.乳癌の場合

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

3.小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注又は400mg/m²（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

ピンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

4.本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

（下線部追加・変更）

[警告]（変更なし）

(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) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児の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すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 乳癌患者に本剤を投与する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者では、骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標としてGFR (Glomerular filtration rate:糸球体ろ過値) 等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。
- (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献 (「抗がん剤報告書：カルボプラチン (小児)」等) 及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。