

審査報告（２）

平成 14 年 1 月 15 日作成

[販 売 名] カルセド原末、カルセド原末住友、カルセド注 20mg、カルセド注 50mg
[一 般 名] 塩酸アムルピシン
[申 請 者] 住友化学工業株式会社、住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 9 月 13 日

１．審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

（１）表在性膀胱癌に対する効能について

今回申請の表在性膀胱癌に対する効能について、国内後期第 Ⅲ 相試験で本薬が表在性膀胱癌に対する既承認薬である塩酸エピルピシン（EPI）に対する非劣性を証明できなかったこと、同試験の計画段階で本薬の膀胱内 2 時間保持を本薬の至適用法とした根拠及び試験途中で EPI と同じ膀胱内 1 時間保持としても本薬の有用性を示し得ると判断した根拠が不十分であること、本薬は膀胱刺激作用が少なく長時間の膀胱内保持が可能とされているが、実際は各臨床試験での膀胱内 2 時間保持が出来ていない症例が多いこと、本薬の経尿道的腫瘍切除術後の膀胱がん再発予防効果は推測であり、実際には検証されていないことなどから、表在性膀胱癌に対して本薬が有用と判断することは困難であるとの見解で、専門委員と審査センターは一致した。

上記の結論を踏まえて審査センターは、今回提出された資料からは表在性膀胱癌に対する本薬の有用性を評価することは困難であると申請者に伝達した。

申請者は、今回の申請効能より表在性膀胱癌の効能を取り下げると回答し、審査センターはこれを了承した。

（２）心毒性について

本薬の臨床試験では、類薬のドキソルピシンで用量依存的に認められるような重篤な心毒性は認められておらず、各試験において 3～19% 観察された心電図異常についても循環器専門医より「病的意味は少ない」と診断されているが、審査センターは、これまでの臨床試験のみで本薬による心毒性が十分に検証されたと判断するのは尚早であり、市販後特別調査として適切な症例数での心毒性に関する検討を行うことが望ましいと考えた。専門委員も審査センターの見解を支持した。

申請者は上記事項に関する指摘をうけて、以下のように回答した。

本薬はアントラサイクリン系抗癌剤であることから、市販後は心毒性に注意し慎重な対応が必要であると考え、本薬の適正使用を推進するために以下の対応を行う。

1) 使用上の注意における注意喚起として、心機能異常又はその既往歴のある患者及びアントラサイクリン系薬剤の前治療が限界量（塩酸ダウノルビシンでは総投与量が体重当たり 25mg/kg、塩酸ドキソルビシンでは総投与量が体表面積当たり 500mg/m²、塩酸エピルビシンでは総投与量が体表面積当たり 900mg/m²、塩酸ピラルビシンでは総投与量が体表面積当たり 950mg/m² 等）に達している患者を「禁忌」の項に設定し、さらに「重要な基本的注意」に、適宜心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察する旨を記載する。

2) 市販直後調査を含む副作用自発報告において、心筋障害をはじめ重篤な副作用の速やかな収集を行い、必要に応じ使用上の注意事項の改訂等適切な措置を検討する。特に心筋障害発現症例については、発現要因に対する検討を考慮し ARR (Adverse Reaction Report) カード等を用い可能な限り詳細な情報収集を行う。

3) 心毒性に関する調査項目を設定（ 臨床検査所見として心電図等の心機能検査の推移を確認、 有害事象の中で特に心筋障害発現の有無を確認 ）し、本薬の日常診療における治療実態下での特別調査を行う。調査症例数は 例、調査年数は 年を予定し、本調査で問題点が検出された場合には、必要に応じて別途特別調査又は市販後臨床試験の実施等を検討する。

審査センターは、申請者からの回答を了承した。

2. 総合評価

審査センターは、以上の審議を踏まえ、提出された申請内容について、申請時の用法・用量は変更することなく、申請の効能・効果のうち表在性膀胱癌を除く以下の効能・効果で本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが適当であると判断する。

[効能・効果] 非小細胞肺癌、小細胞肺癌

3. 再審査期間

本薬は、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年、また、毒薬及び劇薬の指定の要否については、急性毒性試験成績等から、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当すると判断した。